

# **MEMOIRE**

## **DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES**

**De Pharmacie Hospitalière et des Collectivités**

**Soutenu le 24 mai 2013**

**Par Mr Maxime Annereau**

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de:

# **THESE**

## **POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

---

### **TITRE**

**Evaluation des pratiques professionnelles : Audit clinique sur  
l'utilisation de la rasburicase dans le syndrome de lyse tumorale**

---

### **JURY**

**Président :** Mme le docteur Laurence Bonhomme-Faivre

**Membres :** Mr le docteur Patrick Tilleul

Mr le Docteur François Lemare

Mr le Professeur Ollivier Legrand

Mme le Docteur Anne Vekhoff

Mme le Docteur Anne-Christine Joly

## *Remerciements*

**Au jury,**

**Madame le Docteur Laurence Bonhomme-Faivre**

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements.

**Monsieur le Docteur Patrick Tilleul**

Merci d'avoir accepté avec gentillesse et intérêt d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre disponibilité et pour vos compétences apportées à ce travail. Merci de m'avoir laissé m'aventurer avec les hématologues dans ce sujet qui m'a passionné et pour vos conseils dans l'exercice de la pharmacie clinique. Veuillez considérer l'expression de mes sentiments respectueux.

**Monsieur le Docteur François Lemare**

Merci de m'avoir orienté et conseillé tout au long de mon internat. Merci pour la qualité et la pertinence de vos remarques et d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour vos compétences et votre temps consacré aux travaux que nous avons réalisés ensemble. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

**Monsieur le Professeur Ollivier Legrand**

Merci de m'avoir accueilli au sein du service d'hématologie de l'hôpital St Antoine et de vous être joint à Patrick TILLEUL et de m'avoir proposé ce sujet qui m'a permis de m'épanouir dans la pharmacie clinique. Merci d'avoir su m'apporter les connaissances et la disponibilité nécessaire à la réalisation de cette thèse qui, je l'espère sera utile pour les patients et le service d'hématologie. Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance.

**Madame le Docteur Anne VEKHOFF**

Merci Anne, pour tout. Grâce à toi j'ai pu m'intégrer facilement dans le service d'hématologie. Merci pour ta patience, car il en fallu pour m'encadrer dans ce travail comme dans les autres domaines sur lesquels nous avons travaillé ensemble. Merci des connaissances que tu m'as apportées et de la liberté de travail que tu m'as laissée au sein du service. Soit assurée de ma plus grande reconnaissance et de ma sincère amitié.

### **Madame le Docteur Anne Christine Joly**

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Je te remercie pour tes conseils et pour les connaissances que tu m'as apportées au quotidien dans mon travail au sein du service d'hématologie.

### **A ceux qui m'ont aidé dans ce travail,**

Mes deux externes lors de ce travail, Lucie et Aurélie sans qui je n'aurais jamais pu faire ce travail.

Cécile, qui a été avec moi pendant tout mon master 2 et qui m'a aidé pour ce travail.

Merci à toutes les personnes avec qui j'ai eu l'honneur de travailler.

### **A ma famille,**

#### **Mes parents,**

Merci de votre patience pendant toutes ces années d'études. Je sais que vous vous demandez encore si je vais m'arrêter un jour d'aller à l'école; je crois qu'on commence à en voir la fin. Je crois que c'est un peu grâce à vous si j'aime autant étudier et apprendre. Merci

#### **A mes amis,**

Nico, Will, Antoine, Flavian, Myriam, merci pour ces années passées ensemble sur Nantes et tous ces moments d'humour et de plaisanteries.

Mes nouveaux amis sur Paris, il y en a trop pour citer tout le monde et je tiens à les remercier de leur présence. Je ne citerais que ceux qui me supportent depuis le début, Fabien, Cyril, Assia. A tous les autres, merci aussi, je vous adore.

# I. Sommaire

<b>I. SOMMAIRE</b>	<b>4</b>
<b>II. LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>7</b>
<b>III. LISTE DES FIGURES</b>	<b>8</b>
<b>IV. LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>9</b>
<b>V. INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>VI. LE SYNDROME DE LYSE Tumorale</b>	<b>11</b>
<b>A. Physiopathologie</b>	<b>11</b>
1. Hyperuricémie	13
2. Hyperphosphatémie	14
3. Hypocalcémie	15
4. Hyperkaliémie	15
5. Les manifestations cliniques du syndrome de lyse :	16
6. Le syndrome de lyse biologique	20
7. Le syndrome de lyse clinique:	21
<b>B. Pathologies associées au syndrome de lyse</b>	<b>22</b>
1. Les pathologies à risque de syndrome de lyse élevé :	22
2. Les pathologies à faible risque de syndrome de lyse	24
<b>C. Traitement du SLT</b>	<b>26</b>
1. Hyperhydratation :	26
2. Traitements symptomatiques	26
3. Les hypo-uricémiants	26
<b>D. Point réglementaire sur les traitements</b>	<b>31</b>
<b>VII. Proposition de prise en charge</b>	<b>36</b>
<b>A. Différentes posologies envisagées:</b>	<b>36</b>
<b>B. Classifier les pathologies selon leur niveau de risque</b>	<b>37</b>
1. Première proposition	37
2. Deuxième proposition se basant sur les données actuelles de la littérature	38

<b><u>VIII. LOI HPST ET EPP</u></b>	<b>46</b>
<b>A. ACCREDITATION ET CERTIFICATION</b>	<b>47</b>
<b>B. EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES</b>	<b>48</b>
<b>C. L'AUDIT CLINIQUE</b>	<b>51</b>
<b><u>IX. RATIONNEL DE CE TRAVAIL</u></b>	<b>53</b>
<b><u>X. OBJECTIFS</u></b>	<b>54</b>
<b><u>XI. METHODES</u></b>	<b>55</b>
<b>A. SE CONFORMER AUX REGLES DE L'EPP</b>	<b>55</b>
1. PLANIFIER	55
2. FAIRE	56
3. EVALUER LES ECARTS :	59
4. AMELIORER :	59
<b>B. ANALYSE ECONOMIQUE</b>	<b>60</b>
<b><u>XII. RESULTATS</u></b>	<b>61</b>
<b>A. QUESTIONNAIRE</b>	<b>61</b>
<b>B. RESULTATS DE LA PREMIERE PARTIE DE L'ETUDE</b>	<b>63</b>
<b>C. RESULTATS DE LA SECONDE PHASE DE L'ETUDE</b>	<b>66</b>
<b>D. BILAN CLINIQUE ET ECONOMIQUE DE CE TRAVAIL</b>	<b>69</b>
1. BILAN CLINIQUE	69
2. ANALYSE ECONOMIQUE :	73
<b><u>XIII. DISCUSSION</u></b>	<b>76</b>
<b>A. LE QUESTIONNAIRE</b>	<b>76</b>
<b>B. EPP</b>	<b>77</b>
1. 1 <sup>ERE</sup> PARTIE DE L'ETUDE	77
2. 2 <sup>EME</sup> PARTIE DE L'ETUDE	77
3. COMPARAISON DES DEUX PERIODES DE L'ETUDE	79
<b><u>XIV. CONCLUSION</u></b>	<b>82</b>
<b><u>XV. ANNEXE</u></b>	<b>84</b>

<b>A. ANNEXE I : QUESTIONNAIRE SUR LA PRESCRIPTION DE FASTURTEC</b>	<b>84</b>
<b>B. ANNEXE II TABLEAU DE RELEVÉ DES DONNÉES PATIENTS POUR L'ANALYSE.</b>	<b>85</b>
<b><u>XVI. BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>87</u></b>

---

## II. Liste des tableaux

Tableau 1 Récapitulatif de la prise en charge des manifestations biologiques du SLT. ....	16
Tableau 2 Paramètres biologiques modifiés lors du SLT .....	20
Tableau 3 Classification de Cairo et Bishop du syndrome de lyse (6).....	21
Tableau 4 Comparaison entre allopurinol et rasburicase.....	30
Tableau 5 Mortalité en réanimation et à l'hôpital des patients atteints de SLT biologique avec ou sans IRA .....	33
Tableau 6 Proposition thérapeutique selon Cairo & Bishop en 2004.....	37
Tableau 7 Niveau de preuve.....	38
Tableau 8 Niveau de recommandation .....	38
Tableau 9 Traitement associé à chaque niveau de risque de SLT.....	45
Tableau 10 Population de l'étude 2010. ....	64
Tableau 11 Distributions des prescriptions de rasburicase en fonction de la pathologie et du niveau de risque de SLT sur l'étude 2010 .....	65
Tableau 12 Population de l'étude 2010. ....	67
Tableau 13 Distributions des prescriptions de rasburicase en fonction de la pathologie et du niveau de risque de SLT sur l'étude 2011 .....	68
Tableau 14 Descriptif global de la population. ....	69
Tableau 15 Comparaison des prescriptions de rasburicase entre 2010 et 2011 selon le niveau de risque.....	71
Tableau 16 Prise en charge des patients à haut risque HRD dans les 2 parties de l'étude en 2010 et 2011.....	72
Tableau 17 Consommation de rasburicase en 2010 et 2011 dans le service d'hématologie..	73
Tableau 18 Résumé de l'analyse économique dans la situation optimale de prescription de rasburicase .....	75

### III. Liste des figures

Figure 1 Libération des composants intracellulaires lors d'un syndrome de lyse .....	12
Figure 2 Ensemble des perturbations hydro-électrolytiques du SLT selon le dossier du CNIM 2006 (8).....	13
Figure 3 Catabolisme des bases puriques .....	14
Figure 4 Mécanisme de régulation hydro-électrolytique rénal .....	17
Figure 5 Les différentes voies d'action des cristaux d'acide urique dans l'insuffisance rénale. Shimada et al.(22) .....	19
Figure 6 Mécanisme d'action de l'allopurinol et de la rasburicase dans le catabolisme des bases puriques.....	28
Figure 7 Mécanisme d'action de la lactate déshydrogénase.....	40
Figure 8 Risque de SLT dans les tumeurs solides, myélomes et leucémies chroniques. ....	41
Figure 9 Risque de SLT dans les leucémies aiguës. ....	42
Figure 10 Risque de SLT pour les lymphomes partie 1 .....	43
Figure 11 Risque de SLT pour les lymphomes partie 2 .....	43
Figure 12 Ajustement final du risque de SLT sur la fonction rénale (partie 1). ....	44
Figure 13 Ajustement final du risque de SLT sur la fonction rénale (partie 2). ....	44
Figure 14 Roue de Deming .....	49
Figure 15 Les différentes étapes d'un Audit Clinique selon P.Tilleul 2012 .....	51

## IV. Liste des abréviations

AEG : altération de l'état général

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ATP : Adénosine triphosphate

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EPP : Evaluation des pratiques professionnelles

G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase

GHS : Groupe homogène de séjour

HPST : Loi hôpital patient santé territoire

HRD : High risk disease

IL8 : Interleukine 8

IRA : Insuffisance rénale aigüe

IRD : Intermediate risk disease

LAL : Leucémie aigüe lymphoblastique

LAM : Leucémie aigüe myéloblastique

LDH : lactate déshydrogénase

LH: Lymphome de Hodgkin

LLC : Leucémie lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LNH : Lymphome non Hodgkinien

LNS : Limite normale supérieure

LRD : Low risk disease

MDS : Syndrome myélodysplasique

MM : Myélome multiple

NaCl : Chlorure de Sodium

PEP : Pratique exigible prioritaire

ROS : Reactive oxygen species

SLT : Syndrome de lyse tumorale

SLP : Syndrome lymphoprolifératif

T2A : Tarification à l'activité

## **V. Introduction**

Le Syndrome de lyse tumorale (SLT) est une urgence dans les pathologies cancéreuses pouvant avoir des conséquences importantes pour le patient, allant même jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Des traitements ont été proposés à partir de l'identification du mécanisme physiologique de la lyse tumorale (Urycosyme®) mais c'est l'introduction du rasburicase en 2001 qui marque un tournant important. Ce médicament présente une AMM dans le traitement du SLT, il est le premier traitement bien toléré chez les malades.

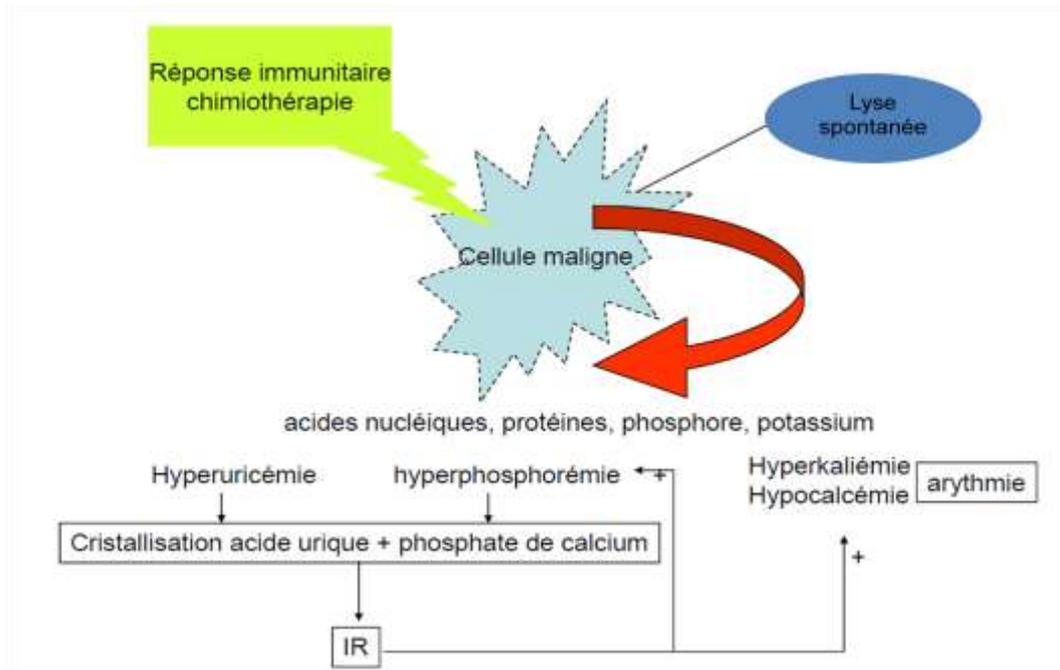
Ce travail s'est intégré dans les évaluations des pratiques professionnelles (EPP) obligatoires depuis la loi HPST de 2009. Cette étude a eu pour but d'optimiser la prescription du Fasturtec® au sein d'un service d'hématologie adulte en prenant un référentiel international validé comme outil pour une EPP sous la forme d'un audit clinique. En essayant de mieux prendre en charge les patients à risque et en évitant la sur-prescription des patients à faible risque de syndrome de lyse, ce travail a aussi permis la mesure des conséquences pharmaco-économiques de la réalisation de ce programme.

## **VI. Le Syndrome de lyse tumorale**

### **A. Physiopathologie**

Le pronostic vital des cancers s'est amélioré grâce au développement de nouvelles thérapies plus efficaces mais aussi par une meilleure maîtrise des effets indésirables des traitements et une meilleure gestion de leur complication. Une des complications graves rencontrées est le syndrome de lyse tumorale (SLT).

Le syndrome de lyse tumorale correspond à un ensemble de perturbations métaboliques résultant de la libération massive de composants intracellulaires lors de la lyse de cellules cancéreuses. La libération d'acides nucléiques, de protéines, de potassium et de phosphore dans la circulation sanguine va dépasser les capacités de régulation physiologique de l'organisme et induire une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une élévation des taux d'urée, une hyperphosphorémie et une hypocalcémie(1)(2)(3). Ce syndrome est retrouvé plus particulièrement lors du traitement des cancers hématologiques ayant un grand nombre de cellules cancéreuses et un pouvoir prolifératif élevé. Ces complications peuvent compromettre l'administration complète d'un traitement par chimiothérapie(4), mettre en jeu le pronostic vital du malade et sont associées à une durée d'hospitalisation plus longue et des coûts de prise en charge plus élevés(5).



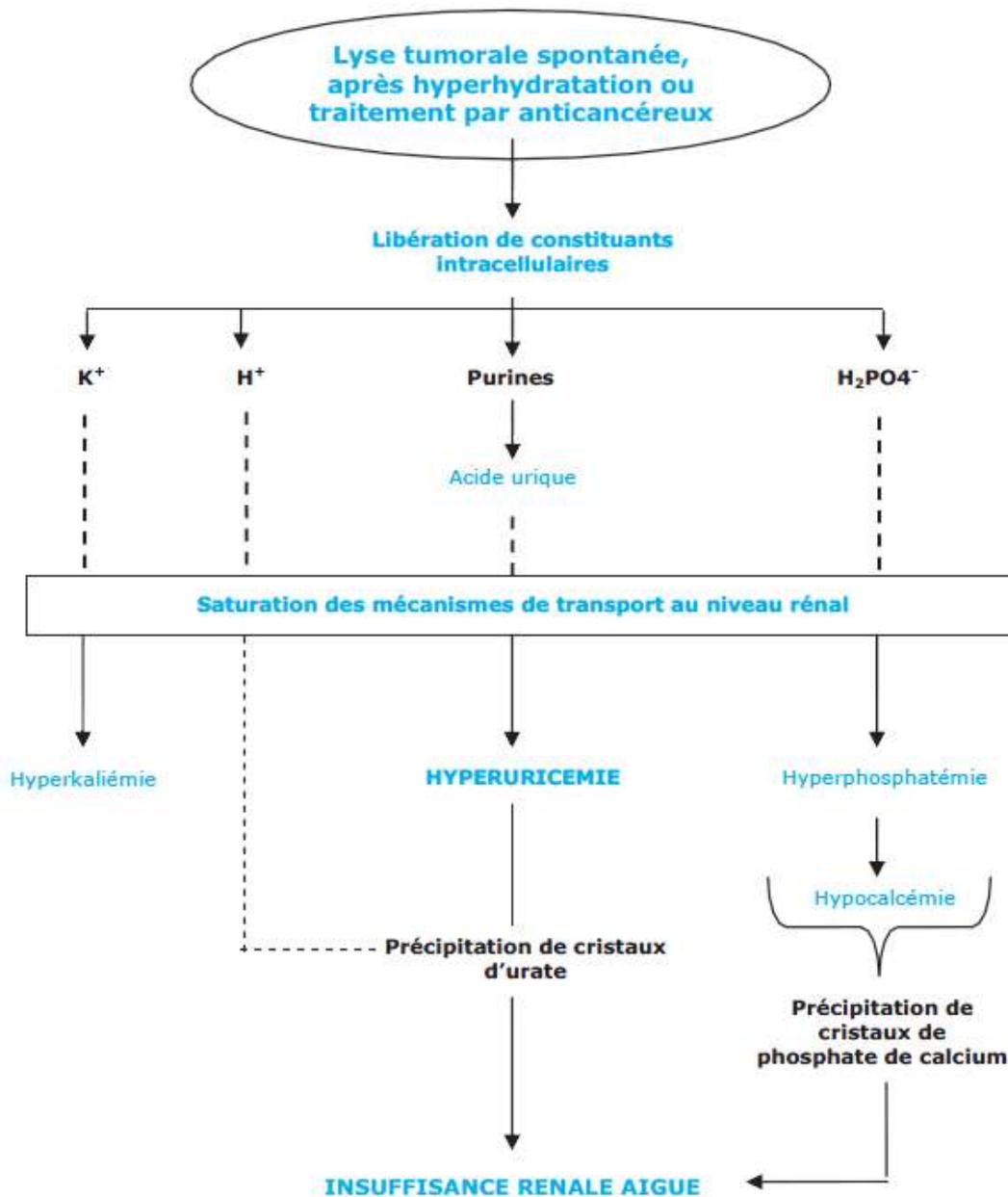
**Figure 1 Libération des composants intracellulaires lors d'un syndrome de lyse**

L'hyperuricémie(6) est la conséquence de la lyse rapide des acides nucléiques cellulaires riches en base purique. Cette hyperuricémie peut conduire à la cristallisation de l'acide urique en cristaux d'urate et de phosphate de calcium, le phosphore étant lui aussi libéré par la lyse des cellules tumorales. La présence de ces cristaux au niveau intra-tubulaire entraîne une insuffisance rénale aigüe(7).

Cette insuffisance rénale va aggraver l'hyperkaliémie. L'hypocalcémie induite par la formation de cristaux d'acide urique et de phosphate ainsi que l'hyperkaliémie risque de provoquer une arythmie cardiaque potentiellement fatale pour le malade.

L'ensemble de ces manifestations se produit généralement spontanément ou dans les 12 à 72 heures après une chimiothérapie cytoréductrice.

Le syndrome de lyse peut être divisé en deux catégories ; d'une part le syndrome de lyse biologique regroupant les conséquences directes de la lyse cellulaire, et d'autre part le SLT clinique associant les manifestations cliniques et biologiques du SLT. Cette classification a une valeur pronostique sur la survie du malade.

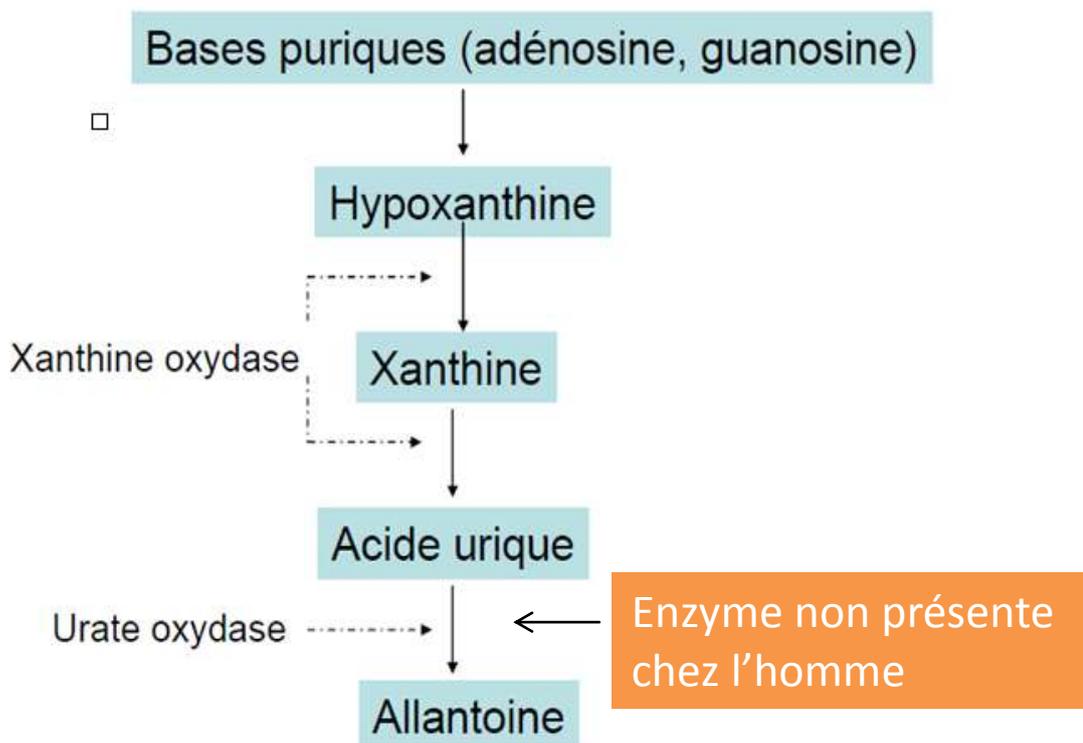


**Figure 2 Ensemble des perturbations hydro-électrolytiques du SLT selon le dossier du CNIM 2006 (8)**

### 1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie est définie comme un taux d'acide urique sanguin supérieur à 476  $\mu\text{mol/L}$ . Elle provient du catabolisme d'acides nucléiques riches en bases puriques issus de la destruction des cellules tumorales. Chez la plupart des espèces de mammifères, excepté l'homme, l'acide urique est transformé en allantoiné par l'urate-oxydase, enzyme absente chez l'homme (figure 3)(7)(9)(10). Normalement l'acide urique est filtré au niveau du

glomérule puis réabsorbé au niveau du tubule rénal et sécrété dans la partie distale du néphron (figure 4). L'acide urique, qui est normalement soluble au pH physiologique, va précipiter en milieu acide lorsque la capacité de filtration tubulaire rénale se retrouve dépassée (figure 2). L'acide urique précipite sous forme de cristaux au niveau de la lumière du tubule rénal. Cette précipitation entraîne l'obstruction du tubule rénal et conduit ainsi à l'apparition d'une insuffisance rénale aigüe(11). Le traitement à mettre en place est un traitement par des hypo-uricémiant : allopurinol ou rasburicase (les hypo-uricémiants seront détaillés dans la partie traitement). Dans les cas où les traitements hypo-uricémiants ne seraient pas suffisants, le traitement symptomatique sera celui d'une insuffisance rénale aigüe : adaptation de la posologie des médicaments éliminés par les reins, adaptation des apports hydriques et si besoin dialyse.



**Figure 3 Catabolisme des bases puriques**

## 2. Hyperphosphorémie

L'hyperphosphorémie est définie chez l'adulte comme un taux de phosphore supérieur à 1.45 mmol/L. La concentration en phosphore intracellulaire étant plus importante que celle du milieu extracellulaire, la lyse des cellules tumorales entraîne une hyperphosphorémie. L'hyperphosphorémie est un des premiers signes du SLT et se manifeste cliniquement par

des nausées et des vomissements. Pour des concentrations supérieures à 2.1mmol/L, des arythmies et des convulsions peuvent être observées. Dans ce cas, un traitement par un chélateur peut être mis en place par des oxydes d'aluminium (RENAGEL®) ou des polymères réticulés tel que le RENVELA®. Si ces mesures sont inefficaces une hémodialyse devra être envisagée. L'hyperphosphorémie va aussi participer à l'insuffisance rénale avec la formation de cristaux de phosphate de calcium qui vont précipiter dans les tubules rénaux(12)(13).

### **3. Hypocalcémie**

On parle d'hypocalcémie à partir d'une concentration plasmatique en calcium inférieure à 1.75mmol/L. Cette hypocalcémie est une conséquence indirecte du SLT associé et à l'hyperphosphorémie par consommation via la formation de cristaux de phosphate de calcium. L'hypocalcémie peut mettre en jeu le pronostic vital du malade avec des défaillances musculaires, cardiovasculaires et/ou neuronales(14)(15). Le traitement à mettre en place est symptomatique avec la perfusion de gluconate de calcium ; cependant, il y a alors un risque d'aggraver l'insuffisance rénale en cas d'hyperphosphatémie majeure.

### **4. Hyperkaliémie**

L'hyperkaliémie est définie comme une concentration en potassium plasmatique supérieure à 5mmol/L. Elle résulte de la lyse des cellules tumorales avec une libération du potassium intra cellulaire et aussi plus tardivement de l'insuffisance rénale aiguë par défaut d'élimination du potassium. Elle se manifeste par des nausées, vomissements, mais aussi des atteintes neuromusculaires : crampes, paresthésies pouvant aller jusqu'à la paralysie. L'hyperkaliémie participe aux troubles cardiovasculaires (16)(17). Le traitement symptomatique à mettre en place lors d'une hyperkaliémie est la prise d'un chélateur du potassium : le KAYEXALATE® à la dose de 1 à 1.5g/kg/jour (8)(18). En cas d'hyperkaliémie sévère, il est possible de recourir à l'administration de gluconate de calcium et/ ou d'insuline + Glucose 10%. Le calcium va avoir un effet antagoniste du potassium au niveau cardiaque. L'insuline, elle, va entraîner une entrée simultanée dans la cellule du glucose et du potassium. En effet, elle stimule au niveau musculaire la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase des muscles squelettiques et des hépatocytes entraînant l'entrée du glucose et du potassium dans la cellule(19).

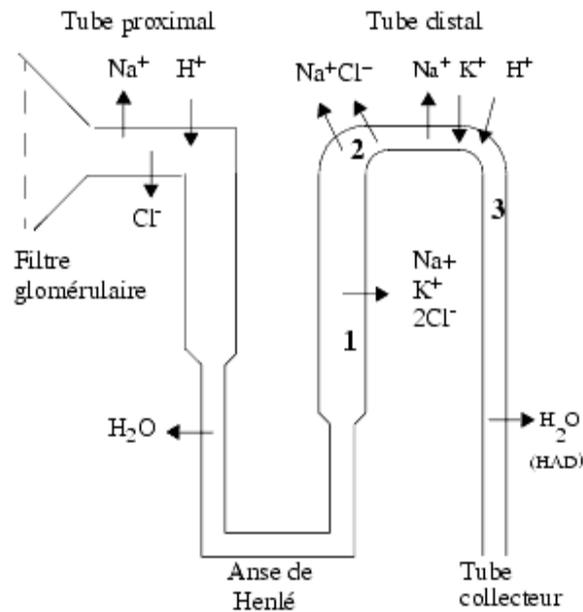
Signe biologique	Traitement symptomatique
Hyperuricémie	Hypo-uricémiants Dialyse si besoin
Hyperphosphorémie	Modérée ( $\geq 1.45$ mmol/L) chélateurs : RENAGEL <sup>®</sup> , RENVELA <sup>®</sup> Sévère dialyse
Hypocalcémie	Gluconate de calcium si besoin
Hyperkaliémie	Modérée ou asymptomatique chélateur du potassium : KAYEXALATE <sup>®</sup> Sévère ou symptomatique : gluconate de calcium +/- insuline (0.1 UI/Kg) Dialyse

**Tableau 1 Récapitulatif de la prise en charge des manifestations biologiques du SLT.**

**5. Les manifestations cliniques du syndrome de lyse :**

***a) Insuffisance rénale et SLT***

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est la manifestation la plus redoutée du SLT car elle va amplifier les troubles hydro-électrolytiques responsables des autres manifestations cliniques (20).



**Figure 4 Mécanisme de régulation hydro-électrolytique rénal**

Il existe 3 grandes catégories d'IRA(21) :

- L'IRA obstructive ou post-rénale : il y a la présence d'un obstacle sur la voie d'élimination de l'urine. Les causes peuvent être un hématome compressif, un cancer pelvien...
- IRA fonctionnelle ou pré-rénale : il s'agit d'une baisse de la filtration glomérulaire consécutive à une baisse du débit cardiaque ou de la perfusion rénale. Les causes peuvent être le choc septique, une hémorragie, la prise de médicaments (AINS...).
- IRA organique : le rein est directement atteint. Plusieurs possibilités d'atteintes : atteinte tubulaire, glomérulaire, interstitielle ou microvasculaire.

L'IRA se définit par une baisse rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG) se traduisant par une élévation de la créatinine (le DFG est évalué par la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockroft-Gault). Les grandes manifestations biologiques sont :

- Elévation de la créatinine
- Elévation de l'urée plasmatique

- Acidose métabolique liée dans un premier temps à un défaut de réabsorption des bicarbonates au niveau du tube proximal puis à un défaut de réabsorption des ions  $H^+$
- Hyperkaliémie par une diminution de l'excrétion du potassium (nausées vomissements/ crampes)
- Déshydratation extracellulaire (soif/ signe du pli cutané)
- Hyperhydratation intracellulaire (trouble de conscience)

Les manifestations cliniques de l'IRA sont donc très variables. L'IRA peut être asymptomatique ou aller jusqu'à des formes graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations sont les conséquences des troubles biologiques : troubles musculaires (hyperkaliémie), troubles de la conscience, nausées et vomissements (hyperkaliémie et hypocalcémie).

Les causes de l'IRA aigüe peuvent être nombreuses. Dans le cas présent, elle est due à l'hyperuricémie et à la formation de cristaux au niveau du tubule rénal (22)(23).

(1) Voie dépendante de la formation de cristaux

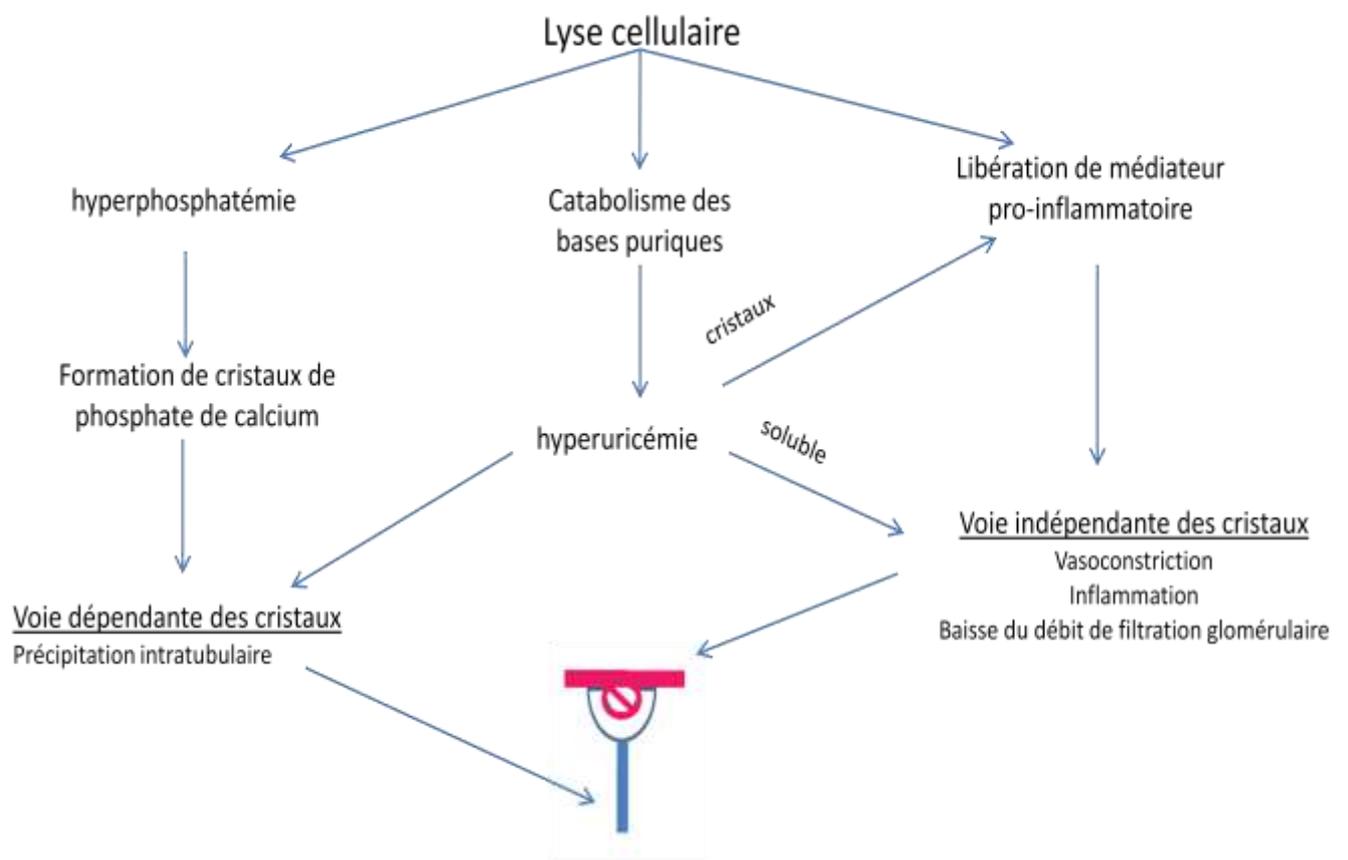
L'insuffisance rénale aigüe (IRA) dans le syndrome de lyse est principalement due à la précipitation des cristaux d'acide urique et de phosphate de calcium au niveau de la lumière des tubules rénaux. La précipitation de ces cristaux d'acide urique va entraîner la production de cytokines pro-inflammatoires et de protéines chémo-attractantes via un phénomène de stress oxydant. Les cristaux d'acide urique induisent, notamment dans le tubule, la production de «macrophage migration inhibitor factor» MIF, ce qui entraîne une accumulation de macrophages et la formation d'un granulome inflammatoire. De plus, le contact des cristaux d'acide urique avec l'épithélium rénal génère le recrutement de polynucléaires neutrophiles via des cytokines pro-inflammatoires (IL8 – leukotriène...) qui augmentent l'inflammation locale.

(2) Une voie indépendante des cristaux

L'acide urique en grande quantité stimulerait le système rénine angiotensine, ce qui aurait pour conséquence la baisse des taux de NO responsable de la vasoconstriction observée.

Cette idée est reprise dans plusieurs études montrant le rôle de l'acide urique dans l'hypertension. De plus, l'acide urique, même sous forme soluble, entraîne une vasoconstriction et possède un pouvoir pro-inflammatoire via la stimulation de la NADPHoxidase et du stress oxydant (ROS : reactive oxygen species). L'acide urique soluble intervient donc dans des phénomènes, de vasoconstriction et d'inflammation, connus pour induire une IRA.

L'acide urique sous ces deux formes participe à la formation d'une insuffisance rénale aiguë lors du SLT : une IRA mixte, fonctionnelle et organique, avec la part organique majoritaire.



**Figure 5 Les différentes voies d'action des cristaux d'acide urique dans l'insuffisance rénale. Shimada et al.(22)**

***b) Arythmie et SLT***

Les troubles cardiovasculaires sont la conséquence directe des troubles électrolytiques : l'hypocalcémie va induire des allongements des segments ST et QT sur l'électrocardiogramme du malade, ce qui se manifeste par une arythmie ventriculaire

(tachycardie ventriculaire polymorphique) qui peut entraîner la mort. L'hyperphosphorémie ainsi que l'IRA aigüe aggravent les troubles cardiaques potentiellement présents(1)(24) .

**c) Convulsion et SLT**

Les convulsions et tétanies sont les signes d'une atteinte du système nerveux central liées à l'hyperphosphorémie et à l'hyperkaliémie engendrées lors de la lyse cellulaire et renforcées par de l'IRA(25)(6) .

*Les manifestations de syndrome de lyse sont donc celles de l'IRA aggravées par la présence d'un trouble électrolytique lié à la lyse massive des cellules cancéreuses.*

**6. Le syndrome de lyse biologique**

Une définition du syndrome de lyse biologique a été proposée en 2004 par Cairo & Bishop en se basant sur les valeurs des paramètres modifiés lors du SLT(6).

Paramètre biologique	Valeur normale	Valeur seuil	Variation par rapport à la valeur initiale
Acide urique	150 à 420 µmol/L	>476 µmol/L	+25%
Potassium	3.5-5 mmol/L	>6 mmol/L	+25%
Phosphore	0.8-1.4 mmol/L	>1.45 mmol/L	+25%
Calcium	2.1 à 2.6 mmol/L	<1.75 mmol/L	-25%

**Tableau 2 Paramètres biologiques modifiés lors du SLT**

Pour définir un syndrome de lyse biologique il faut qu'au moins deux des paramètres du tableau dépassent les valeurs seuils ou soient modifiés de +/-25% par rapport aux valeurs biologiques du patient au départ. Ces paramètres sont étudiés dans les 2 jours précédant l'administration de la chimiothérapie et les 7 jours suivant la chimiothérapie.

### 7. Le syndrome de lyse clinique:

Le SLT clinique reprend l'ensemble des points définis précédemment. Il se base d'une part sur le SLT biologique (défini par 2 paramètres parmi le phosphore, le potassium et le calcium modifié selon tableau 1) et d'autre part sur les conséquences organiques des perturbations induites par la libération massive de composés intra cellulaires (tableau 3). Cette classification a une valeur pronostique sur la survie du malade.

Grade	0	1	2	3	4	5
SLT Biologique	-	+	+	+	+	+
Créatinine*	<1.5	1.5	1.5 à 3	>3 à 6	>6	>6
Arythmie cardiaque	Non	Pas de traitement	Intervention Médicale Non urgente	Traitement symptomatique urgent	Mise en jeu du pronostic vital	MORT
Convulsion	Aucune	Aucune	Rare	Convulsions avec altération de la conscience	Crise d'épilepsie réfractaire	MORT

**Tableau 3 Classification de Cairo et Bishop du syndrome de lyse (6)**

**\* La créatinine est exprimée en nombre de fois supérieure à la valeur normale. A partir de 1.5 fois la valeur normale, la créatinine est considérée comme augmentée. Les valeurs normales doivent tenir compte du sexe et de l'âge du malade : femme adulte 105 µmol/L homme adulte 114 µmol/L. Les valeurs normales sont plus basses chez l'enfant.**

Devant la gravité des manifestations du SLT, il apparaît important de définir les pathologies dans lesquelles ce syndrome est le plus fréquemment présent.

## **B. Pathologies associées au syndrome de lyse**

Le syndrome de lyse est plus particulièrement associé aux pathologies hématologiques cancéreuses telles que :

- le Lymphome non Hodgkinien (LNH)
- le Lymphome ou leucémie de Burkitt
- la Leucémie Aigüe Myéloblastique (LAM)
- la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL).

Une revue internationale rétrospective sur des LAM tout type confondu montre que 130 patients sur 772 ont présenté un SLT, soit 17% (5% de SLT clinique et 11.9% de SLT biologique)(24). Pour les LNH, une étude sur les populations pédiatriques et adolescentes montre un taux de 4.4% de SLT ; dans cette même étude, il est retrouvé un risque spécifique de 8.4%, pour les LAL de type B et les lymphomes de Burkitt(26).

### **1. Les pathologies à risque de syndrome de lyse élevé :**

Les pathologies à risque élevé de SLT sont toutes des urgences médicales nécessitant une prise en charge immédiate du patient après la découverte de la pathologie cancéreuse. Les chimiothérapies associées à ces pathologies sont des chimiothérapies lourdes visant à détruire les cellules cancéreuses présentes en grande quantité. La destruction de ces cellules de manière spontanée ou suite à la chimiothérapie peut être à l'origine de ce syndrome de lyse.

#### **a) LNH**

Les Lymphomes non hodgkiniens ont un large éventail de présentations histologiques et caractéristiques cliniques ce qui peut rendre leur diagnostic difficile.

Le LNH est un cancer des tissus lymphoïdes se développant le plus souvent dans un groupe de ganglions lymphatiques. Cependant, dans 40% des cas, il existe des atteintes extra ganglionnaire dans d'autres organes tels que l'estomac, l'intestin, la peau ou le cerveau. Les manifestations de cette pathologie sont un AEG, un amaigrissement, des sueurs nocturnes(27).

Les LNH sont divisés en deux sous types principaux selon le type cellulaire : 85 à 90% sont des lymphomes à cellules B (Lymphocytes B anormaux) et les autres sont des lymphomes T (Lymphocytes T anormaux) ou à cellules NK (Natural Killer, cellules proches des lymphocytes T)(28). En tout, ce sont près de 30 sous types de lymphomes qui sont regroupés sous l'appellation LNH. En France, on estime à 11 700; le nombre de nouveaux cas en 2011, ce qui fait de ce cancer le 5<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France(29) .

### **b) Les leucémies aigües**

#### (1) LAM

La LAM est un cancer de la lignée myéloïde des leucocytes.

Il s'agit d'un envahissement médullaire de cellules immatures : les myéloblastes. Ces cellules immatures sont la conséquence d'un blocage de maturation des cellules de la lignée myéloïde à différents stades de différenciation au sein de la moelle osseuse. Cela entraîne une insuffisance médullaire, les cellules immatures prenant la place des cellules saines. La cytopénie résultante peut provoquer des manifestations cliniques : anémie (fatigue, dyspnée), neutropénie (plus grande sensibilité aux infections), une thrombopénie (risque hémorragique)(30). L'incidence de cette pathologie est de 3 cas /100 000 habitants et l'âge moyen de découverte est de 64 ans. Du fait du vieillissement de la population, l'incidence globale de la maladie augmente de 0.9%/an(31) .

#### (2) LAL

La LAL est l'autre forme des leucémies aigües. Elle représente 20% de ces leucémies. Il s'agit ici d'un envahissement de la moelle osseuse par une population lymphoïde immature et monoclonale : les lymphoblastes. L'envahissement de la moelle osseuse va entraîner une inhibition de l'hématopoïèse. Les signes cliniques seront donc les mêmes que ceux de la LAM avec en plus des douleurs osseuses pour les malades. Deux grandes catégories de LAL sont définies selon le sous type de clone :

- LAL de type B : le progéniteur est une cellule de lignée B
- LAL de type T : le progéniteur est une cellule de lignée T

La LAL est une maladie de l'enfant et de l'adolescent, avec un pic entre 2 et 5 ans(32). Cela représente 4 cas/100 000 enfants en France. Il s'agit essentiellement de LAL de type B(33). Par la suite, chez l'adolescent et le jeune adulte, on retrouve des LAL de type T avec une incidence plus faible de 1.6 cas/100 000. Les LAL chez les personnes âgées sont rares mais leur incidence est en augmentation(31).

### ***c) Lymphome/leucémie de Burkitt***

Le lymphome de Burkitt est une tumeur provenant de l'évolution maligne des cellules lymphoïdes B. Comme pour le LNH, il est fortement associé à une infection virale, ici le virus Epstein-Barr, ainsi qu'aux états d'immunodépression des patients. Il s'agit d'une pathologie rare, 1 à 2% des lymphomes. Le lymphome de Burkitt est le cancer infantile le plus fréquent dans les zones où le paludisme est endémique. Il est aussi retrouvé associé chez les malades immunodéprimés atteints du VIH.

Les manifestations cliniques se révèlent par un syndrome abdominal avec des douleurs aiguës et irradiantes, mais aussi des atteintes méningées et médullaires. Cette pathologie se retrouve aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant(34).

## **2. Les pathologies à faible risque de syndrome de lyse**

Ce sont des pathologies dont l'urgence médicale est moins immédiate et dont les thérapeutiques sont moins agressives que pour les pathologies précédentes.

### ***a) Les autres syndromes lymphoprolifératifs :(SLP)***

C'est un ensemble de maladies caractérisées par une prolifération de cellules d'origines lymphoïdes. Ce sont les leucémies lymphoïdes chroniques, les leucémies promyélocyaires, les Waldenström...

La LLC est la leucémie la plus fréquente en Europe et en Amérique du nord ; elle se caractérise par une prolifération anormale en grande quantité de petits lymphocytes matures (plus de 5000/ mm<sup>3</sup>) mais peu fonctionnels. La raison de cette accumulation est un défaut de mort des cellules produites. Comme pour la LAM, il existe deux classifications en fonction du sous type de clone :

- lymphocyte B pour les LLC de type B
- lymphocyte T pour les LLC de type T

La LLC se manifeste généralement de façon bénigne au moment du diagnostic : fatigue chronique, altération de l'état général (AEG), sueurs nocturnes, plus rarement infection à répétition. La LLC est une pathologie de l'adulte. L'âge moyen à la découverte est de 65 ans ; son incidence dans la population américaine est estimée à 3.5 cas/ 100 000 habitants(35)(36)(37).

**b) Les syndromes myéloprolifératifs :**

C'est un ensemble de pathologies dans lesquelles on retrouve une production anormale de cellules myéloïdes matures. Ces cellules sanguines vont pouvoir envahir la moelle osseuse entraînant une insuffisance médullaire. On retrouve dans cet ensemble des polyglobulies primitives, des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) ...

La LMC est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la translocation (9-22) (q34 ; q11) (chromosome de Philadelphie), le gène BCR-ABL résultant de la translocation code pour un transcrit à activité tyrosine kinase. Cela entraîne une production anormale de polynucléaires matures. Comme pour la LLC, sa découverte est souvent fortuite : AEG, fatigue, splénomégalie. Cette maladie atteint l'adulte : l'âge moyen au dépistage est de 50 ans. Son incidence dans la population française est de 1 cas pour 100 000 habitants. Sa mutation caractéristique (9-22) a permis de développer les premières thérapeutiques ciblées en hématologie : l'imatinib(38).

**c) Le lymphome Hodgkinien : (LH)**

Le lymphome de Hodgkin se caractérise par la présence de grandes cellules atypiques : les cellules de Sternberg (cellule originaire de la lignée B). Comme pour les LNH, des atteintes ganglionnaires sont retrouvées, ici, essentiellement au niveau du cou, des aisselles et de l'aîne. La découverte se fait par la présence de grosses adénopathies au niveau des zones citées ainsi que par la présence d'une splénomégalie et une hépatomégalie. L'incidence de cette maladie est de 4 cas pour 100 000 habitants et atteint essentiellement deux populations : les jeunes adultes (20-30 ans) et les séniors de plus de 70 ans(39)(40).

## **C. Traitement du SLT**

Les traitements de syndrome de lyse reposent sur une hyperhydratation, la prise en charge des troubles hydro-électrolytiques et les traitements hypo-uricémiants.

### **1. Hyperhydratation :**

L'hyperhydratation est la mesure préventive et curative la plus importante dans la prise en charge du SLT. Elle doit être débutée le plus tôt possible à la dose de 2 à 3 L/m<sup>2</sup> soit un apport de 4 à 6L/jour(41). Les solutés d'hydratation peuvent être du NaCl 0.9% ou du glucose 5% (G5) selon les habitudes des prescripteurs. Le but est d'améliorer la filtration en augmentant le débit sanguin affluant au rein (lutte contre l'IRA organique). Cela empêche aussi la précipitation des cristaux en favorisant l'élimination des phosphates et de l'acide urique (lutte contre l'IRA fonctionnelle). Pour éviter une surcharge hydrique, le recours à des diurétiques de type furosémide pourra être envisagé (furosémide : posologie de 0.5 à 1mg/kg 2 fois par jour, si besoin jusqu'à 4 fois par jour)(8)(42).

L'hyperhydratation alcaline auparavant conseillée pour solubiliser les cristaux d'acide urique est aujourd'hui déconseillée car elle augmente la précipitation des cristaux de phosphate de calcium.

### **2. Traitements symptomatiques**

Les traitements symptomatiques reposent sur une surveillance (monitoring) quotidienne ou pluriquotidienne des bilans sanguins du patient puis, en l'application des mesures adaptées à chaque perturbation (cf. tableau 2).

### **3. Les hypo-uricémiants**

En France, il existe deux molécules commercialisées comme hypo-uricémiant indiquées dans la prise en charge du SLT : l'allopurinol et la rasburicase. Leur mécanisme d'action est différent : l'allopurinol agit en empêchant la formation de l'acide urique alors que la rasburicase agit en transformant l'acide urique formé en allantoiné plus soluble(43).

#### ***a) Médicament empêchant la formation de l'acide urique (44)***

L'allopurinol commercialisé sous le nom de ZYLORIC® est un analogue des xanthines qui est métabolisé en oxypurinol qui est un inhibiteur de la xanthine oxydase (figure 3). Il possède aussi une autre action qui est celle d'inhibiteur compétitif des bases puriques pour la

xanthine oxydase. Il n'y a alors plus de formation d'acide urique et l'hypoxanthine accumulée est 10 fois plus soluble que l'acide urique (figure 6).

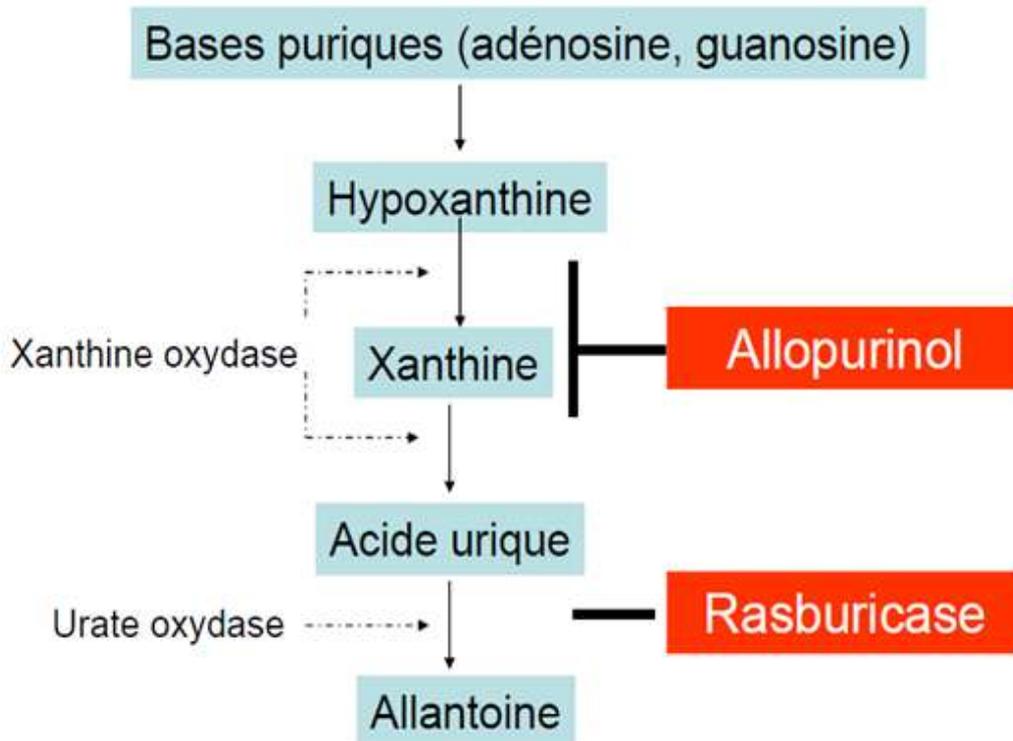
Dans le cas du SLT, la posologie de l'allopurinol est de 100 à 300mg/prise 2 à 3 fois par jour. Son apport majeur dans les préventions de l'IRA liée au TLS a été démontré dans de nombreuses études(45)(46)(47). Cependant, il est inefficace sur l'acide urique déjà formé et agit dans les 24 à 48 heures après la première prise. Il a par conséquent un rôle majeur dans la prévention du SLT mais en cas de SLT déjà présent son intérêt est moindre. L'allopurinol est éliminé essentiellement par voie rénale, ce qui fait qu'en cas d'IRA déjà formée, il faudra soit adapter sa posologie ou même le contre indiquer.

L'allopurinol peut donner aux patients des rashes cutanés et des troubles digestifs de type nausées, vomissements ; dans de rares cas, il peut entraîner une hépatite. Un autre effet indésirable est le risque de cristallisation xanthique (<0.01%) qui consiste en la précipitation de xanthine (moins soluble que l'hypoxanthine) au niveau rénal(48).

L'allopurinol est aussi indiqué dans la prévention des hyperuricémies non malignes primaire ou secondaire, dans la prévention de la lithiase calcique ainsi que dans le traitement de la crise de goutte récidivante à la posologie de 100 à 200mg/jour. Dans la goutte, son rôle est le même que dans le SLT, c'est-à-dire inhiber la formation de l'acide urique en milieu acide, lequel va précipiter au niveau des articulations et entraîner des douleurs et inflammations de celles-ci.

Il existe deux autres molécules inhibant la formation d'acide urique :

- le fébuxat (ADENURIC®), qui inhibe lui aussi la xanthine oxydase. Il n'est indiqué que dans la crise de goutte.
- L'autre molécule est le probénicid (BENEMIDE®), qui inhibe la réabsorption tubulaire des urates. Il est essentiellement utilisé comme adjuvant du traitement par pénicilline des endocardites car il inhibe l'excrétion tubulaire des pénicillines au niveau rénal.



**Figure 6 Mécanisme d'action de l'allopurinol et de la rasburicase dans le catabolisme des bases puriques**

*b) Médicament augmentant le catabolisme de l'acide urique*

L'autre possibilité pour diminuer le taux d'acide urique est d'induire son catabolisme en allantoiné dix fois plus soluble que l'acide urique et donc plus facilement éliminée au niveau du rein (Figure 3). Pour cela, il faut apporter de l'urate oxydase exogène au malade. On disposait en France dès 1972 de l'URICOZYME®, l'urate oxydase extraite de l'*Aspergillus Flavus*, ce qui limitait sa production mais était aussi responsable de réaction allergique chez 5% des patients traités. Ces manifestations allergiques graves, pouvaient entraîner des bronchospasmes, et même des chocs anaphylactiques... Sa mauvaise tolérance a obligé Sanofi Aventis à améliorer son mode de production. Cette relative mauvaise tolérance liée à son mode de production, est responsable de la non commercialisation de l'URICOZYME® au Royaume-Unis et aux Etats-Unis.

Une nouvelle urate-oxydase, la rasburicase, produite par biotechnologie à partir de *Saccharomyces cerevisiae* (Fasturtec®/Elitek®) a été commercialisée à partir 2001. Ce produit a pu être utilisé dans les hôpitaux français dès début 2002. Pour pouvoir être utilisé dans les pays anglo-saxons, une étude rétrospective a été réalisée sur les patients pédiatriques entre

1989 et 1996 (49). Cette étude a observé les manifestations métaboliques du SLT et le nombre de dialyse engendré par celui-ci chez des enfants atteints de pathologies hématologiques et traités par des protocoles similaires dans 3 pays différents. La seule différence notable est le fait qu'en France l'uricosyme était utilisée si besoin.

Les résultats de cette étude ont montré, qu'en France, il y a eu 5% de SLT biologique et 1.7% des enfants ont eu recours à la dialyse, alors que dans le même temps, en Angleterre, 16% des enfants ont eu besoin de dialyse et 23% aux États-Unis. Cette étude, plus le fait que le nouveau produit était mieux toléré, a permis la commercialisation du Fasturtec® dans ces deux pays.

L'urate oxydase exogène agit en transformant l'acide urique en allantoiné. La posologie recommandée dans l'AMM du Fasturtec® est de 0.15 à 0.2mg/kg pendant 5 jours. Il agit au bout de 4 heures post-injection(50) et sa demi-vie est de 20 heures, ce qui fait qu'il est administré une fois par jour en intraveineuse. Le Fasturtec® va agir sur l'acide urique déjà formé mais n'empêchera pas la formation d'acide urique de novo. Il doit donc être utilisé dans les phases curatives ou chez les patients à fort risque de SLT(51).

Le Fasturtec® se présente sous forme d'ampoules de 7.5 mg ou 1.5 mg. Le coût unitaire est de 306€ l'ampoule de 7.5 mg(52).

C'est un produit globalement bien toléré, avec cependant des manifestations de type réaction allergique chez environ 1% des patients. Ces manifestations allergiques peuvent entraîner des bronchospasmes, hypotensions, chocs chez moins de 1% des patients traités. D'autres effets sévères tels que des fièvres (5%), diarrhées (5-10%) et des nausées et vomissements (1-3%) sont retrouvés. Ce produit est par ailleurs contre-indiqué chez les malades ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)(53)(54). Le déficit en G6PD est le déficit enzymatique le plus répandu dans le monde et touche environ 400 millions de personnes. Il touche essentiellement les populations du Moyen-Orient, du bassin Méditerranéen, de l'Afrique, du Sud-est de l'Asie. Le déficit enzymatique est un déficit récessif porté par le chromosome X touchant par conséquent essentiellement les sujets masculins. Le déficit en G6PD va entraîner un déficit en glutathion nécessaire à la régulation du stress oxydant de la chaîne mitochondriale cellulaire, entraînant au sein des hématies une accumulation de produits toxiques. Cette accumulation peut être responsable de

méthémoglobinémie. De nombreux cas de méthémoglobinémie post Fasturtec sont recensés dans la littérature. Le Fasturtec® est un agent oxydant qui induit la formation de peroxydase d'hydrogène lors de la transformation de l'allopurinol en hypoxanthine. Le déficit en G6PD empêche la détoxification du peroxydase d'hydrogène, ce qui explique la méthémoglobinémie(55)(56).

Inhibiteur de xanthine oxydase: <b>allopurinol</b>	Analogue de l'urate oxydase: <b>rasburicase</b>
Contre indication (CI): si allergie	CI: déficit en G6PD, grossesse, allaitement
Posologie: Per os 100 à 300 mg 3/jour	Posologie : 0.15 à 0.2 mg/kg x 1/jour en IVL de 30 min
Inefficace sur l'acide urique déjà formé	Ne prévient pas la formation de l'acide urique
Effets indésirables (EI) : Risque de rash cutané, hépatite, cristallisation xanthique.	EI: allergie, méthémoglobinémie, fièvre, neutropénie, diarrhée, céphalée
Adaptation des doses en cas d'IR	
Action lente >24 heures	Action rapide
Coût journalier* ≈0.5€	Coût journalier (0.15-0.2 mg/kg) 428€-612€

**Tableau 4 Comparaison entre allopurinol et rasburicase.**

**\*coût journalier calculé pour un patient de 70kg**

## **D. Point réglementaire sur les traitements**

L'allopurinol est disponible partout dans le monde depuis le milieu des années 1960, et est disponible en France depuis 1967. Il est disponible en ville et au sein des établissements de santé pour la prise en charge des hyperuricémies, le traitement de la goutte et la prévention de la lithiase calcique.

La rasburicase est disponible en France depuis 2002. Elle n'est disponible qu'au sein des établissements hospitaliers dans le cadre du traitement et de la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne avec une masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie.

En pratique, ce produit a été inscrit sur la liste des médicaments « à tarification à l'activité » (T2A) jusqu'en mars 2012 où il en a été radié. Les médicaments inscrits sur cette liste dite « T2A » sont des produits innovants généralement coûteux présentant un service médical rendu (SMR) ou une amélioration du service médical rendu (ASMR) supérieure à ce qui existe sur le marché au moment de leur commercialisation.

L'inscription sur cette liste hors GHS a pour but de rendre accessible à tous les patients éligibles ces traitements innovants en garantissant pour les établissements prescripteurs un remboursement complet du produit par les organismes de paiement.

Le principe de remboursement des médicaments hospitaliers en France rentre dans deux catégories :

- Les traitements inclus dans le groupe homogène de séjour (GHS)
- Les médicaments hors GHS dont le remboursement rentre dans le cadre de la T2A

Les GHS sont des regroupements d'actes, de soins et de médicaments associés à une pathologie. Les prescripteurs sont invités à coder les maladies des patients dans ces GHS pour être remboursés des actes dispensés pour soigner le patient. Ces GHS ont été normalement calculés pour rembourser intégralement la prise en charge du malade, permettre d'évaluer l'activité d'un établissement (en ayant des points de comparaison inter-établissement), et maîtriser l'augmentation des dépenses globales de santé. La T2A permet

donc de garantir à tous les établissements la possibilité de traiter avec les dernières innovations les malades nécessitant ces actes ou produits.

Or, pour ne pas augmenter artificiellement le montant de remboursement de ces GHS, certains actes lourds, ou médicaments onéreux ont été exclus de ces GHS. Pour être remboursées, les prescriptions de ces médicaments doivent respecter l'AMM ou des indications reconnues scientifiquement. Cela oblige au sein des établissements à des contraintes de prescription : ordonnance spécifique nominative et contrôle par un pharmacien hospitalier de la conformité de l'indication et de la posologie.

Dans ce cas, l'indication T2A du Fasturtec® suivait celle de son AMM, et donc quasiment la totalité des pathologies hématologiques peuvent alors justifier l'utilisation du traitement.

Les molécules et actes inscrits sur cette liste T2A sont revus tous les ans. Cette révision effectuée par des experts évalue :

- Le SMR/ASMR réel du produit obtenu avec le recul des années d'utilisation et l'apparition de nouveaux produits.
- La possibilité de générer certaines molécules (exemple des anticancéreux)
- L'utilisation marginale du produit, les coûts induits par le produit sont faibles pour un établissement.

La révision en mars 2012 de ces molécules a exclu le Fasturtec® de cette liste pour le faible coût et son utilisation plus marginale que d'autres produits.

Donc aujourd'hui, la prescription de Fasturtec® rentre dans les frais liés à la prise en charge globale du malade.

Conséquence du syndrome de lyse

Le syndrome de lyse est une des complications majeures de la prise en charge des pathologies hématologiques.

Des chiffres sur la mortalité du SLT montrent une surmortalité à 6 mois en cas de syndrome de lyse tumorale(57) :

---

	Mortalité en réanimation	Mortalité à l'hôpital	Mortalité à 6 mois
Avec IRA (n=35)	19%	51%	66%
Sans IRA (n=28)	4%	7%	21%

---

**Tableau 5 Mortalité en réanimation et à l'hôpital des patients atteints de SLT biologique avec ou sans IRA**

D'autres études montrent que chez les patients atteints de LAM, ceux qui vont développer un SLT biologique ne sont pas exposés à une surmortalité. En revanche, si les patients développent un SLT clinique, la mortalité de ces patients passe de 24% (dans la population LAM sans SLT) à 83% (dans la population présentant un SLT) (24).

L'étude rétrospective de Patte *et al*(49) a montré l'importance de l'urate oxydase dans la prise en charge du patient en hématologie. Pour rappel, chez des enfants atteints de LAL et Burkitt, il a été montré que l'incidence des dialyses post SLT était en France de 1.7% versus 16% en Grande Bretagne et 23% aux États-Unis. La seule différence entre les prises en charge de ces patients ayant les mêmes chimiothérapies était qu'en Grande Bretagne, ils n'avaient pas accès à l'urate oxydase. Les pays anglo-saxons ne disposaient pas de l'urate oxydase pour 3 raisons :

- Les difficultés liées à son mode d'extraction réduisaient d'autant la disponibilité de ce produit.
- Son prix relativement élevé.
- Les effets indésirables nombreux et potentiellement graves.

Cependant, devant les conséquences en termes de mortalité et de bénéfice sur la prise en charge des patients, ces pays ont accepté le Fasturtec® dans la prévention et le traitement

du SLT en pédiatrie dès 2002. Son prix élevé a entraîné une étude pharmaco-économique européenne en 2003(58).

Cette étude montre un coût moyen du Fasturtec® de 2220€ chez l'adulte et de 940€ chez l'enfant avec une durée moyenne de prescription de 4 jours. Le coût en préventif est de 1924€ au maximum chez l'adulte et de 664€ chez l'enfant.

Selon les pays étudiés, le surcoût de cette thérapie est évalué à 507€ mais, dans d'autres pays, il est observé une économie de 2405€, tout dépend du prix d'achat du produit dans le pays.

Cette étude a aussi défini le coût efficacité de ces traitements en tenant compte du pronostic vital des malades :

Chez l'adulte :

- LAL de 23 794€ à 32 126€ par année de vie sauvée
- LNH de 30 650€ à 41 383€ par année de vie sauvée
- LAM ≈100 000€ par année de vie sauvée (compte tenu du mauvais pronostic)

Chez l'enfant

- LAL ou LNH moins de 1800€ par année de vie sauvée
- Pour les LAM de 760€ à 3000€ par année de vie sauvée

ce qui fait que ce produit a été plus facilement admis chez les anglo-saxons pour les enfants que pour les adultes.

Au Royaume Uni, le NHS a autorisé la mise sur le marché de la rasburicase dans les mêmes indications que l'AMM française en 2001. Son prix est le même que celui de la France. Aux USA de part son coût élevé, en 2003, son AMM est restreinte aux populations pédiatriques.

L'amélioration du pronostic vital de ces pathologies associée à une baisse du prix du traitement a permis au produit d'obtenir son équivalent AMM par la Federal Drug and Food Administration (FDA) chez l'adulte en 2009. Le prix du traitement d'un patient reste malgré tout très lourd dans ces pays. Le coût d'une cure est évalué à 22 650\$ pour la posologie standard soit 0.15 mg/kg pendant 5 jours. En France, le coût moyen d'une cure est de 3 330\$ soit 2500€ (43).

Cependant, malgré de nombreuses études sur cette complication grave des hémopathies malignes et la mise en évidence de l'importance des traitements dans ce problème, il n'y avait jusqu'à ce jour que peu d'études définissant clairement quelles pathologies présentaient un risque de SLT élevé et encore moins sur sa prise en charge.

## VII. Proposition de prise en charge

Si le SLT était bien identifié comme un problème dans la prise en charge de pathologies au pronostic vital faible et aux traitements très onéreux, il en existe peu de définitions précises. En 2004, Cairo et Bishop(6) proposent de classifier le syndrome de lyse en SLT biologique et clinique (cf. tableau 6). Cependant, il n'existe alors aucune recommandation pour la prise en charge du SLT qui est laissée aux habitudes du prescripteur.

### A. Différentes posologies envisagées:

Le prescripteur peut alors prescrire du Fasturtec® pour tous les patients à risque de SLT à des posologies diverses sur des durées, elles aussi, variées.

Ces posologies se basent sur de nombreuses études mettant en évidence qu'une dose unique de rasburicase est suffisante. Plusieurs doses uniques ont été étudiées : 7.5 mg(59), 6mg(60) ou encore 3 mg(61)(62). Ces posologies peuvent être répétées plusieurs jours si besoin. Le problème est que, pour la plupart de ces études, la valeur maximale d'acide urique traitée est de 7 mg/dL d'acide urique soit 416  $\mu\text{mol/L}$  ce qui est inférieur au seuil d'une hyper-uricémie. De plus, les pathologies traitées n'étaient pas forcément celles à haut risque proposées par Cairo. Cependant, cela montre bien que la posologie de l'AMM est peut-être surévaluée et qu'une administration d'une dose unique plus faible de rasburicase pourrait peut-être s'avérer suffisante.

Une autre étude chez des patients hyper-uricémiques propose d'utiliser la dose de l'AMM soit 0.15 mg/kg un jour puis de ré administrer si besoin.

En 2012, une équipe australienne a essayé de donner de la rasburicase à la posologie de 3 mg en une dose unique aux patients à risque de SLT élevé, avec ré administration si besoin pour les patients déjà hyper-uricémiques. Il a fallu pour un quart des patients avec un taux basal d'acide urique élevé des administrations répétées de rasburicase ; alors que pour les patients avec un taux normal une seule dose a suffi pour 87% des patients. Cela traduit l'idée générale que la dose nécessaire est peut-être inférieure à celle de l'AMM, et que pour les patients à risque (taux d'acide urique élevé) les posologies et durée de traitement doivent être adaptées(61).

## B. Classifier les pathologies selon leur niveau de risque

### 1. Première proposition

Une première possibilité de classification a été proposée par Cairo et Bisho en 2004 classant en 2 catégories les pathologies :

- Les pathologies à bas risque de SLT traitées par allopurinol
- Les pathologies à haut risque de SLT traitées par rasburicase.

	Allopurinol	Rasburicase
Acide urique	Normal	Augmenté
Tumeur	Solide	Burkitt
	Lymphome de Hodgkin	Lymphome lymphocytaire
	LMC	LAM, LAL
Leucocytes	<50 Giga/L	>50 Giga/L
Chimiothérapie	Modérée ou consolidation	Intensive ou induction
Altération de la fonction rénale	Absente	Présente

#### **Tableau 6 Proposition thérapeutique selon Cairo & Bishop en 2004**

En 2010, Cairo et Coiffier(63) revoient la classification de 2004(6), en reprenant les données de la littérature. Ils proposent de classer l'ensemble des pathologies hématologiques selon le niveau de risque de SLT. Cela avait été déjà envisagé auparavant. Cependant, la nouveauté de cet article a été de proposer à chaque niveau de risque une prise en charge adaptée. Ces propositions peuvent servir de socle à un référentiel de prescription, pré-requis à la mise en œuvre d'une démarche d'audit thérapeutique.

<b>2. Deuxième proposition se basant sur les données actuelles de la littérature</b>	
<b>1++</b>	Méta analyse, revue de la littérature, ou essai clinique randomisé avec un faible risque de biais
<b>1+</b>	Méta analyse, revue de la littérature, ou essai clinique randomisé avec un haut risque de biais
<b>2++</b>	Revue de la littérature, étude cas-témoin ou étude de cohorte avec une forte probabilité de lien
<b>2+</b>	Revue de la littérature, étude cas-témoin ou étude de cohorte avec une faible probabilité de lien
<b>3</b>	Pas d'études mathématiques, report case ou des séries de cas
<b>4</b>	Expert opinion

---

**Tableau 7 Niveau de preuve.**

**Modification du niveau de preuve des recommandations par Harbour & Miller en 2001(64).**

<b>A</b>	Au moins une méta analyse, revue de la littérature, ou essai clinique randomisé de niveau 1++ ou une revue de la littérature, essai clinique de niveau 1+ directement applicable à la population et justifiant les résultats.
<b>B</b>	Une étude de niveau de preuve 2++ directement applicable à la population et justifiant les résultats ; ou une extrapolation d'une étude de niveau 1++ ou 1+
<b>C</b>	Une étude de niveau de preuve 2+ directement applicable à la population et justifiant les résultats ; ou une extrapolation d'une étude de niveau 2++
<b>D</b>	Un niveau de preuve 3 ou 4 ou une extrapolation d'une étude 2+

---

**Tableau 8 Niveau de recommandation**

**Recommandation de Harbour & Miller en 2001(64)**

A partir d'une analyse de la littérature les auteurs ont défini 3 niveaux de risques :

Les pathologies à faible niveau de risque de SLT : **LRD pour Low Risk Diseases**, le risque de développer un SLT dans ces pathologies est inférieur à 1%. Le niveau de preuve dans la littérature est C. Il s'agit donc de l'analyse des cas rapportés ou d'études non randomisées qui ont permis cette classification(65)(66).

Les pathologies à risque intermédiaire de SLT : **IRD pour Intermediate Risk Diseases**, le risque de développer un SLT dans ces pathologies est inférieur à 5%. Le niveau de preuve dans la littérature est B. La définition de ce groupe repose sur des études de cohortes, cas témoin et des enquêtes de cohortes rétrospectives.

Enfin les pathologies à risque élevé de SLT : **HRD pour High Risk Diseases**, le risque de développer un SLT est dans ces pathologies supérieur à 5%. Le niveau de preuve de la littérature est A. La définition de ce groupe repose sur des méta analyses et de nombreuses études rétrospectives, ainsi que les essais cliniques sur la rasburicase.

Ces définitions du niveau de risque dans la littérature reposent sur le risque de développer un SLT ; pour cela, plusieurs paramètres sont pris en compte :

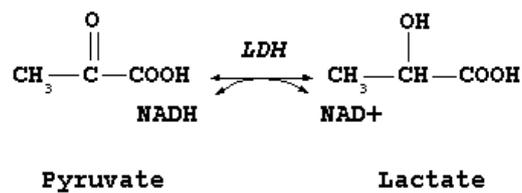
- La nature de la pathologie
- Les paramètres biologiques présents dans le SLT biologique
- Le taux de leucocytes dans les pathologies
- Le taux de lactates déshydrogénases (LDH) chez les patients
- La taille de la masse tumorale
- Les chimiothérapies associées à la maladie
- Le stade de la maladie

### **Le taux de globules blancs**

Le taux de leucocytes est utilisé dans les leucémies aiguës. Dans ces pathologies, il y a formation de cellules immatures de la lignée blanche. Le nombre de globules retrouvés représente dans ce cas le nombre de cellules tumorales, donc plus ce chiffre sera élevé plus le nombre de cellules qui vont être lysées sera important et donc plus le risque de SLT sera élevé.

## LDH

La LDH est une enzyme assurant la conversion du pyruvate en lactate (figure 7). La LDH est présente en grande quantité dans les globules rouges. Elle peut être utilisée en tant que marqueur de l'hémolyse. Elle est aussi libérée des cellules détruites par l'organisme. Dans le cas des cancers, le taux de LDH(67)(68) élevé traduit une destruction cellulaire libérant ces enzymes. Le taux de LDH est plus ou moins bien corrélé avec la taille de la masse tumorale dans les lymphomes.



**Figure 7 Mécanisme d'action de la lactate déshydrogénase**

### La taille de la masse tumorale

En plus des LDH, dans le cas des lymphomes, un autre paramètre important est pris en compte, c'est la taille de la masse ganglionnaire. Cette masse est mesurée sur l'IRM. Une masse bulky correspond à une :

- Masse ganglionnaire égale ou supérieure à 7 ou 10 cm(69) de son diamètre maximum
- Masse médiastinale de diamètre supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau des vertèbres D5-D6 sur une radiographie postéro-antérieure.

### Chimiothérapies associées

Classiquement, le SLT est retrouvé associé à des chimiothérapies intensives dans des protocoles d'induction. Dans ces protocoles, le but est de détruire le plus rapidement possible les cellules cancéreuses. Ces traitements vont donc entraîner la lyse massive des cellules cancéreuses présentes en grand nombres lors du premier traitement. Ceci est responsable du risque de SLT. Cependant, le SLT est aussi retrouvé avec le développement des « thérapeutiques ciblées ». Le choix de la thérapie va entraîner une lyse plus ou moins

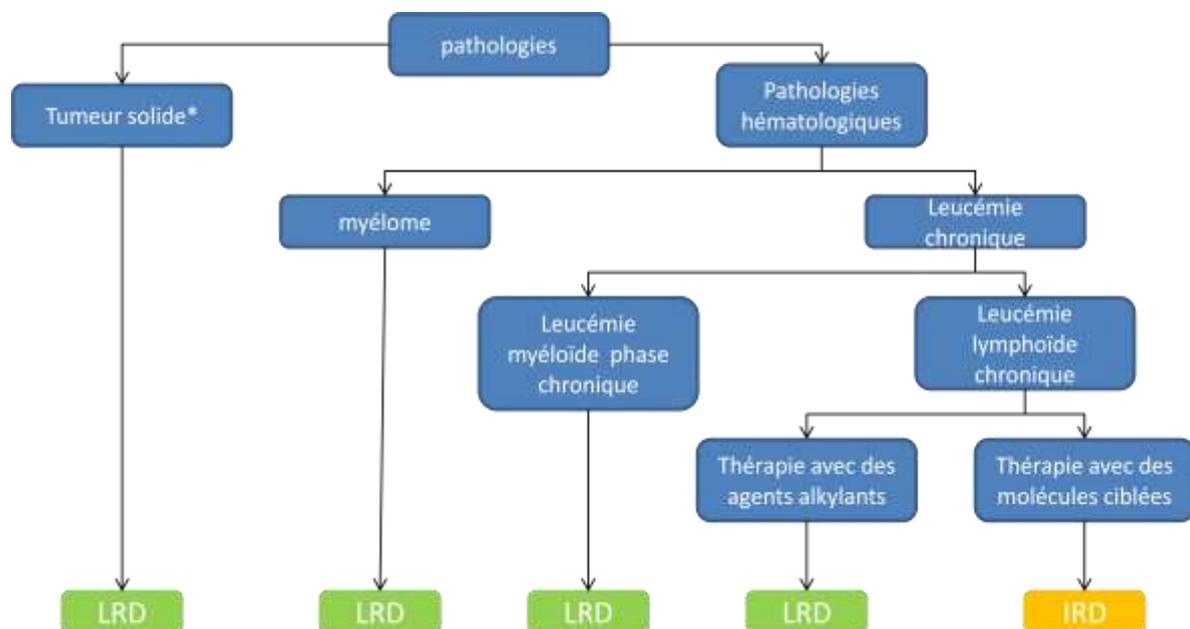
rapide de la tumeur et donc l'apparition du SLT. Les thérapies ciblées agissant préférentiellement sur la cible peuvent conduire à une lyse massive des cellules cancéreuses lors de leur instauration et il faudra donc surveiller le patient lors de leur introduction.

### Le stade de la maladie

La classification de la maladie pour les lymphomes repose sur la classification d'Ann Arbor :

- Stade I : atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'un seul organe
- Stade II : atteinte de plus d'une aire ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (partie inférieure ou supérieure du corps)
- Stade III : adénopathies multiples des deux côtés du diaphragme (partie inférieure et supérieure du corps)
- Atteinte diffuse d'un ou plusieurs viscères et de la moelle osseuse.

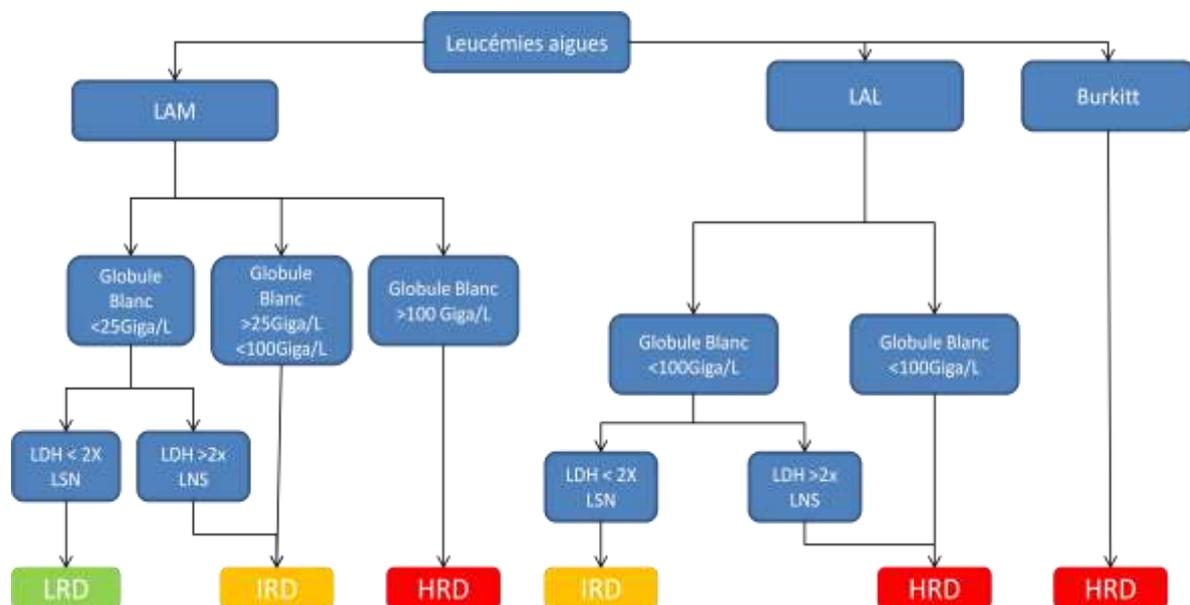
Pour exploiter tous ces critères, Cairo & Bishop ont proposé des arborescences pour classer les pathologies selon leur niveau de risque, mais la nouveauté est la proposition d'un traitement associé à chaque niveau de risque :



**Figure 8** Risque de SLT dans les tumeurs solides, myélomes et leucémies chroniques.

**\*Les tumeurs solides bulky et sensibles à la chimiothérapie telles que le neuroblastome et les cancers des cellules germinales sont à risque intermédiaire IRD de SLT**

La première arborescence proposée (Fig.6) est sur les pathologies à faible risque de SLT, ou à risque intermédiaire de traitement. Pour les leucémies chroniques, le niveau de risque dépend du type de traitement. Il est retrouvé un risque différent selon le type de traitement. Le rituximab dans la LLC est un anticorps anti CD20 agissant en induisant une réponse cytotoxique via la voie du complément. L'anticorps anti CD20 reconnaît l'antigène de surface CD20 présent sur les cellules B, qui sont en général les cellules proliférantes en grand nombre dans les lymphomes ou LLC. Lors du premier cycle de ces chimiothérapies, il a été retrouvé quelques cas de SLT d'où un classement en risque intermédiaire(70).

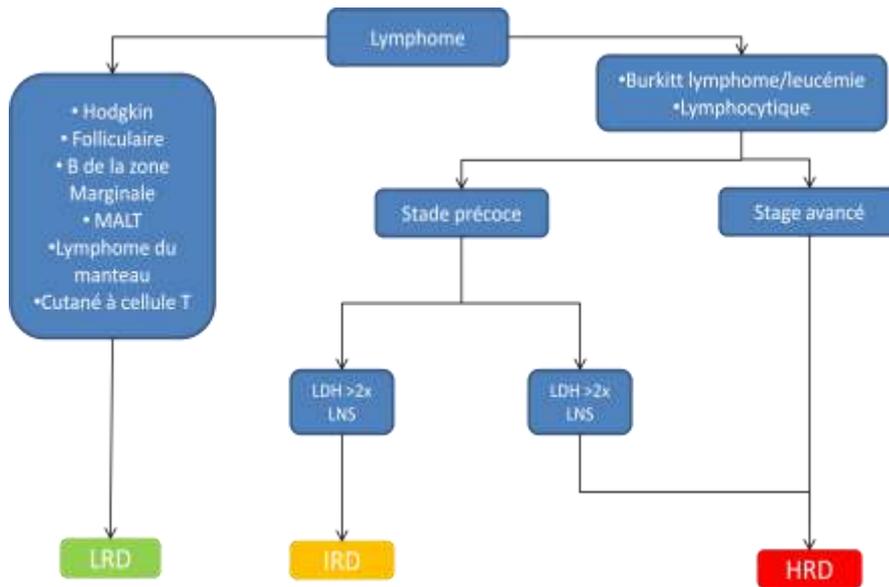


**Figure 9** Risque de SLT dans les leucémies aiguës.

**La Classification des leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques dépend du taux de globules blancs, de Lactate déshydrogénase (LDH). Les lymphomes de Burkitt sont toujours à haut niveau de risque de SLT.**

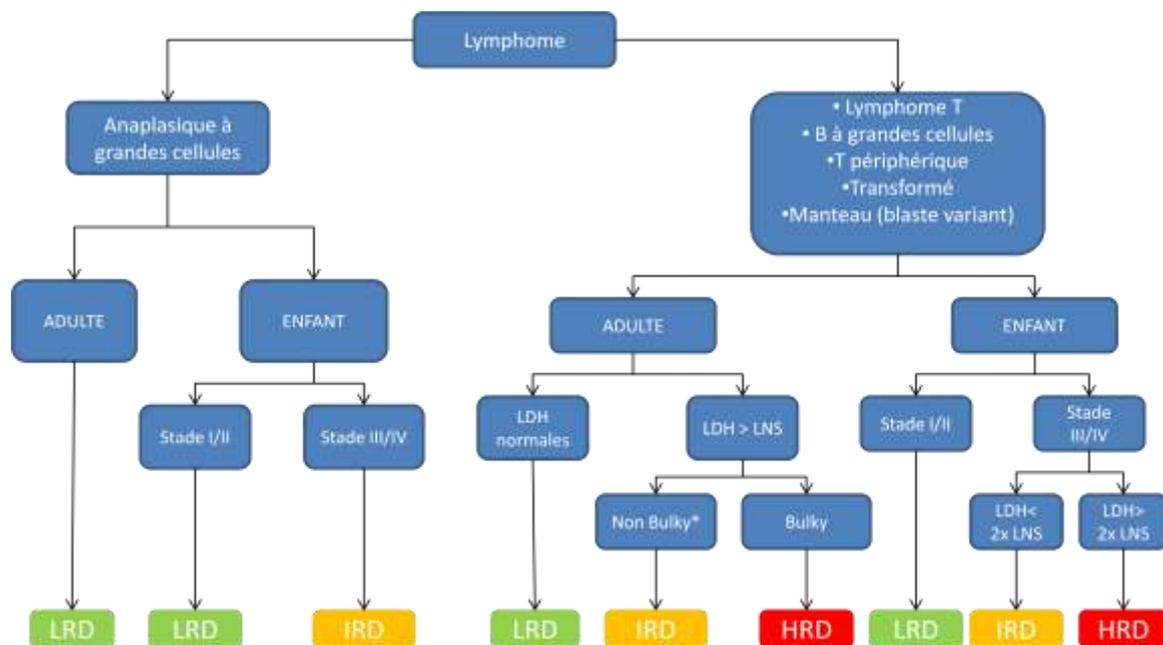
La seconde arborescence (Fig.7) représente les différents niveaux de risque pour les leucémies aiguës. Par exemple, sur cette arborescence un patient qui souffre du LAM qui a 60 Giga/L de globules blancs sera classé en risque intermédiaire, alors que dans les classifications préalables il aurait été considéré à haut risque.

A l'inverse, un patient avec une LAM, 20 Giga/L de globules blancs et des LDH supérieurs à deux fois la normale, sera classé en niveau de risque intermédiaire alors qu'auparavant il aurait été classé en risque faible.



**Figure 10 Risque de SLT pour les lymphomes partie 1**

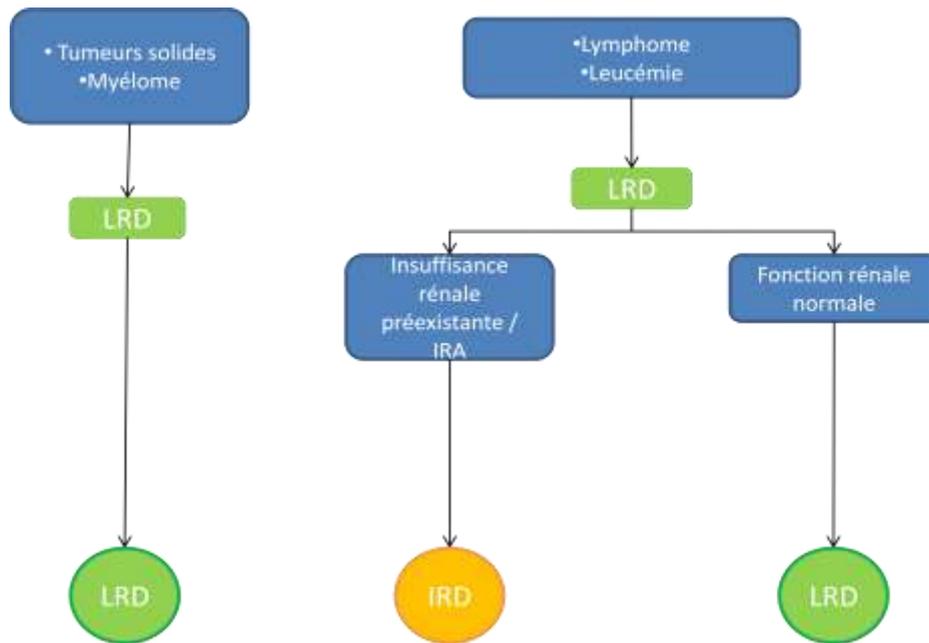
La plupart des lymphomes présentés dans ce tableau sont à LRD, alors que le classement des lymphomes ou la leucémie de Burkitt et le lymphome lymphocytaire dépendent du stade de la pathologie et du taux de LDH.



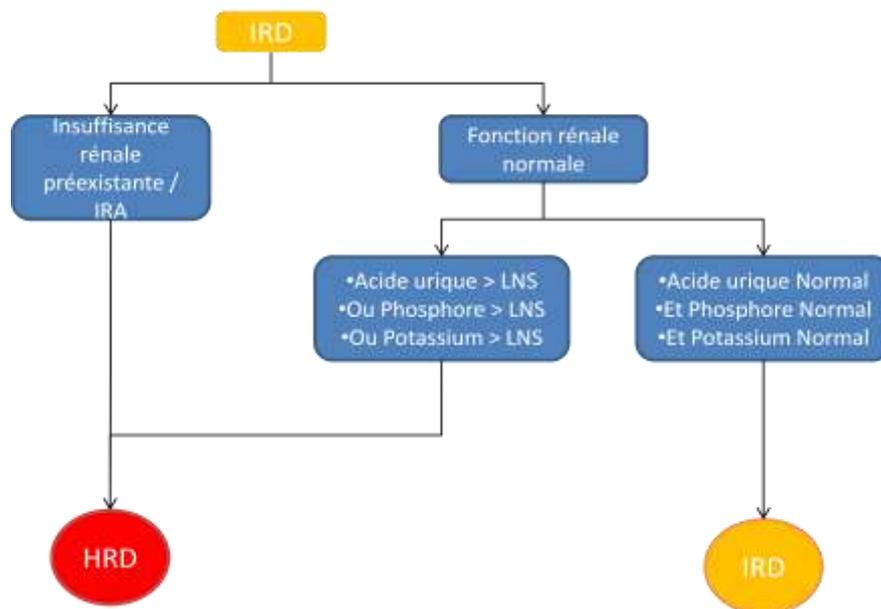
**Figure 11 Risque de SLT pour les lymphomes partie 2**

La classification de ces lymphomes tient compte du stade de la pathologie, de l'âge du malade, de la taille tumorale avec une masse bulky ou non, et du taux de LDH.

Pour affiner ces arborescences et prendre en compte les paramètres liés au SLT biologiques, une proposition de reclassement des pathologies est ajoutée :



**Figure 12 Ajustement final du risque de SLT sur la fonction rénale (partie 1).**  
 Les patients initialement à bas risque (LRD) deviennent à risque intermédiaire (IRD) quand la fonction rénale est altérée.



**Figure 13 Ajustement final du risque de SLT sur la fonction rénale (partie 2).**  
 Les patients initialement à risque intermédiaire (IRD) deviennent à risque élevé (HRD) quand la fonction rénale est altérée et/ou s'il y a une élévation du taux d'acide urique du phosphore ou du potassium supérieur à la valeur limite normale supérieur (LNS)

Exemple : pour le patient atteint d'une LAM avec 60 Giga/L de globules blancs, qui est classé IRD pour sa pathologie, on peut alors envisager 3 possibilités:

- Il n'a pas de dysfonctionnement de la fonction rénale ni de valeur anormale sur son bilan biologique, il reste classé **IRD**
- Le patient développe ou avait déjà une insuffisance rénale alors il est classé **HRD**
- Le patient n'a pas d'insuffisance rénale mais un des paramètres biologiques comme le phosphore ou le potassium se trouve augmenté dans les 2 jours avant ou 5 jours suivant la chimiothérapie, alors le patient est reclassé **HRD**

Pour l'autre exemple : un patient atteint d'une LAM avec 20 Giga/L de globules blancs avec des LDH normales, on peut aussi envisager 3 possibilités:

- Aucun problème sur la fonction rénale, le patient reste en **LRD**
- Le patient avait auparavant une insuffisance rénale ou développe une IRA, le patient est alors reclassé en **IRD**
  - o Soit le patient n'a pas de troubles sur les taux de potassium, acide urique, phosphore et il reste en **IRD**
  - o Soit le patient a un des paramètres biologiques modifié ; il est alors reclassé en niveau de risque maximum **HRD**

Ces arborescences en cascade sont simples d'utilisation et permettent dans la majorité des cas de pouvoir définir le niveau de risque pour chaque patient. Reste le problème des masses tumorales à la limite du bulky et des pathologies normalement non à risque avec des profils cliniques et/ou biologiques inhabituels.

Cette publication propose, de plus, au-delà de cette arborescence, un traitement adapté à chaque niveau de risque.

LRD	IRD	HRD
Monitoring*	Monitoring	Monitoring
Hydratation	Hyperhydratation	Hyperhydratation
+/- Allopurinol	Allopurinol	Rasburicase**

**Tableau 9 Traitement associé à chaque niveau de risque de SLT.**

\* Le monitoring correspond à un bilan biologique du SLT (ionogramme + Numération formule sanguine + phosphore et acide urique). \*\* La rasburicase est contre-indiquée chez les patients souffrant de déficit en G6PD.

## VIII. Loi HPST et EPP

En 2009 la Loi Hôpital Patient Santé et Territoire a été promulguée. Elle est composée de quatre grandes parties : la modernisation des établissements de santé, **l'amélioration de l'accès à des soins de qualité**, la prévention de la santé et la santé publique, l'organisation du système de santé. La formation continue pour les professionnels de santé est transformée en développement professionnel continu (DPC) décrit dans la seconde partie. La loi encourage ce DPC en un recentrage sur l'évaluation des pratiques et la rationalisation du financement du DPC(71). La DPC définit des objectifs obligatoires dans le cadre de la certification :

- **Evaluation des pratiques professionnelles (EPP)**
- Perfectionnement des connaissances
- **Amélioration de la qualité et sécurité des soins**
- **Prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses.**

La DPC concerne aussi bien les pharmaciens que les médecins et les préparateurs en pharmacie ainsi que le personnel paramédical à l'hôpital. Mais la DPC concerne aussi le secteur privé et tous les acteurs de soins en ville : pédicures-podologues, ergothérapeutes, psychomotriciens... jusqu'aux opticiens(72). Le respect de la DPC sera contrôlé par des décrets d'application profession par profession. Pour les établissements de santé, la DPC est une étape indispensable de la certification.

## A. Accréditation et certification

La certification correspond à une activité par laquelle un organisme externe reconnu, indépendant donne des assurances écrites qu'une organisation, un processus, un service, un produit ou des compétences professionnelles sont conformes à des exigences spécifiées dans un référentiel. Au niveau des établissements de santé, la certification est obligatoire et est effectuée tous les 4 ans sur la base d'un manuel de certification. Aujourd'hui c'est la 3<sup>ème</sup> version de l'accréditation qui est en place : la V2010 modifiée(73). La procédure d'accréditation a débuté en janvier 2010 et durera jusqu'en décembre 2013. Elle s'appuie sur un manuel de certification comportant de nombreux items. Le manuel 2010 comporte 8 grandes thématiques divisées en items(74). Ces thématiques sont : Management de la stratégie, Management des ressources, **Management de la qualité et de la sécurité des soins**, droits et places des patients, gestion des données patients, parcours du patient, prise en charge spécifique et **évaluation des pratiques professionnelles**. Parmi ces thématiques, certaines sont jugées prioritaires (pratiques exigibles prioritaires : PEP) telles que la politique et l'organisation des pratiques professionnelles et la démarche qualité de la prise en charge médicamenteuse.

Les objectifs de la certification sont de délivrer une information accessible, claire, aux usagers mais aussi de servir de référentiel de la qualité pour les établissements de soins permettant de revoir les dysfonctionnements internes et ainsi de réaliser des économies en améliorant le système qualité.

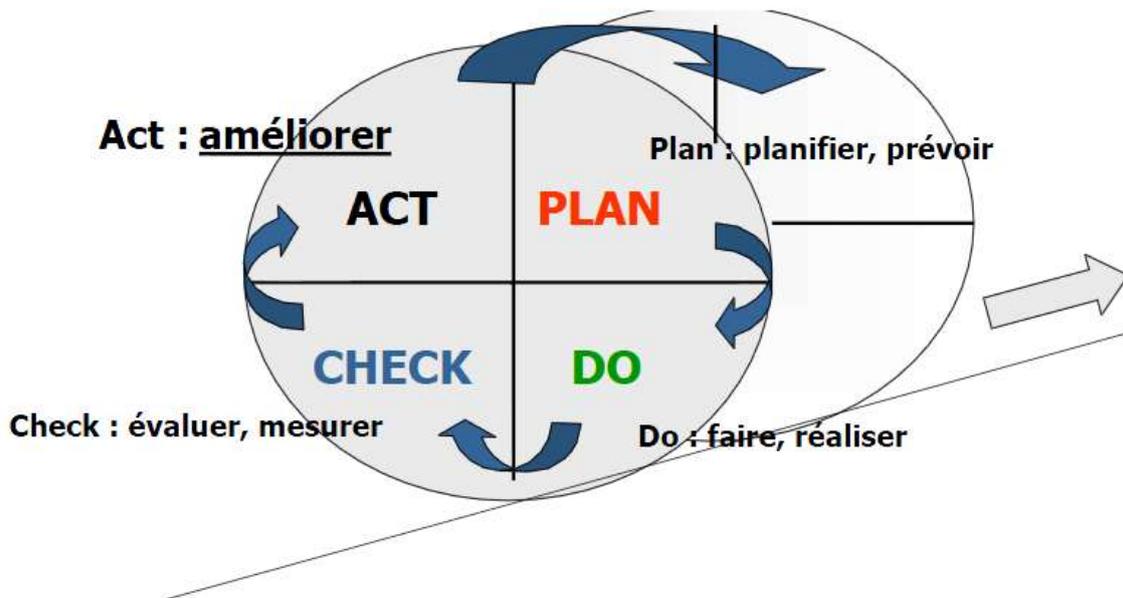
L'accréditation est proche dans sa définition de la certification car c'est aussi une évaluation par un organisme tiers de la compétence d'une société dans un domaine donné. Elle s'appuie aussi sur un référentiel mais celui-ci définit à la fois des exigences de qualité mais aussi des compétences techniques. Dans le cadre de l'hôpital, l'accréditation est désormais applicable seulement aux personnes et groupes de personnes. Par exemple, l'accréditation des médecins permet de satisfaire l'item 41 du manuel de certification.

Le problème aujourd'hui est que les deux termes sont utilisés de manière similaire alors que l'HAS a réservé depuis 2004 le terme d'accréditation au personnel et à l'équipe médicale(75).

La certification se fait par différentes évaluations répondant aux différents items du manuel de certification. Il s'agit tout d'abord d'une certification aux normes ISO (international standard organisation). Ces normes sont opposables pour le moment aux laboratoires d'analyses médicales. Elles peuvent aussi être appliquées pour les centrales de reconstitution des chimiothérapies (la norme ISO 9001, par exemple définit un processus de qualité et de traçabilité, mais aussi la qualification du personnel et les formations ou expérience nécessaire). La certification via les normes ISO s'applique aussi aux blocs opératoires avec des procédures de décontaminations et de contrôle de l'environnement (norme ISO 14 644-1(76)). Pour les services, la certification est donc remplacée par l'accréditation, plus précise et minutieuse. Elle définit ce qu'il faut pour pouvoir réaliser certains actes : ex JACIE : procédure d'accréditation européenne pour les services d'hématologie faisant des greffes de cellules souches.

## **B. Évaluation des pratiques professionnelles**

L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) peut être définie comme la conduite d'une action d'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients et des soins après comparaison de sa propre pratique (auto-évaluation) à une pratique de référence. Les références peuvent être des recommandations internationales, des données de la littérature ou encore un nouveau protocole.



**Figure 14 Roue de Deming**

L'EPP est une auto évaluation conduite par les professionnels selon une méthodologie rigoureuse (validée par la Haute Autorité de Santé) en vue d'améliorer leurs pratiques. Il s'agit d'une démarche formative qui doit, après appropriation des méthodes, être simple et intégrée à l'exercice clinique.

Une EPP peut être résumée dans le processus de qualité de la roue de Deming (Fig. 12).

**Planifier :**

- Choisir le thème de l'évaluation et le justifier
- Définir l'objectif de l'évaluation
- Choisir la méthode/l'outil d'évaluation
- Le cas échéant, préciser le référentiel d'évaluation ou si nécessaire le construire
- Définir les acteurs et leurs responsabilités, décrire l'organisation de l'évaluation

**Faire :**

- Recueillir les données et les informations

**Evaluer les écarts :**

- Analyser les résultats et mettre en évidence les écarts avec la pratique attendue

**Améliorer :**

- Établir un plan d'actions d'amélioration et de réévaluation
- Définir un plan de communication.

Dans ce contexte, une EPP doit être définie selon l'importance du thème dans la pratique courante du service, sa place dans les priorités de santé publique, l'hétérogénéité des pratiques, la fréquence du problème rencontré et l'existence d'une marge d'amélioration.

Une des possibilités pour une EPP est une comparaison par rapport à un référentiel existant, cela correspond alors à de l'audit clinique.

L'audit clinique se développe de plus en plus car la maîtrise des coûts est un des objectifs des établissements de santé : l'apparition de thérapeutiques innovantes souvent onéreuses oblige à être précis sur leurs indications. De plus, dans le contexte d'accréditation ces EPP apparaissent comme obligatoires.

## C. L'audit clinique

### Définition

L'audit clinique(77) est une méthode d'évaluation qui permet à l'aide de critères déterminés de comparer les pratiques de soins à un référentiel, en vue de mesurer la qualité de ces pratiques et des résultats de soins, avec l'objectif de les améliorer.

### Méthodologie

Il se déroule en plusieurs étapes avec tout d'abord l'identification du problème, le choix d'une méthode de mesure, puis le recueil des données et enfin l'analyse des résultats et le déploiement de mesures correctrices (figure15).

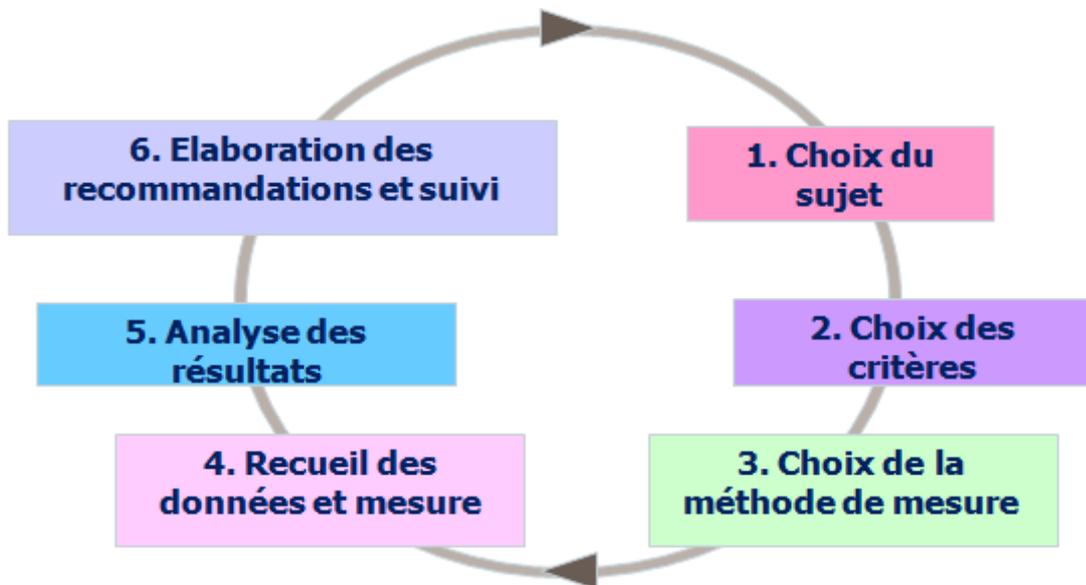


Figure 15 Les différentes étapes d'un Audit Clinique selon P.Tilleul 2012

Le choix du thème du travail porte sur l'identification d'un problème en fonction :

- De la fréquence du problème
- Des conséquences économiques
- De la possibilité de résoudre ce problème
- De la place de ce problème dans les PEP

Par la suite, il faut définir un responsable pilote du projet et un calendrier du projet.

### ***Objectifs : choix des critères et méthode de mesure***

Il s'agit de mesurer les écarts entre la pratique observée et la pratique attendue, définie par un référentiel construit suite à des recommandations des instances de santé ou bien issues de la littérature. Il faut s'assurer de la fiabilité du référentiel existant mais aussi de son applicabilité dans le service.

### ***Intérêt et limite***

Cette méthode d'EPP permet de mesurer et d'analyser une pratique professionnelle. Elle est simple à utiliser et permet une comparaison directe avec le référentiel choisi. Ce référentiel présente comme inconvénient de ne pas évaluer les problèmes d'organisation dans un service.

Il faudra donc bien définir au préalable la pratique professionnelle ciblée et avoir comme objectif de se concentrer sur l'amélioration de la pratique et non sur l'évaluation des personnes. Le critère choisi doit être quantifiable et fiable.

Analyse et présentation des résultats :

Lors de l'analyse des résultats, il faut essayer de trouver quelles sont les erreurs et leurs causes puis présenter les résultats à l'ensemble des personnes impliquées dans le processus.

### ***Conclusion***

La dernière étape est la diffusion de manière simple des recommandations connues pour essayer d'améliorer la pratique ciblée, puis de réévaluer au bout d'un temps défini dans le cahier des charges de cette pratique pour voir s'il y a eu des améliorations.

## **IX. Rationnel de ce travail**

Au début de ce travail, la rasburicase était encore sous le statut de la tarification à l'activité. Dans ce contexte, il est apparu au niveau de la pharmacie que le médicament générait une telle dépense que ce produit faisait partie des 10 molécules les plus onéreuses dans le service d'hématologie au sein de l'hôpital St. Antoine. En 2009, le coût global de la prescription de rasburicase dépassait 220 000 € sur l'année. En juin 2010, une nouvelle équipe d'hématologues est arrivée au sein de l'hôpital St Antoine. L'arrivée de cette nouvelle équipe a nécessité d'harmoniser les habitudes de prise en charge des patients entre les deux équipes et nous a amené à analyser les différences de pratiques au regard de cette prescription.

L'obligation de réaliser les EPP pour la certification des établissements dans ce contexte nous a incité à aborder le problème des prescriptions de ce produit. Cela a permis de se rendre compte que chaque prescripteur avait sa propre habitude et que celle-ci se basait plus sur son expérience quotidienne que sur les données de la littérature.

La revue sur le SLT de Cairo et Coiffier nous a alors permis la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles par la méthode d'un audit clinique.

## **X. Objectifs**

Le travail réalisé a été d'étudier l'impact de la diffusion du référentiel dans la prise en charge des patients à risque de syndrome de lyse au sein du service d'hématologie.

L'objectif premier de cette étude était la réalisation d'une EPP sur l'utilisation du Fasturtec® dans le syndrome de lyse sous la forme d'un audit clinique, avec deux critères étudiés : la prise en charge adéquate des patients à HRD et le pourcentage global de prescription adéquat de rasburicase.

L'objectif secondaire de cette étude était d'étudier l'impact pharmaco-économique de l'application de cette EPP.

L'analyse économique est une analyse dite de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'équivalence d'effets entre deux schémas de traitement : les patients nécessitant un traitement sont traités ; les patients n'en nécessitant aucun selon le référentiel ne sont pas traités. L'hypothèse d'équivalence d'effets repose sur l'absence de modification du pronostic chez les patients selon qu'ils soient traités ou non. L'analyse économique se limite ici à la mesure de la différence des consommations des produits de santé, la différence entre les modalités de prise en charge n'influençant pas les autres consommations de ressources du patient (bilan biologique prescrit, durée d'hospitalisation). Il s'agit donc d'une étude d'analyse comparée, de type « cost-saving » induit par l'EPP.

## **XI. Méthodes**

### **A. Se conformer aux règles de l'EPP**

#### **1. Planifier**

##### ***a) Choix de la thématique***

Le SLT est une urgence en hématologie. Il est estimé que 10-20% des patients présentant une hémopathie maligne peuvent développer un SLT. Le SLT est une complication majeure très crainte. En cas de SLT biologique avec IRA, le risque de mortalité du patient dans les 6 mois est de 66% (tableau 5).

Il n'existe que deux molécules dans la prise en charge de cette complication gravissime. Une de ces molécules est 1200 fois plus coûteuse que l'autre. La prescription de la rasburicase, bien que délivrée sur ordonnance contrôlée, est en réalité assez libre. De nombreuses publications montrent que des doses et des schémas posologiques différents seraient efficaces dans des maladies différentes.

La publication d'un référentiel début 2010 dans le British Journal Of Haematology a permis la réalisation de cette étude. Cette publication, utilisée en Angleterre comme base référentiel depuis fin 2010, nous permet de tester les différentes pratiques par rapport à ce référentiel international.

##### ***b) L'objectif de l'évaluation***

L'objectif de cette étude a été de voir comment la diffusion de ce référentiel a permis d'améliorer la prise en charge des malades du service d'hématologie. Ce travail étudiera comment le référentiel a permis ou non de ne pas omettre le traitement des patients à risque élevé de SLT et à l'inverse de ne pas traiter des patients à tort les exposant alors à un risque iatrogène. Une analyse économique sera réalisée pour voir l'impact du référentiel sur le plan économique.

##### ***c) Outil d'évaluation***

L'outil d'évaluation choisi dans notre cas a été d'appliquer les arborescences de la publication à l'ensemble des patients hospitalisés plus de 24 heures en service

d'hématologie, puis d'observer sur l'ensemble de ces patients si, oui ou non, selon ces arborescences, ils auraient dû être traités, et auquel cas s'ils l'ont bien été.

**d) Durée de l'étude**

L'étude a porté sur deux périodes : une période rétrospective portant sur la période du 1<sup>er</sup> juin 2010 au 31 décembre 2010, puis une deuxième étude cette fois ci prospective, après diffusion des recommandations qui a porté sur la période du 1<sup>er</sup> juin 2011 au 31 décembre 2011.

**2. Faire**

**a) Questionnaire**

La réalisation de cette EPP a tout d'abord nécessité la réalisation d'un questionnaire pour voir si l'ensemble des prescripteurs adhéraient ou non à ces recommandations récentes. Pour cela, en décembre 2010, un interne en pharmacie a interrogé les prescripteurs du service d'hématologie (Annexe I). Ce questionnaire a été soumis aux internes, chefs de clinique assistants, praticiens hospitaliers et chef de service début décembre 2010.

**b) Définir la population étudiée dans cette EPP :**

La population sur laquelle nous avons travaillé est la population des patients hospitalisés en hématologie pendant plus de 24 heures. Cela permet d'exclure les patients hospitalisés pour un retard dans leur chimiothérapie à l'hôpital de jour, mais aussi les patients ayant fait une réaction au préalable à un traitement et hospitalisés pour la réintroduction de ce traitement. Cette population a été ensuite affinée pour exclure tous les patients venant pour des pathologies non cancéreuses et nécessitant une hospitalisation. Un second tri a été réalisé pour exclure les patients hospitalisés pour d'autres raisons notamment pour infection. Enfin, les patients venus plusieurs fois et n'ayant pas de facteurs de risques ont été comptabilisés pour une hospitalisation, et leur séjour le plus à risque a été saisi.

Pour les patients ne présentant aucun risque à tous leurs séjours, le premier séjour d'hospitalisation a été enregistré.

Pour les patients à haut risque de SLT, tous les séjours à haut risque ont été saisis. Si un patient est venu 3 fois, et qu'un seul de ses séjours est à haut risque, il n'a été saisi qu'une

seule fois. Un autre exemple pour un patient venu deux fois mais présentant un risque lors de ces deux séjours, il est enregistré deux fois (1 patient dans ce cas dans les deux études).

Les patients traités ont été saisis dans le tableau général pour 1 séjour ; cependant s'ils ont été traités plusieurs fois, chaque séjour a été considéré individuellement et saisi.

### *c) Grille de relevé*

La réalisation d'une grille de relevé a été établie par rapport aux données définissant le SLT (annexe2) :

- Paramètres biologiques
- Maladie traitée
- Chimiothérapie

Pour cela, un tableau de relevé informatique a été réalisé regroupant les données sur le patient :

- Biologique, les paramètres biologiques observés font partie des examens de routine des patients ayant une chimiothérapie.
  - LDH à J-1 et J0
  - Créatinine à J-1, J0, J1, J2, J3, J4
  - Urée de J0, J1, J2, J3, J4
  - Leucocytes à J0
  - Acide urique à J0
  - Phosphore de J0, J1, J2, J3, J4
  - Potassium de J0, J1, J2, J3, J4
  - Clairance de la créatinine (MDRD)

Chaque donnée (ou paramètre) est définie par rapport à un jour zéro (J0) correspondant soit à la date de la chimiothérapie, soit à la date du SLT (si spontanée), soit à la date de la découverte de pathologie, soit à la date d'hospitalisation si le patient vient d'un hôpital

extérieur, ou pour les patients traités sans signe de SLT ni chimiothérapie à la date du début du traitement par Fasturtec®.

- Les données du patient : nom, prénom, date de naissance, sexe.
- Les données sur la pathologie : type de pathologie, chimiothérapie, date de chimiothérapie.
- Les données sur le traitement : date, posologie, durée.

#### *d) Les données*

Le plus gros problème était de savoir comment récupérer les données des patients dans la partie rétrospective ainsi que les données sur les patients non traités en prospectif.

Le retour au dossier papier est apparu impossible, vu le nombre de patients dans l'étude.

Pour éviter le recours aux dossiers papier, les données de cette étude ont toutes été obtenues grâce aux données disponibles sur informatique :

La liste des patients hospitalisés en hématologie plus de 24 heures a été fournie par la direction hospitalière via les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ce PMSI permet pour un établissement de mesurer de manière standardisée l'activité d'un hôpital. Le PMSI a donc pu extraire de sa base de données les patients utiles pour notre étude.

Les données sur le patient ont été extraites à partir des comptes rendus médicaux et de réunions multidisciplinaires saisis sur le système intranet de l'hôpital : MEDIWEB.

Les bilans biologiques ont été extraits du système de compte rendu des examens en ligne sur le logiciel STARE®.

Les données sur la chimiothérapie et la date exacte de début ont été extraites du logiciel de prescription et de validation des chimiothérapies : CHIMIO®.

Enfin, pour les patients ayant reçu du Fasturtec®, 3 sources de données ont été croisées : les ordonnances T2A papier de la pharmacie, la saisie informatique de la dispensation de ces produits sur le logiciel de dispensation COPILOTE et les comptes rendus médicaux.

### **3. Evaluer les écarts :**

Les données ont été évaluées en suivant de manière rigoureuse les arborescences définies. Pour les patients problématiques, ils ont été revus avec 2 hématologues pour avoir leur avis sur le classement du patient ou la raison de mise sous traitement. Pour les prescriptions injustifiées et dans le cas où les comptes rendus étaient insuffisants, un retour au dossier patient a été réalisé.

Pour évaluer les écarts, deux paramètres étaient mis en avant : le nombre de prescriptions injustifiées (patients n'étant pas à HRD traités par rasburicase) et le nombre de patients oubliés (patients HRD non traités).

Des paramètres secondaires ont été observés comme la posologie et la durée du traitement par rasburicase.

### **4. Améliorer :**

L'amélioration proposée dans le cadre de cette EPP est la diffusion simplifiée sur un document unique des différentes situations possibles avec les arborescences et les propositions de traitements associés.

Une présentation orale en staff d'hématologie a été réalisée entre les deux études pour valider le fait d'appliquer ces arborescences.

## **B. Analyse économique**

Le bon usage de la rasburicase a des conséquences économiques : la sur-prescription va induire une majoration des dépenses, alors que la sous-prescription, elle, peut entraîner un risque pour le patient, avec potentiellement une prise en charge plus lourde et plus onéreuse par la suite. Les coûts unitaires de rasburicase utilisés pour valoriser les consommations ont été ceux de la liste des médicaments AHPH de 2010.

Afin de pouvoir évaluer l'impact économique de la diffusion du référentiel, nous avons réalisé, au préalable, une comparaison des populations prises en charge pendant les deux phases de l'étude, en vérifiant si la durée d'hospitalisation avait été différente ou non pour confirmer l'hypothèse de non modification du pronostic. Cette analyse économique repose d'une part sur le bilan financier généré par la diffusion du référentiel et d'autre part sur l'estimation d'une situation de dépense optimale, le tout s'inscrivant dans l'étude d'une minimisation de coût, potentiellement induite par l'optimisation de la prise en charge des malades dans le service d'hématologie. Cette dépense optimale sera calculée à partir d'une posologie moyenne prescrite.

Pour cela, le coût optimal sera défini par :

Dépense réelle en 7 mois - dépenses optimales (patient HRD traités) + dépenses des patients HRD qui auraient dû l'être selon le référentiel.

Le coût d'un patient HRD a été calculé durant les 2 périodes de recueil. Il s'agit du coût moyen des patients HRD sur la période étudiée.

Un des objectifs de l'analyse sera d'observer l'impact de ces recommandations sur les prescriptions (leur nombre et leur durée) de rasburicase, et donc sur les dépenses médicamenteuses correspondant à la prise en charge de ces patients.

A l'issue de la première période d'analyse, une consommation de ressource optimale sera définie, conséquence directe de la meilleure prise en charge clinique et thérapeutique du patient.

Lors de la seconde phase de l'étude, nous analyserons si le respect du référentiel a permis d'atteindre un niveau de dépense optimale pour la rasburicase.

## **XII. Résultats**

### **A. Questionnaire**

Un questionnaire sur les modalités de prescription de la rasburicase (annexe I) a été soumis aux prescripteurs en décembre 2010.

Sur les 18 médecins et internes du service, 14 ont pu être interrogés.

Résultats par item

Pathologies à risque de syndrome de lyse

- 4/14 ont répondu le LNH si agressif,
- 100% des personnes interrogées ont répondu les LAL, LAM, Burkitt,
- 7 prescripteurs ont répondu la LLC si présence d'une forte lymphocytose ou d'une masse tumorale élevée.

Si pour le Burkitt un consensus existe pour prescrire de la rasburicase dans tous les cas, pour les LAM et LAL, tous s'accordaient pour lier la prescription au bilan biologique.

Paramètres pris en compte pour débiter le traitement :

- 14/14 tiennent compte de la masse tumorale
- Pour 5/14 prescripteurs il faut tenir compte d'un syndrome de lyse préalable ou d'une insuffisance rénale préalable.
- 14/14 tiennent compte de la fonction rénale

Le bilan des paramètres biologiques :

- Ionogramme (100%)
- Urée (100%)
- Créatinine (100%)
- LDH (100%)
- Phosphore (100%)
- Acide urique (100%)

- La calcémie est suivie par 9 prescripteurs sur les 14 soit 64%.

Moment de la prescription :

- 100% des prescripteurs prescrivent de la rasburicase le jour de la chimiothérapie s'il y a risque de syndrome de lyse et réévaluent leur prescription les jours suivants.
- Deux médecins prescrivent le produit le jour d'avant la chimiothérapie si le patient a des antécédents de TLS.

Le paramétrage d'arrêt est dépendant pour 100% des prescripteurs du bilan biologique du patient, il est donc variable dans le temps.

La posologie est variable selon les prescripteurs :

- 6 suivent l'AMM de 0.15 mg/Jour, mais pendant une durée de deux-trois jours et revoient après.
- 4 prescrivent une dose unique de 7.5mg à J1 et réévaluent si besoin.
- 3 prescripteurs ne connaissaient pas la posologie
- 1 utiliserait une dose de 1.5mg/jour.

La justification de ces posologies :

- Basée sur leur expérience pour ceux qui utilisent la dose de 7.5 mg à J1 ;
- Basée sur une publication pour celui à 1.5 mg ;
- Basée sur leurs études et cours pour ceux qui ont répondu 1.5 mg/jour.

Sur l'item prescription de l'allopurinol :

9 prescripteurs utilisent de l'allopurinol en première ligne à la posologie de 300 mg x2.

Tous les prescripteurs étaient d'accord pour mettre en place une hyperhydratation avec du chlorure de sodium 0.9%. La posologie varie peu selon le prescripteur de 2-3L/ 24 heures à 4L/ 24 heures.

## **B. Résultats de la première partie de l'étude**

La première étude rétrospective a porté sur les données de juin à décembre 2010. Elle s'est déroulée de janvier à mi-mars 2011.

Via le PMSI, il a été extrait 225 patients qui ont été hospitalisés sur la période du 1<sup>er</sup> juin au 31 décembre 2011. Quarante-neuf patients ont été exclus : 5 n'ont en réalité jamais séjourné en hématologie. C'est une erreur de codage qui fait qu'ils ont été dans la liste. Vingt-et-un ne présentaient pas de pathologie cancéreuse et 22 patients ont été hospitalisés sur cette période pour une infection sans administration de chimiothérapie.

Donc, 177 patients ont été analysés sur la période 2010 (tableau 10).

Sur ces 177 patients, 43 ont reçu du Fasturtec® (24.3%), pour un total de 49 cures de traitement (6 patients ont été traités deux fois lors de séjours d'hospitalisation différents : un séjour d'hospitalisation avec un traitement = une cure). Sur ces 177 patients, 9 patients à HRD n'ont pas été traités (5% de la population totale).

Sur la population des patients traités : 19 prescriptions de rasburicase étaient pour des patients à faible risque de syndrome de lyse ; 13 étaient à risque intermédiaire ; et 17 étaient à haut risque de SLT selon les arborescences (tableau 11).

Il en ressort que dans deux pathologies, la prescription de la rasburicase est non justifiée au vue des recommandations : 9 patients avec une LAM et 8 avec un LNH à faible risque ont été traités.

De plus 9 patients à haut risque sur 26 (34.6%) n'ont pas reçu de rasburicase : 6 LAM, 2 LAL et 1 LNH.

Pathologies	Patients issus de la liste MSI	Patients analysés
Leucémie aigüe lymphoblastique	14	14
Lymphome non Hodgkinien	52	50
Syndrome myélodysplasique	13	7
Myélome multiple	29	27
Syndrome lympho-prolifératif	16	11
Leucémie aigüe myéloblastique	66	62
Syndrome myéloprolifératif	7	5
Lymphome de Hodgkin	2	1
Purpura thrombopénique idiopathique	8	
Anémie auto-immune	3	
Micro angiopathie thrombotique	2	
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	5	
Agranulocytose	1	
Aplasie	2	
Autres services	5	
<b>TOTAL</b>	<b>225</b>	<b>177</b>

**Tableau 10 Population de l'étude 2010.**

**Les cellules grisées correspondent aux patients ne présentant pas de pathologie cancéreuse exclus. La différence entre le nombre de patients dans l'étude et ceux de la liste du PMSI correspond aux patients hospitalisés uniquement pour infections ou complications secondaires à leur chimiothérapie.**

Niveau de risque									
N=49	LRD			IRD			HRD		
	Nombre de patients	Durée moyenne de traitement (jours)	Posologie moyenne (mg/jour)	Nombre de patients	Durée moyenne de traitement (jours)	Posologie moyenne (mg/jour)	Nombre de patients	Durée moyenne de traitement (jours)	Posologie moyenne (mg/jour)
LAL	0	0	0	3	3,4	12	2	5	12
LNH	8	2,75	8.4	3	4	8.13	5	4,4	9.2
MDS	0	0	0	0	0	7,5	1	5	7,5
MM	1	5	15	1	1	7.5	1	3	7,5
SLP	0	0	0	0	0	0	3	2,9	14,6
LAM	9	3,33	7.75	5	4,4	10,5	5	2,6	11.5
SMP	0	0	0	2	3	7,5	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>3,17</b>	<b>8.6</b>	<b>14</b>	<b>3,64</b>	<b>9.85</b>	<b>17</b>	<b>3,65</b>	<b>10.7</b>

**Tableau 11 Distributions des prescriptions de rasburicase en fonction de la pathologie et du niveau de risque de SLT sur l'étude 2010**

Dans cette première étude nous observons que si nous devions appliquer stricto-sensu les recommandations il y aurait eu seulement 17 patients traités, soit 34.7% des 49 patients qui ont été traités.

A contrario, sur les 26 patients à haut risque de syndrome de lyse, 9 n'ont pas été traités. Parmi ces 9 patients, 3 ont présenté des bilans biologiques très perturbés évocateur d'un syndrome de lyse biologique ; un patient a présenté des nausées et vomissements intenses, sans trouble cardiaque. Aucun patient n'a nécessité de passage en réanimation pour SLT.

Il faut remarquer que la durée moyenne de traitement n'est pas différente entre les trois groupes (test d'Anova non paramétrique plus test de Bonferonni) de même pour la posologie moyenne, même si les patients HRD semblent traités par des posologies plus élevées.

A la suite de cette première partie, une diffusion des résultats a eu lieu en avril 2011 puis une réunion de présentation de ces résultats a eu lieu début mai 2011. Cette présentation des résultats a été réalisée en staff d'hématologie sous forme de power point après avoir au préalable distribué l'ensemble des données patients (Annexe 2) et l'analyse des situations à risque observées aux hématologues. A la suite de cette présentation, les arborescences associées aux recommandations sur le traitement ont été diffusées.

### **C. Résultats de la seconde phase de l'étude**

Cette seconde partie a donc été réalisée sur la période du 1<sup>er</sup> juin 2011 au 31 décembre 2011.

La liste fournie comportait 243 patients. Cinquante-quatre patients ont été exclus : 2 patients n'avaient en réalité jamais été hospitalisés en hématologie ; 13 ne présentaient pas de pathologies cancéreuses et 39 étaient hospitalisés pour complications de leur chimiothérapie ou infection sans séjour pour une chimiothérapie. Il reste donc dans cette deuxième partie 189 patients analysés (Tableau 12).

Pathologies	Patients issus de la liste MSI	Patients analysés
Leucémie aigüe lymphoblastique	18	17
Lymphome non Hodgkinien	62	55
Syndrome myélodysplasique	12	5
Myélome multiple	43	34
Syndrome lympho-prolifératif	13	10
Leucémie aigüe myéloblastique	65	56
Syndrome myéloprolifératif	6	4
Lymphome de Hodgkin	8	7
Purpura thrombopénique idiopathique	6	
Anémie auto-immune	2	
Micro angiopathie thrombotique	1	
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	1	
Agranulocytose	1	
Aplasie	2	
Autres services	3	
<b>TOTAL</b>	<b>243</b>	<b>189</b>

**Tableau 12 Population de l'étude 2010.**

**Les cellules grisées correspondent aux patients ne présentant pas de pathologie cancéreuse, exclus. La différence entre le nombre de patients dans l'étude et ceux de la liste du PMSI correspond aux patients hospitalisés uniquement pour infections ou complications secondaires à leur chimiothérapie.**

Sur ces 189 patients 45 ont reçu du Fasturtec® (23.8%) pour un total de 47 cures de traitement (2 patients ont été traités deux fois lors de séjours d'hospitalisation différents).

Sur ces 189 patients, 3 patients atteints de LAM à HRD n'ont pas été traités (1.6% de la population totale).

Sur la population des patients traités : 9 prescriptions de rasburicase étaient pour des patients à faible risque de syndrome de lyse ; 10 étaient à risque intermédiaire et 28 étaient à haut risque de SLT selon les arborescences (tableau 13).

Niveau de risque									
N=49	LRD			IRD			HRD		
	Nombre de patients	Durée moyenne de traitement (jours)	Posologie moyenne (mg/jour)	Nombre de patients	Durée moyenne de traitement (jours)	Posologie moyenne (mg/jour)	Nombre de patients	Durée moyenne de traitement (jours)	Posologie moyenne (mg/jour)
LH	0	0	0	1	1	15	0	0	0
LAL	0	0	0	3	2,33	8,35	7	3,14	9,2
LNH	4	1,75	9,64	4	1,5	10	7	2,86	7,5
MDS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MM	0	0	0	0	0	0	1	3	15
SLP	0	0	0	1	1	7,5	0	0	0
LAM	5	1	7,5	1	1	7,5	12	3	9,8
SMP	0	0	0	0	0	0	1	3	7,5
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>1,33</b>	<b>8,75</b>	<b>10</b>	<b>1,6</b>	<b>9,28</b>	<b>28</b>	<b>3</b>	<b>9,2</b>

**Tableau 13 Distributions des prescriptions de rasburicase en fonction de la pathologie et du niveau de risque de SLT sur l'étude 2011**

En analysant les prescriptions de la seconde partie de l'étude, nous remarquons que les durées de traitement par rasburicase étaient plus courtes dans les groupes LRD vs HRD ( $p < 0.01$ ) et IRD vs HRD ( $p > 0.05$ ) alors que la durée de traitement entre les groupes LRD et IRD est équivalente. Il n'y a pas de différence de posologie entre les 3 groupes.

## D. Bilan clinique et économique de ce travail

### 1. Bilan clinique

	Étude 2010	Étude 2011	p	
<b>N</b>	177	189		
<b>Sexe ratio homme/femme</b>	1.39	1.25		
<b>Âge***</b>	59ans +/-1.17	57.5ans +/-1.2	0.319	
<b>Pathologies *</b>			Anova**	Chi2*
LAL	14	17	NS >0.05	NS 0.71
LAM	62	56	NS >0.05	Ns 0.27
LNH	50	55	NS >0.05	Ns 0.85
MDS	7	5	NS >0.05	Ns 0.48
MM	27	34	NS >0.05	Ns 0.48
SLP	11	10	NS >0.05	Ns 0.70
SMP	5	4	NS >0.05	Na
Autre	0	1	NS >0.05	Na
HODGKIN	1	7	NS >0.05	Na
<b>Niveau de risque*</b>				
LRD	108	112	NS 0.73	
IRD	45	46	NS 0.81	
HRD	26	31	NS 0.65	

**Tableau 14** Descriptif global de la population.

\* Test du chi deux

\*\* Test Anova two ways + test de Bonferonni

\*\*\* t- Test

Pour tester la distribution des pathologies, deux tests mathématiques ont été effectués : un test Anova two ways + Bonferonni permettant de s'assurer de la distribution similaire des populations et un test du chi2 permettant de confirmer que 1 à 1 le nombre de pathologie par classe était similaire. Na : non applicable (population <5).

Les populations de ces deux études sont identiques : l'âge moyen est le même, la distribution des maladies dans les études est la même, les niveaux de risques sont les mêmes dans les deux études (tableau 14).

De plus, la comparaison de la durée moyenne d'hospitalisation montre que celle-ci est de 19.21j +/- 1 dans la première phase (2010) et de 17.32j +/-1.3 dans la seconde (2011). La comparaison de ces deux moyennes n'est pas significativement différente ( $p=0.203$  avec un test T de Student). Nous avons donc une distribution des populations similaires sur ces caractéristiques démographiques, pathologiques et sur les durées d'hospitalisation, légitimant la comparaison des résultats de ces études sur les prescriptions de rasburicase. Dans le modèle économique choisi, l'absence de différence de durées de séjour entre les deux périodes de l'étude justifie la non prise en compte de ce paramètre d'importance dans l'analyse économique

	Étude 2010	Étude 2011	p
Population traitée par rasburicase N	49	47	
Patient LRD en % de la population traitée (N)	38.7 (19)	19.1(9)	<b>0.034***</b>
Durée de traitement (jours)	<b>3.17</b>	<b>1.33</b>	<b>0.0146*</b>
Posologie en mg	8.6	8.75	Ns 0.567*
IRD en % de la population traitée (N)	20.4 (13)	21.3 (10)	NS 0.547***
Durée de traitement (jours)	<b>3.64</b>	<b>1.6</b>	<b>0.0139*</b>
Posologie moyenne de rasburicase en mg	9.85	9.28	Ns 0.331*
HRD en % de la population traitée (N)	34.7 (17)	59.6 (28)	<b>0.015***</b>
Durée de traitement (jours)	<b>3.6</b>	<b>3</b>	<b>Ns 0.188*</b>
Posologie moyenne de rasburicase en mg	<b>10.7</b>	<b>9.2</b>	<b>Ns 0.131*</b>
Coût du traitement/ patients traités	<b>1403 +/- 153€</b>	<b>905 +/-108€</b>	<b>0,01**</b>

**Tableau 15 Comparaison des prescriptions de rasburicase entre 2010 et 2011 selon le niveau de risque**

**\* Test non paramétrique de Mann Whitney**

**\*\* t Test**

**\*\*\* Test du chi2**

Patients HRD	Étude 2010	Étude 2011
Patients traités par rasburicase	17	9
Patients non traités par rasburicase	28	3

**Tableau 16** Prise en charge des patients à haut risque HRD dans les 2 parties de l'étude en 2010 et 2011.

**Le Test du chi2 donne une différence significative  $p=0.021$ .**

La diffusion du référentiel a eu de nombreux impacts sur la prise en charge des malades au sein du service d'hématologie :

- 1) Une meilleure prise en charge des patients à haut risque (tableau 16), leur prise en charge est passée de 65.3% à 90.3% ( $p=0.021$ ), sans changement sur les prescriptions, les posologies et durées de traitement sont similaires avant et après diffusion du référentiel.
- 2) Moins de patients à faible risque ont été exposés au rasburicase : 9 patients en 2010 contre 19 en 2010 ( $p=0.034$ ) sur la population des patients traités par rasburicase,  $p<0.02$  sur l'ensemble de la population).
- 3) Toujours pour les patients à faible risque, la diffusion du référentiel a permis de diminuer la durée moyenne d'exposition au rasburicase 3.17 jours en 2010 contre 1.33 jours en 2011 ( $p=0.0146$ ).
- 4) Pour les patients à risque intermédiaire, nous observons aussi une diminution de la durée de prescription et d'administration de la rasburicase : 3.64 jours en 2010 contre 1.64 jours en 2011 ( $p=0.0139$ ).
- 5) Le nombre de prescriptions en adéquation avec le référentiel est passé de 34.6% à 59.6% en 2011 ( $p=0.015$ )
- 6) Les posologies de rasburicase ont été similaires dans les 3 groupes avant et après la diffusion du référentiel avec toujours une tendance pour des posologies plus élevées chez les patients à haut risque de syndrome de lyse.

## 2. Analyse économique :

### a) Bilan brut :

Les dépenses liées à la consommation de rasburicase ont représenté 159 000€ en 2010 et 99 000€ pour 2011. Cette réduction globale des quantités prescrites résulte à la fois d'une meilleure connaissance du risque de SLT et de la réduction des posologies pour les patients à faible risque (cf. Tableau 17)

		2010		2011	
	Nombre de flacons	coût	Nombre de flacons	coût	
Fasturtec 7.5 mg	504	154 224€	311	95 166€	
Fasturtec 1.5 mg	82	4993.8€	58	3532.2€	
Total	/	159 217.8€	/	98 698.2€	

**Tableau 17 Consommation de rasburicase en 2010 et 2011 dans le service d'hématologie**  
Le calcul est effectué sur le coût d'un flacon de Fasturtec 7.5 mg de 306€ et celui d'un flacon de 1.5mg de 60.9€ en 2010.

Il s'agit de l'analyse économique directe, issue du relevé des prescriptions de rasburicase sur les deux périodes de l'étude (avant et après diffusion des recommandations) :

Le bilan économique découle directement du bon usage du produit.

En 2010 sur la période étudiée :

- Les dépenses de rasburicase ont représenté 68 747€ pour 49 prescriptions au total soit un coût moyen de 1403€/ patient,

En 2011 sur la période étudiée après la diffusion des recommandations :

- Les dépenses de rasburicase ont représenté 42 549€ pour 47 prescriptions au total soit un coût moyen de 905.3€/ patient

Le bilan économique brut obtenu donne une économie réalisée de 26 198€ (68 747- 42 549) soit 38% d'économie réalisée en 7 mois.

**b) Bilan économique optimal :**

Bilan économique dans une situation optimale de respect du référentiel (traitement seulement des patients à haut risque) :

En 2010 sur la période étudiée :

- Les dépenses de rasburicase ont représenté 68 747€ pour 49 prescriptions au total soit un coût moyen de 1403€/ patient,
- Le coût moyen du traitement d'un patient HRD en 2010 est de 1572€ ( $\approx 10.7$  jours mg x 3.6 jours x 40.81€/mg de rasburicase)

La simulation de l'application de ce référentiel sur la période avant diffusion (2010) telle qu'elle a été réalisée en 2011 aurait conduit à :

- La réduction de 49 à 17 du nombre de patients traités pour les patients HRD soit un coût total de 26 724€ (17 x 1572€ ; 1572€ étant le coût moyen d'un patient HRD en 2010),
- Le traitement de 9 patients à haut risque non traités mais qui selon le référentiel auraient dû l'être : 14 148€ (= 9x1572€)

**Si nous avons appliqué ce référentiel en 2010, nous aurions pu obtenir une économie de 40.5% de la dépense totale en rasburicase sur la période, en utilisant mieux ce produit, soit la somme de 40 872€ (Cf. tableau 18).**

En 2011 sur la période étudiée après la diffusion des recommandations :

- Les dépenses de rasburicase ont représenté 42 549€ pour 47 prescriptions au total soit un coût moyen de 905.3€/ patient
- Le coût moyen du traitement d'un patient HRD en 2011 est de 1126.4€ ( $\approx 9.2$  jours mg x 3 jours x 40.81€/mg de rasburicase)
- En suivant ce référentiel on aurait dû avoir seulement 28 prescriptions pour les patients HRD soit un coût total de 31 539€

- Il faut ajouter à cela les 3 patients à haut risque non traités mais qui selon le référentiel auraient du l'être : 3 379€ (= 3x1126.4€ ; 1126.4€ étant le coût moyen d'un patient HRD en 2011)
- Ce qui nous donne comme dépense optimale si toutes les prescriptions avaient suivi le référentiel, la somme de **34 918€**.

L'application du référentiel et son impact sur les prescriptions a permis de réaliser une économie de l'ordre de 26 000€. Dans la situation optimale sur la population de 2010, nous avons estimé que les dépenses liées au rasburicase seraient de manière optimale de 41 755€ ; en 2011 sur les mêmes 7 mois les dépenses liées au rasburicase sont de 42 549€ se rapprochant donc de la situation optimale de 2010 (Cf. Tableau 18).

Cependant nous pouvons encore faire une économie potentielle de 18% avec une situation optimale d'environ 35 000€ ce qui ferait une diminution de près de 50% de la dépense liée au rasburicase par rapport à la situation en 2010.

	2010		2011		Bilan
	Nombre	Coût lié au rasburicase	Nombre	Coût lié au rasburicase	
Prescriptions de rasburicase	49	68 747€	47	42 549€	26 198€
Patients HRD non traités	9	14 148€	3	3379€	/
Patients HRD traités	17	26 724€	28	31 539€	/
Situation optimale (seuls les patients HRD sont traités)	26	40 872€	31	<b>34 918€</b>	/
Economie réalisable	/	27 875€	/	7 631€	/

**Tableau 18 Résumé de l'analyse économique dans la situation optimale de prescription de rasburicase**

## **XIII. Discussion**

### **A. Le questionnaire**

Le questionnaire a mis en évidence des similitudes et des différences entre les prescripteurs dans leur manière d'aborder le risque de syndrome de lyse :

Similitudes :

Une prise en charge similaire des leucémies et des Burkitt basée sur le bilan biologique (leucocytose, bilan électrolytique...).

Pour les lymphomes, l'ensemble des prescripteurs tenait compte de la masse tumorale et des paramètres biologiques.

Sur la prise en charge médicamenteuse, l'ensemble des prescripteurs était au fait des posologies de l'allopurinol et de l'hyperhydratation à mettre en place en cas de suspicion de syndrome de lyse.

Divergences:

Sur les pathologies, la prise en charge des lymphomes dit agressifs : 10/14 prescripteurs ne prenaient pas en compte l'agressivité du lymphome ; 50% des prescripteurs considéraient la LLC comme une pathologie à haut risque.

Sur le volet thérapeutique, l'item le plus discordant ressortant de ce questionnaire entre prescripteurs est la prescription de rasburicase aussi bien sur sa durée de traitement que sur la posologie à mettre en place.

Pour la posologie, une des explications est la différence d'habitude entre les juniors appliquant les posologies de l'AMM et les séniors ayant des habitudes plus disparates compte tenu de leur expérience. Pour la durée de prescription, la raison la plus probable est l'application par certains praticiens d'une dose unique de 7.5 mg ou 15 mg pour 1 jour chez les patients suivant des publications récentes (60)(62).

Cependant cette idée de prescrire sur une durée plus courte ne s'observe que sur la période 2011, soit après la diffusion du référentiel et ne s'observe que chez les patients à risque

faible ou intermédiaire, c'est-à-dire ceux qui ne devraient pas être traités selon ce référentiel.

Globalement

Les données issues du questionnaire nous ont permis de confirmer que les critères clinico-biologiques du référentiel étaient bien ceux habituellement suivis en pratique courante par les prescripteurs du service. Ceux-ci prenaient bien en compte l'état de la fonction rénale du patient dans leur appréciation du risque.

Ceci a permis une adhésion facile à ces recommandations pour harmoniser les pratiques et réaliser cette EPP.

## **B. EPP**

### **1. 1<sup>ère</sup> partie de l'étude**

La première évaluation sur les données rétrospectives de 2010 a mis en évidence une prise en charge non adéquate de 9 séjours à haut risque (6 LAM, 2LAL et LNH) sur 26 (34.5%), qui n'ont pas été traités par rasburicase, exposant ainsi les patients à un risque élevé de SLT. Cela a permis de sensibiliser l'équipe médicale à la nécessité d'optimiser la prise en charge du risque de syndrome de lyse.

Par ailleurs, nous avons constaté une sur-prescription de rasburicase chez des patients pour lesquels les recommandations ne la préconisaient (65.5 % de prescription non adéquate). Ces prescriptions inadéquates concernaient essentiellement deux pathologies : les LAM et les LNH. Pour les LNH, la prise en charge complexe (multiples paramètres biologiques, prise en compte de la taille tumorale et de l'agressivité du lymphome), et les divergences entre prescripteurs sur la manière de traiter les malades (Cf. Questionnaire), peuvent expliquer cette sur-prescription. Cependant 9 prescriptions sur 12 inadéquates étaient pour des patients à faible risque de syndrome de lyse ce qui montre une mauvaise évaluation par les cliniciens des risques dans cette population.

Pour les LAM, l'historique de ces pathologies ainsi que la crainte associée aux conséquences des chimiothérapies intensives, est probablement l'explication de la sur-prescription de rasburicase. Nous retrouvons aussi un grand nombre de prescriptions (n=9) pour le plus bas niveau de risque, ce qui montre à nouveau une évaluation incorrecte du risque lié à cette pathologie ; cette idée est renforcée par le fait que 5 patients HRD atteints de LAM n'ont pas été traités.

A l'inverse de ces deux pathologies, pour la leucémie aigüe lymphoblastique le niveau de risque semble bien abordé par le prescripteur.

Sur le panel des patients traités, il n'y a pas de différence significative selon le niveau de risque sur la posologie ou la durée de prescription. Cependant, nous avons remarqué que globalement les patients à haut risque de SLT avaient une tendance à une posologie plus élevée que dans les autres groupes. Cela montre que, lors de la première partie de l'étude, il y avait globalement une mauvaise évaluation du risque par les prescripteurs.

Suite à la mise en évidence de ces dysfonctionnements:

- Les résultats de la première étude ont été diffusés
- Une présentation a été organisée en insistant sur les pathologies « insuffisamment » prises en charge et en rappelant le risque de réaction immuno-allergique du rasburicase.
- Le référentiel a été distribué dans tous les postes de prescriptions et à l'ensemble des prescripteurs.

## **2. 2<sup>ème</sup> partie de l'étude**

01/06/2011 au 31/12/2011

Durant cette période, 189 patients ont été étudiés. 49 prescriptions de rasburicase ont été réalisées dont 28 étaient pour des patients à haut risque de syndrome de lyse (60%). Ce résultat montre une amélioration significative de la prise en charge des patients (p=0.025) (tableau 15). Cette différence est renforcée par des modifications de prise en charge des patients à bas et haut risque de SLT : nous observons plus de patients à haut risque traités et

une diminution par 2 de la durée de prescription de rasburicase chez les patients à bas risque.

Malgré la diffusion du référentiel, il reste encore des patients à bas risque traités par rasburicase. Il s'agit de LAM et de LNH, mais leur nombre a été divisé par 2. Il y a donc eu une amélioration de la prise en charge des patients avec une baisse de la sur-prescription.

Sur les LAM, cette amélioration de la prise en charge se traduit aussi par le nombre de patient HRD non traités : une LAM dans la seconde phase de l'étude versus 5 dans la première phase (tableau 13). Cette meilleure prise en charge des patients à haut risque est aussi globale, il y a eu seulement 3 patients HRD non traités dans la seconde phase versus 9 dans la première phase.

Sur les patients traités, il y a une différence significative entre les durées de traitement dans les 3 groupes LRD vs HRD ( $p < 0.01$ ) et IDR vs HRD ( $p < 0.05$ ). Cette différence correspond à une meilleure connaissance du risque par les prescripteurs, laquelle se traduit pour les patients à risque faible ou intermédiaire par une durée de traitement plus courte. Cependant, la posologie journalière entre les 3 groupes n'est pas significativement différente.

### **3. Comparaison des deux périodes de l'étude**

La comparaison des deux populations montre une absence de différence (tableau 14) sur les critères : âge, pathologies et niveau de risque de syndrome de lyse tumorale. Cela nous a permis de comparer au plan économique dans le cadre d'une étude de minimisation de coûts nos deux périodes d'étude.

La bonne adhérence des prescripteurs au référentiel a entraîné :

- Une diminution par 2 du nombre de prescriptions pour les patients à faible risque, ce qui implique que l'on évite le risque de choc anaphylactique pour les malades. La réticence de certains prescripteurs envers l'utilisation des recommandations est certainement une des raisons du fait qu'il reste des patients à bas faible risque traités.

- Pour les malades toujours traités LRD et IRD, une diminution de la durée des prescriptions ce qui diminue le risque d'événement indésirable médicamenteux. Cette diminution de durée de traitement est le fait d'une meilleure connaissance du niveau de risque des pathologies mais aussi des récentes études montrant qu'une seule dose de rasburicase renouvelée si besoin serait suffisante<sup>60 61 62</sup>. Cependant cette idée d'une dose unique au J1 qui serait suffisante ne semble pas appliquée pour les patients HRD qui sont toujours traités de façon similaire.
- Pour les patients à HRD une amélioration de leur prise en charge. Nous sommes passés de 65% de prise en charge adéquate à plus de 90%, ce qui minimise leur risque de SLT. Cette amélioration a été obtenue sans modification de la durée de prescription ou de la posologie du rasburicase dans ce groupe. Pour les patients HRD non traités aucun n'a nécessité de dialyse ou de passage en réanimation pour SLT, ceci s'explique par le fait que la borne définissant un risque de SLT élevé est supérieure à 5 %.

La diffusion du référentiel a donc permis de mieux prendre en charge les patients en diminuant le risque des patients HRD et en diminuant l'exposition des patients à faible risque à un événement iatrogène potentiel.

#### Du point de vue économique

La diffusion du référentiel a entraîné une économie brute de 26 187€ sur 7 mois, soit environ 60 000€ annuel. Cette diminution est liée à l'application directe du référentiel avec une diminution du nombre de patients traités à bas risque et une diminution de la durée de traitement pour ces mêmes patients.

De plus, il faut noter que la diminution de la durée de traitement des patients à risque faible et intermédiaire a fait diminuer le coût moyen de traitement de 1403€/patient en 2010 à 905€ en 2011. Cette baisse peut s'expliquer par deux hypothèses :

- Une meilleure connaissance du niveau de risque par les guidelines diffusées.
- La multiplication des publications laissant envisager qu'une dose, un seul jour, est suffisante dans la prévention du SLT<sup>60 61 62</sup>.

A la fin de la première étude nous avons estimé que, si la population était inchangée, les dépenses optimales (prenant en compte les patients HRD non traités) seraient de 40 872€.

La diffusion du référentiel nous a donc permis d'approcher (dépense en 2011 de 42 549€) ce résultat financier. Cependant avec la diminution de la durée de traitement, l'application à 100% du référentiel permettrait encore de réaliser 18% d'économie supplémentaire.

La diffusion du référentiel en améliorant la prise en charge des patients a en plus permis de réaliser une économie de plus de 26 000€.

## **XIV. Conclusion**

La qualité des soins et le bon usage sont deux thématiques qui reviennent de plus en plus souvent dans la prise en charge du patient. D'une part, la société veut pouvoir donner à tous les malades la meilleure prise en charge possible en l'exposant au minimum de risque, et d'autre part, elle ne veut pas payer pour un médicament ou un acte non nécessaire au patient.

Le cadre de la loi HPST et les EPP nous ont donné l'occasion d'essayer d'améliorer la prise en charge des malades dans le service d'hématologie de l'hôpital St Antoine en étudiant le cas particulier du SLT et de son management. Dans ce contexte particulier, nous avons réalisé un audit clinique sur le bon usage du Fasturtec®.

Les guidelines utilisées, publiées dans le British Journal of Haematology sont disponibles depuis fin 2010 et sont utilisées sous la forme de recommandations en Angleterre. Le NIH britannique a en effet synthétisé les arborescences présentes dans la publication sous la forme de tableau, associant le niveau de risque et le traitement associé.

L'application de ce référentiel, et la bonne adhérence des médecins sans modifier l'organisation du service d'hématologie de l'hôpital Saint Antoine a permis une amélioration de la prise en charge des patients. Le nombre de patients HRD non traités est passé de 35% en 2010 à 10% en 2011.

De plus, l'utilisation du référentiel a permis de diviser par deux le nombre de patients exposés à un traitement inadapté. Le meilleur usage du rasburicase lié à l'application de ce référentiel a donc permis d'éviter de traiter des patients à tort et ainsi a diminué le risque de survenue d'un événement indésirable lié à ce traitement, ces patients subissant déjà par ailleurs les nombreux effets indésirables liés de la chimiothérapie.

L'utilisation de ce référentiel a eu une conséquence directe liée au bon usage du médicament (34.6% de prescriptions adéquates en 2010 contre 59.8% en 2011) et une diminution importante de la consommation du rasburicase sans altérer le pronostic du patient, ni induire de coûts supplémentaires. La raison de cette diminution de dépenses se retrouve à 2 niveaux :

- moins de patients sur-traités
- diminution des durées et des posologies de traitement par rasburicase pour les patients à faible risque entre la période pré et post-diffusion.

Ce bon usage se traduit par une diminution de plus de 26 000€ sur 7 mois soit 38% de moins que la dépense en 2010 (68 674€).

La sortie du rasburicase de la « liste T2A » rend cette étude plus pertinente dans l'objectif des maîtrises des coûts hospitaliers de santé, car le prix de ce médicament est désormais imputé directement à l'hôpital.

Cependant, il reste encore des patients à haut risque non traités, certes moins que précédemment. Une nouvelle étude nous permettra de savoir si nous pouvons espérer atteindre 100% de patients traités à HRD et si la tendance à l'économie peut se poursuivre avec une absence de traitement des patients à faible risque de SLT par rasburicase.

Cette EPP réalisée sous la forme d'un audit clinique thérapeutique a donc rempli son objectif de mieux prendre en charge les patients et de rationaliser la prescription de rasburicase.

## **XV. Annexe**

### **A. Annexe I : Questionnaire sur la prescription de Fasturtec Fasturtec**

Quelle est la pathologie sous jacente à risque de syndrome de lyse ?

LNH, Burkitt, myélome, LLC, LMC, LAL, LAM

Facteurs de mises sous traitements:

- Tenez-vous compte de la taille de la tumeur : oui non
- ATCD de syndrome de lyse : oui non
- Insuffisance rénale : oui non

Evaluation de la lyse tumorale selon quels paramètres biologiques?

Quand est ce que vous prescrivez le Fasturtec?

Avant Chimio

Le Jour même

Après la chimio

Quand est ce que vous arrêtez ?

Quelle posologie mettre en place et pourquoi, (Pourquoi : Vous basez vous sur des référentiels existant, articles ou sur votre expérience) ?

En première ligne en prévention du syndrome de lyse prescrivez-vous du Zyloric, si oui à quelle posologie ?

Hydratation Oui – Non

Si Oui à quelle posologie et avec quel type de soluté ?

## B. Annexe II Tableau de relevé des données patients pour l'analyse.

nom	prénom	date de naissance	Sexe	pathologie	chimiothérapie	date chimio	LDH		Créat					
							J-1	J0	Créat J-1	Créat J0	Créat J1	Créat J2	Créat J3	Créat J4
			femme	myélome	xxx		xxx	534	xxx	73	80	x	x	x
			homme	Burkitt	Ida3ij/ Arac j3-5-7		x	9502	x	95	90	92	88	x
			homme	LNH lymphome T	ophosphamide+v		2649	2728	87	97	88	78	89	92
			femme	smd	vidaza		x	2039	x	139	x	x	x	x
			homme	lam 2	ida arac		469	434	86	88	92	78	80	68
			homme	me B à grandes	RCHOP		369	366	101	98	94	92	85	84
			femme	non hyperleuco	ice		x	466	91	104	101	89	x	x
			femme	Pti										
			femme	médulaire constitutionnelle										
			homme	lam 2	ida arac		689	680	65	74	x	85	96	68
			femme	myélome	melphalan		285	309	46	45	43	52	41	52
			homme	lymphoblasti	hyper cvad		971	1447	89	86	92	88	91	x
			homme	LMC	Glivec hydra		1792	1313	96	103	109	111	99	98
			homme	de sur thrombo	arac		x	845	x	89	85	x	x	x
			homme	Lal Phi +	yper CVAD + gliv		x	615	x	116	105	102	98	115
			homme	HPN	soliris		x	890	x	71				
			homme	LAM	dauno-AraC		776	699	98	98	102	85	100	x
			homme	myélome	melphalan		162	193	91	88	65	80	85	87
			homme	myélome	elocade dexa coup		x	334	x	152	123	115	109	121
			homme	LAM 4	Novantrone-card		*	903	97	103	105	121	125	x
			femme	ondaire à une my	busilvex endoxan		x	286	47	50	53	68	67	65
			homme	LNH	Rchop- cardioxan		x	705	x	75	78	x	x	x
			femme	LNH	Chop		x	2480	x	69	68	64	63	75
			homme	hyperlymphocyt	RFC		5915	4948	94	102	101	115	94	84
			femme	non hyperleuco	dauno-AraC		*	537	57	58	68	x	64	69
			homme	x	x		x	x	x	x				
			femme	LAM4	araC- idarubicine		741	906	86	82	101	98	84	90
			Homme	LAL préB	Endoxan TBI MT		x	287	64	74	85	68	81	69
			homme	LLC	xxx		507	434	77	75	75	55	60	61
			homme	LNH manteau	x		x	x	x	x				
			femme	n 1 hyperleuco	dauno arac		x	635	x	93	96	85	80	79
			femme	me B à grandes	RDHAP		*	814	113	102	89	91	69	81
			homme	myélome	Ritux		450	480	114	98	85	90	116	x
			homme	lymphome du mant	R CVP		x	450	x	119				
			femme	B diffus à grand	R CHOP		x	1391	x	67	80	85	x	x
			homme	LLC	R-bendamustine		x	1173	x	215	225	189	175	158
			femme	LAM 6	ida arac		711	605	75	65	66	59	72	64
			homme	non hyperleuco	araC - Cardioxa		*	*	108	95	88	81	102	x
			homme	LNH manteau	R Beam Gela		285	328	88	92	84	94	87	101
			femme	érythroleucémie	Arac		556	552	67	64	74	73	71	65
			femme	Lam 2	Fluda-tbi		302	367	87	82	80	98	99	94
			homme	nomégalie myél	fluda-busulfan sa		1094	1166	85	86	84	74	75	80
			femme	LMC	Arac Iglm?		x	4791	95	93				
			homme	myélome	Bendamustine		x	496	x	72	75	x	x	x

urée					Globule blanc	acide urique	phosphore					potassium	au de risque	Clairance Mdrd	groupe de pathologies
J0	J1	J2	J3	J4	J0	J0	J0	J1	J2	J3	J4				
3,5	*	*	*	*	3,59	433	1,09					3,8	LDR	73	MM
7,7	6,1	6,3	6,3	5,8	17,05	673	1,51	1,5	1,26	1,22	0,94	14,24-7-3,8-	HDR	81,7	LAL
5,4	5,5	7,5	5,7	3,7	2,57	46	0,74	1,47	0,98	0,67	0,88	5-3,6-3,8-3,9-	HDR	73,2	LNH
10,4	*	*	*	*	7,85	428	1,22	*	*	*	*	4,9	IDR		MDS
3,7	4	4,6	3,9	4,1	43,9	310	1,12	1,62	1,39	1,22	1,24	44,6-3,9-4,1	HDR	79	LAM
10	9,5	9,2	8,2	6,6	*	326	0,71	0,66	*	0,74	0,79		IDR	71,6	LNH
5,4	4,1	4,6	5,5	*	9,58	233	*	*	*	*	1,2	4-x-4-3,9-4	LDR		LAM
															PTI
															APLASIE
4,2	3,2	3,9	4,6	4	14,81	114	1,51	1,36	1,7	1,54	1,58	44,3-4,2-4	LDR	111	LAM
3,9	5,2	*	4,7	3,2	3,81	204	1,17	0,98	1,37	1,2	0,96	3,8-3,3-3,3-2,4	LDR	130	MM
5,1	5,8	4,5	5,4	6,3	206,5	262	1,26	1,17	1,27	1	*	3,7-5,4-3,6	HDR	87,7	LNH
6,1	4,4	4,3	*	4,7	381,2	448	1,19	1,13	1,59	*	1,64	3-2,9-3,4-3,5	LDR	73	SMP
4	*	*	*	*	*	343	1,01	*	*	*	*	4,2-4,6	LDR	74	LAM
6,8	6,4	6,2	6,9	7,8	35,17	608	1,8	1,49	1,65	1,5	1,34	6-5,2-5,1-4,2-	IDR	81,6	LAL
4,4	*	*	*	4	5,66	342	1,07	*	*	*	*	4	LDR		HPN
6,1	7,1	8,2	8,4	7,6	15,14	214	*	1,31	1,21	1,1	0,86	3,9-3,9-3,9	IDR	62	LAM
4,8	4,6	*	3,9	*	5,28	438	1,15	1,06	*	*	*	4,3-4,1-x-4,3	LDR	74	MM
13,3	17,9	15	13,8	14,3	7,93	482	1,98	1,93	1,36	1,08	0,87	4,2-4,5-4,6-4,4	IDR	43,4	MM
5	7,2	9,8	10,3	8,9	8,54	78	1,55	1,48	1,6	1,3	1,26	44,3-4,2-4,6	HDR	51	LAM
5,4	3,4	4,2	*	3,8	1,11	224	1,31	*	1,08	*	*	2-4,2-3,8-x-3	LDR	152	LAM
10,1	6	*	*	*	4,71	320	1,08	1,09	*	*	*	4,4-5,1-x-x	LDR	75	LNH
6,9	6,6	7	7,2	6,6	2,55	233	0,87	0,96	*	*	0,91	4,6-5,2-4,1-4,3	IDR	75	LNH
4,7	4	4,3	4,4	4	587,7	563	1,46	1,17	1,11	1,14	1,04	5-4,6-3,8-3,9-	HDR	71,2	SLP
3	2,9	3,9	4,1	4,4	2,18	135	*	*	0,89	0,87	*	3,4-3,3-3,3-4	LDR	98,6	LAM
*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	autre
3,3	3,8	4,8	5,8	5,8	75,56	<2	1,19	1,41	1,5	1,52	1,29	3,6-3,6-3,8-4	IDR	62,6	LAM
3,4	2,5	2,6	3,1	4,3	2,36	153	1,18	*	0,96	*	1,16	9-4,4-4,5-4,4-	IDR	83	LAL
3,4	2,6	1	1,1	2,2	31,25	301	*	*	0,8	*	0,87	6-4,2-3,9-3,8-	LDR	104	SLP
*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	LNH
7,4	7	8,8	7,6	6,2	205,3	407	0,84	1,1	0,76	0,68	0,61	9-3,4-3,6-3,7-	HDR	54,3	LAM
4,4	4,6	6,9	8,9	9,6	24,95	*	*	0,93	*	1,16	1,21	3,4-3,7-3,8-3,5	IRD	49,7	LNH
8	5,9	5,7	7,2	*	2,4	198	0,96	*	1,25	*	*	1,4-3-3,8-3,5	LDR	57	MM
9,5	*	*	*	*	2,12	*	0,88	*	*	*	*	3,9	LDR		LNH
6,8	7,6	7,5	*	*	7,89	307	1	0,92	*	*	*	4,1-3,4-3,5	HDR	84	LNH
14,8	15,3	11,4	7,2	6,5	66,43	670	1,36	1,26	0,74	*	*	2,5-3,6-2,8-	HDR	28,1	SLP
3,5	4,3	3,5	3,5	3,4	1,16	241	1,41	1,65	1,54	1,42	1,24	3,6-4,0-3,7-3,5	LDR	75	LAM
4,5	4,6	4,2	4,9	5	3,28	*	*	*	*	*	*	3,8-4,2-3,8	LDR	60	LAM
5,1	5,5	6	7	7,8	4,82	372	1,16	1,23	1,1	1,12	*	9-4-3,7-3,6-3	LDR	67	LNH
5,3	5,2	5,2	6,3	6,3	6,39	71	1,03	0,97	1,07	1,11	1,03	4,5-3,9-4,2	LDR	78	LAM
3,9	3,6	5,3	5,8	6	2,32	264	1,37	*	1,14	1,29	1,4	1-4,1-4,2-4,3-4	LDR	73	LAM
4,7	4,5	3,8	3,1	4,3	19,49	365	1,48	1,58	1,15	1,24	*	5-3,8-3,1-4,3-	LDR	82	SMP
11,3	12,6	9,7	*	*	238,6	336	*	2,1	*	*	*		IDR	55,4	SMP
7,4	6,6	*	*	*	6,07	255	0,75	*	*	*	*	4	LDR	89	MM

## XVI. Bibliographie

1. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J. Clin. Oncol.* 1 juin 2008;26(16):2767-2778.
2. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am. J. Med.* 15 avr 2004;116(8):546-554.
3. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N. Engl. J. Med.* 4 sept 2003;349(10):1006-1007.
4. Levine AM. Challenges in the management of Burkitt's lymphoma. *Clin Lymphoma.* déc 2002;3 Suppl 1:S19-25.
5. Candrilli S, Bell T, Irish W, Morris E, Goldman S, Cairo MS. A comparison of inpatient length of stay and costs among patients with hematologic malignancies (excluding hodgkin disease) associated with and without acute renal failure. *Clin Lymphoma Myeloma.* févr 2008;8(1):44-51.
6. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br. J. Haematol.* oct 2004;127(1):3-11.
7. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N. Engl. J. Med.* 12 mai 2011;364(19):1844-1854.
8. Dossier CNHIM XXVII -syndrome de lyse- DOSSIER\_2006\_2.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers\\_2006/DOSSIER\\_2006\\_2.pdf](http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers_2006/DOSSIER_2006_2.pdf)
9. Oldfield V, Perry CM. Spotlight on rasburicase in anticancer therapy-induced hyperuricemia. *BioDrugs.* 2006;20(3):197-199.
10. Pession A, Melchionda F, Castellini C. Pitfalls, prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicase (recombinant urate oxidase). *Biologics.* mars 2008;2(1):129-141.
11. Ejaz AA, Mu W, Kang D-H, Roncal C, Sautin YY, Henderson G, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol.* janv 2007;2(1):16-21.
12. Kanfer A, Richet G, Roland J, Chatelet F. Extreme hyperphosphataemia causing acute anuric nephrocalcinosis in lymphosarcoma. *Br Med J.* 19 mai 1979;1(6174):1320-1321.
13. Pession A, Melchionda F, Castellini C. Pitfalls, prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicase (recombinant urate oxidase). *Biologics.* mars 2008;2(1):129-141.

14. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr. Nephrol.* avr 1995;9(2):206-212.
15. Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber MJ Jr. Tumor lysis syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* juin 2007;33(4):397-407.
16. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol.* août 2006;3(8):438-447.
17. Locatelli F, Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol.* 2005;147:61-68.
18. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin. Oncol.* avr 2001;28(2 Suppl 5):9-12.
19. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J. Clin. Oncol.* 1 juin 2008;26(16):2767-2778.
20. Locatelli F, Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol.* 2005;147:61-68.
21. Ponte B, Saudan P. [Acute renal failure in 2008]. *Rev Med Suisse.* 5 mars 2008;4(147):568, 570-572, 574-575.
22. Shimada M, Johnson RJ, May WS Jr, Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* oct 2009;24(10):2960-2964.
23. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2012;34(4):510-520.
24. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica.* janv 2008;93(1):67-74.
25. Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* juill 2011;154(1):3-13.
26. Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann. Hematol.* mars 2003;82(3):160-165.
27. ALD 30\_Guide LNH [Internet]. [cité 16 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald\\_30\\_guide\\_lnh\\_final\\_web\\_2012-06-11\\_13-25-17\\_16.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_lnh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf)

28. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 1 sept 2012;380(9844):848-857.
29. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cité 16 mars 2013]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html>
30. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 9 févr 2013;381(9865):484-495.
31. ALD 30\_Guide Leucémie aigue [Internet]. [cité 16 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald\\_30\\_gm\\_leucemies\\_aigues\\_adulte\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf)
32. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 22 mars 2008;371(9617):1030-1043.
33. Orphanet: Leucémie lymphoblastique aiguë [Internet]. [cité 16 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=513](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=513)
34. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 31 mars 2012;379(9822):1234-1244.
35. Cancer Facts & Figures 2010 \_\_\_\_\_ [Internet]. [cité 16 mars 2013]. Disponible sur: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-026238.pdf>
36. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 22 mars 2008;371(9617):1017-1029.
37. Guide ALD 30\_ LLC [Internet]. [cité 16 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald\\_30\\_gm\\_llc\\_web\\_2vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf)
38. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 28 juill 2007;370(9584):342-350.
39. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 1 sept 2012;380(9844):836-847.
40. Re D, Thomas RK, Behringer K, Diehl V. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. *Blood*. 15 juin 2005;105(12):4553-4560.
41. Navolanic PM, Pui C-H, Larson RA, Bishop MR, Pearce TE, Cairo MS, et al. Elitek-rasburicase: an effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome, a Meeting Report, Dallas, Texas, January 2002. *Leukemia*. mars 2003;17(3):499-514.
42. McBride A, Westervelt P. Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. *J Hematol Oncol*. 13 déc 2012;5:75.

43. Bose P, Qubaiah O. A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011;36(3):299-326.
44. Oldfield V, Perry CM. Rasburicase: a review of its use in the management of anticancer therapy-induced hyperuricaemia. *Drugs*. 2006;66(4):529-545.
45. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD006945.
46. Coiffier B, Riouffol C. Management of tumor lysis syndrome in adults. *Expert Rev Anticancer Ther*. févr 2007;7(2):233-239.
47. Cairo MS. Prevention and treatment of hyperuricemia in hematological malignancies. *Clin Lymphoma*. déc 2002;3 Suppl 1:S26-31.
48. Garay RP, El-Gewely MR, Labaune J-P, Richette P. Therapeutic perspectives on uricases for gout. *Joint Bone Spine*. mai 2012;79(3):237-242.
49. Patte C, Sakiroglu O, Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin. Hematol*. oct 2001;38(4 Suppl 10):9-12.
50. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J. Clin. Oncol*. 1 déc 2003;21(23):4402-4406.
51. Kennedy LD, Koontz S, Rao K. Emerging role of rasburicase in the management of increased plasma uric acid levels in patients with hematologic malignancies. *J Blood Med*. 2011;2:1-6.
52. Desrayaud-Jourdan N. Prescription contrôlée du Fasturtec<sup>®</sup> : évaluation à un an. *journal de pharmacie clinique*. juill 2004;23(3):135-139.
53. Sonbol MB, Yadav H, Vaidya R, Rana V, Witzig TE. Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. *Am. J. Hematol*. févr 2013;88(2):152-154.
54. Lopes da Silva R. Distinct mechanisms for rasburicase induced hemolytic anemia and methemoglobinemia in tumor lysis syndrome. *Int J Clin Pharm*. juin 2011;33(3):471-472.
55. Sonbol MB, Yadav H, Vaidya R, Rana V, Witzig TE. Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. *Am. J. Hematol*. févr 2013;88(2):152-154.
56. Zaramella P, De Salvia A, Zaninotto M, Baraldi M, Capovilla G, De Leo D, et al. Lethal effect of a single dose of rasburicase in a preterm newborn infant. *Pediatrics*. janv 2013;131(1):e309-312.
57. Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk. Lymphoma*. févr 2010;51(2):221-227.

58. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in haematological cancer patients. *Support Care Cancer*. avr 2003;11(4):249-257.
59. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, Pro B, Rodriguez A, Hagemester FB, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann. Oncol.* juin 2012;23(6):1640-1645.
60. Giraldez M, Puto K. A single, fixed dose of rasburicase (6 mg maximum) for treatment of tumor lysis syndrome in adults. *Eur. J. Haematol.* août 2010;85(2):177-179.
61. Coutsouvelis J, Wiseman M, Hui L, Poole S, Dooley M, Patil S, et al. Effectiveness of a single fixed dose of rasburicase 3 mg in the management of tumour lysis syndrome. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2013;75(2):550-553.
62. Trifilio SM, Pi J, Zook J, Golf M, Coyle K, Greenberg D, et al. Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* juin 2011;46(6):800-805.
63. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br. J. Haematol.* mai 2010;149(4):578-586.
64. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 11 août 2001;323(7308):334-336.
65. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica.* déc 2008;93(12):1877-1885.
66. Lin C-J, Chen H-H, Hsieh R-K, Chen Y-C, Wu C-J. Acute tumor lysis syndrome in a hemodialysis patient with diffuse large B cell lymphoma. *Med. Oncol.* 2009;26(1):93-95.
67. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk. Lymphoma.* janv 2003;44(1):77-83.
68. Miles RR, Arnold S, Cairo MS. Risk factors and treatment of childhood and adolescent Burkitt lymphoma/leukaemia. *Br. J. Haematol.* mars 2012;156(6):730-743.
69. oncomip. referentiel\_oncomip\_traitement\_des\_lymphomes\_de\_l\_adulte [Internet]. [cité 17 avr 2013]. Disponible sur:  
<http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDcQFjAA&url=http%3A%2F%2Foncomip.org%2Ffr%2Fdldoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc1%26d%3D68%26h%3De0b4b9cf4223b1fc982345c797e6079c&ei=XORuUcGQDoWChQerpIDQBg&usq=AFQjCNEYypqGYL2OQRbJZYFRKrlrvI9Ayg&sig2=H486AR6jm4hDU1THYFaccA&bvm=bv.45368065,d.ZG4>

70. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, Murphy T, Ward FT, Monahan BP, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J. Clin. Oncol.* mars 1999;17(3):791-795.
71. circulaire application de la loi hpst sur les évaluations des pratiques professionnelles [Internet]. [cité 17 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/circulaire\\_11\\_11\\_application\\_decret\\_ei\\_11\\_10\\_es.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/circulaire_11_11_application_decret_ei_11_10_es.pdf)
72. La\_formation\_des\_professionnels\_pour\_mieux\_cooperer\_et\_soigner [Internet]. [cité 17 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/la\\_formation\\_des\\_professionnels\\_pour\\_mieux\\_cooperer\\_et\\_soigner\\_2008\\_2010-05-07\\_15-08-56\\_436.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/la_formation_des_professionnels_pour_mieux_cooperer_et_soigner_2008_2010-05-07_15-08-56_436.pdf)
73. Haute Autorité de Santé - Manuel de certification V2010 révisé 2011 [Internet]. [cité 17 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1037211/manuel-de-certification-v2010-revise-2011](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1037211/manuel-de-certification-v2010-revise-2011)
74. manuel\_accréditation\_v2010 [Internet]. [cité 17 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/20081217\\_manuel\\_v2010\\_nouvelle\\_maquette.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/20081217_manuel_v2010_nouvelle_maquette.pdf)
75. Haute Autorité de Santé - Accréditation des médecins [Internet]. [cité 17 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_428381/accreditation-des-medecins](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_428381/accreditation-des-medecins)
76. La classification particulière\_SFHH 2010 [Internet]. [cité 17 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.aspec.fr/partenariats/doc/Classification\\_particuliere\\_SFHH\\_2010\\_VB.pdf](http://www.aspec.fr/partenariats/doc/Classification_particuliere_SFHH_2010_VB.pdf)
77. Haute Autorité de Santé - Audit clinique : bases méthodologiques de l'EPP [Internet]. [cité 17 mars 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_271904/l-audit-clinique-bases-methodologiques-de-l-evaluation-des-pratiques-professionnelles](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271904/l-audit-clinique-bases-methodologiques-de-l-evaluation-des-pratiques-professionnelles)

## **RESUME**

**Le Syndrome de lyse tumorale (SLT) est une urgence vitale dans les pathologies cancéreuses. La rasburicase a amélioré la prise en charge des complications des chimiothérapies, cependant ce produit a de nombreux effets indésirables (choc anaphylactique, méthémoglobinémie) et est onéreux. En 2010 Cairo et Bishop ont proposé une classification du risque de SLT.**

**Grâce à une évaluation des pratiques professionnelles nous avons étudié l'impact de ce référentiel sur l'utilisation de la rasburicase en hématologie et la prise en charge globale du SLT.**

**Nous avons réalisé pour cela une étude rétrospective montrant que 35% patients à haut risque (HRD) étaient non traités, et 34.6% des prescriptions de rasburicase suivaient les recommandations.**

**Après diffusion de ces recommandations, la même étude a été réalisée montrant une amélioration globale du traitement des patients : 10% de HRD non traités et 60% de prescriptions en accord avec les recommandations, cela a induit une économie de 26 000€ en 7 mois.**

## **DISCIPLINE**

**Pharmacie**

## **MOTS CLES**

**Rasburicase – Syndrome de lyse tumorale – Hématologie- Evaluation des pratiques professionnelles – Gestion du risque – Bon usage - Pharmacoeconomie – Pharmacie clinique**

## **ADRESSE DE L'AUTEUR**

**200 rue de Lourmel 75015 Paris**