



Atlantic Provinces Pediatric Hematology/Oncology Network
Réseau d'oncologie et d'hématologie pédiatriques des provinces atlantiques
5850/5980, avenue University, C.P. 9700, Halifax (Nouvelle-Écosse) B3K 6R8

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

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

Lignes directrices pour la pratique clinique en matière de prise en charge du syndrome de lyse tumorale

Ces lignes directrices visent à :

1. faciliter les soins offerts aux patients présentant un risque de syndrome de lyse tumorale;
2. améliorer la reconnaissance des signes et des symptômes potentiels du syndrome de lyse tumorale;
3. fournir des renseignements sur les interventions visant à réduire le risque de syndrome de lyse tumorale;
4. fournir des renseignements sur les interventions visant à traiter le syndrome de lyse tumorale et les effets du syndrome de lyse tumorale sur le métabolisme.

Les présentes lignes directrices répondent aux questions cliniques suivantes :

1. Quels sont les patients les plus vulnérables au syndrome de lyse tumorale?
2. Quelles interventions peuvent permettre de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale ou ses conséquences?
3. Quelles interventions peuvent permettre de traiter le syndrome de lyse tumorale?

Les présentes lignes directrices concernent tous les patients traités en oncologie pédiatrique qui ont récemment reçu un diagnostic ou qui ont fait une rechute. Pour les patients jugés à risque, les lignes directrices fournissent de l'information pertinente.

Elles ont été élaborées à l'intention de tous les professionnels de la santé des provinces atlantiques qui s'occupent d'enfants et de jeunes qui présentent un risque de développer le syndrome de lyse tumorale.

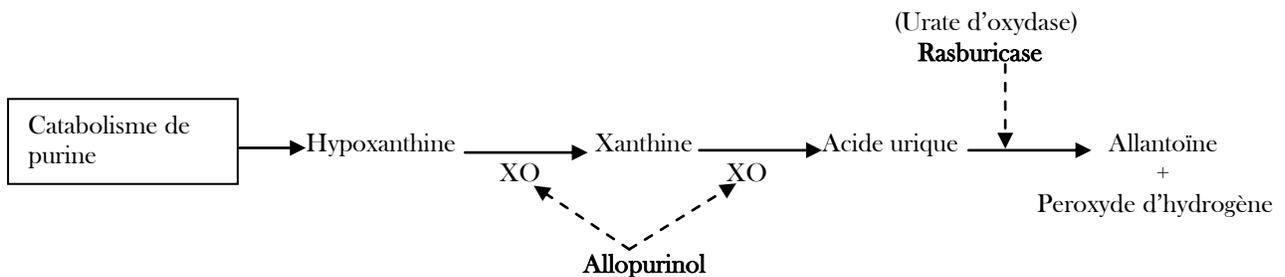
Les renseignements contenus dans les présentes lignes directrices proviennent de sources obtenues par l'intermédiaire du Children's Oncology Group et d'une recherche dans la base de données Medline (publiée en anglais) des termes « tumor lysis », « tumor lysis syndrome », « rasburicase », ainsi que de références secondaires issues de la documentation étudiée. On a accordé la préférence aux renseignements disponibles fondés sur des pratiques exemplaires issus d'essais cliniques randomisés afin de déterminer les recommandations en matière d'intervention contenues dans les présentes lignes directrices. Si les résultats des essais cliniques randomisés n'étaient pas disponibles, les renseignements des pratiques exemplaires ont été employés afin de déterminer les recommandations. À moins d'avoir la preuve du contraire, on a préservé la concordance avec les lignes directrices du Children's Oncology Group dans *Supportive Care of Children with Cancer*, sous la direction de A.J. Altman, 2004.

Contexte

Le syndrome de lyse tumorale est une importante complication associée à la chimiothérapie initiale administrée dans le cas de divers sous-types de lymphomes et de leucémie, ainsi que d'autres tumeurs à fraction de croissance élevée. L'incidence du syndrome de lyse tumorale s'élevait à 6 % dans un essai réalisé sur 788 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien ou d'une leucémie lymphoblastique aiguë; 37 % de ces patients sont morts du syndrome de lyse tumorale [Del Toro, 2005]. Le syndrome de lyse tumorale résulte de la libération de métabolites intracellulaires, notamment le potassium, l'acide urique et le phosphate. Cela peut entraîner de graves anomalies métaboliques telles que l'hyperuricémie, l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie et l'hyperkaliémie. La cause de décès la plus probable du syndrome de lyse tumorale est l'hyperkaliémie. L'arythmie induite par l'hyperkaliémie peut être aggravée par l'hypocalcémie. Une insuffisance rénale aiguë peut être causée par la précipitation d'acide urique dans les tubules rénaux ou due à une atteinte rénale de la malignité sous-jacente. Les cancers, en particulier les tumeurs hématopoïétiques à fraction de croissance élevée et à haute sensibilité à la chimiothérapie, sont plus fréquemment associés au syndrome de lyse tumorale, surtout quand le patient présente une charge tumorale élevée. L'identification précoce des patients à haut risque souffrant déjà d'une hyperuricémie ou d'une hyperphosphatémie est essentielle à la mise en œuvre de mesures prophylactiques visant à prévenir le syndrome de lyse tumorale.

La production accrue d'acide urique par la lyse des cellules tumorales entraîne la précipitation d'acide urique dans le milieu acide des tubules rénaux et des tubes collecteurs. L'acide urique peut être à l'origine d'une toxicité des cellules glomérulaires et tubulaires provoquant une dysfonction endothéliale, de stress oxydant, de rupture de cellule, d'activation plaquettaire et d'induction de cytokines inflammatoires [Lameire, 2005]. L'acidose lactique consécutive à la leucostase peut accroître la précipitation d'acide urique. Le phosphate libéré pendant la lyse tumorale peut entraîner la précipitation avec le calcium et, par conséquent, l'hypocalcémie. Quand le produit phosphocalcique dépasse $6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$, les complexes phosphocalciques se précipitent dans le système microvasculaire, en particulier dans un milieu alcalin, et peuvent entraîner une insuffisance rénale. Du potassium est également libéré en cas de lyse tumorale. L'insuffisance rénale va potentialiser l'hyperkaliémie. La déshydratation, l'urine acide et la diminution du débit urinaire augmentent le risque d'insuffisance rénale.

En général, pour prévenir ou traiter le syndrome de lyse tumorale chez les enfants, on leur administre de l'allopurinol, un traitement par réhydratation intraveineuse et un traitement par alcalinisation de l'urine. L'allopurinol est métabolisé dans le foie en son dérivé actif, l'oxypurinol, et prévient la formation d'acide urique en inhibant l'enzyme xanthine oxydase. Cependant, l'allopurinol ne réduit pas la quantité d'acide urique formé antérieurement et peut augmenter la quantité de xanthine et d'hypoxanthine, précurseurs de l'acide urique. La quantité accrue de xanthine et d'hypoxanthine peut entraîner une néphropathie en raison de leur solubilité réduite dans des milieux à pH alcalin [Yim et coll., 2003]. Tandis que la demi-vie de l'allopurinol est d'environ 1,5 heure, celle de l'oxypurinol est de 18 à 40 heures [Pea, 2005]. Il faut ajuster la dose d'allopurinol en cas d'insuffisance rénale, car l'oxypurinol est excrété par les reins.



En revanche, l'oxydase d'urate catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique et transforme ce dernier en allantoine. L'allantoïne est environ 5 à 10 fois plus soluble que l'acide urique, d'où son excrétion facile dans l'urine. Toutefois, la production d'allantoïne est accompagnée d'une production de peroxyde d'hydrogène; par conséquent, le médicament est contre-indiqué pour les patients souffrant d'une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Bien que les autres mammifères produisent naturellement l'oxydase d'urate, ce n'est pas le cas chez les humains. Au cours des 20 dernières années, on a utilisé efficacement en Europe l'oxydase d'urate non recombinant dérivé de l'*Aspergillus* chez les patients atteints du syndrome de lyse tumorale. Toutefois, cet oxydase d'urate non recombinant était associé à des réactions allergiques limitant la posologie et il n'est pas disponible au Canada. La FDA et Santé Canada ont approuvé une forme recombinante oxydase d'urate (la rasburicase) pour le traitement initiale des niveaux d'acide urique plasmatique élevés chez les patients pédiatriques âgés de plus d'un mois atteints de leucémie, de lymphome et de tumeurs malignes solides et recevant un traitement contre le cancer. Un essai clinique randomisé de la rasburicase comparée à l'allopurinol administré par voie orale a démontré que l'allopurinol et la rasburicase pouvaient tous deux réduire efficacement les niveaux d'acide urique chez les enfants atteints d'affections hématologiques malignes et susceptibles de développer le syndrome de lyse tumorale [Goldman, 2001]. À une dose de 0,15 mg/kg, la demi-vie est d'environ 16 à 17,4 heures; à une dose de 0,2 mg/kg, elle est de 21,1 heures [Yim, 2003]. On observe normalement un effet sur le niveau d'acide urique dans un délai de quatre heures. La rasburicase ne modifie les niveaux de créatinine ou de phosphate que de manière indirecte [Pui, 2001a] [Shin, 2005]. L'alcalinisation de l'urine n'est pas nécessaire avec la rasburicase, ce qui réduit le risque de précipitation cristalline phosphocalcique dans les tubules rénaux [Lameire, 2005]. Étant donné que la rasburicase est dégradée par hydrolyse, la clairance de la rasburicase ne dépend pas de l'activité fonctionnelle rénale ou hépatique [Ueng, 2005].

Patients susceptibles de développer le syndrome de lyse tumorale

Les patients atteints de maladies associées à un fort taux de prolifération et à une fraction de croissance tumorale élevée, et qui sont très sensibles au traitement cytotoxique, notamment :

- les patients qui présentent des niveaux d'acide urique $> 480 \mu\text{mol/l}$ ou une hausse $> 25 \%$ par rapport au niveau de référence (avant d'entamer une chimiothérapie) (valeurs de référence de l'IWK – filles : $103\text{-}315 \mu\text{mol/l}$, garçons < 10 ans : $103\text{-}315 \mu\text{mol/l}$, garçons ≥ 10 ans : $238\text{-}435 \mu\text{mol/l}$);
- les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, de leucémie myéloïde aigue et de lymphome non hodgkinien sont susceptibles de développer le syndrome de lyse tumorale, en particulier les patients atteints de la leucémie à cellules T, du lymphome de Burkitt et d'autres lymphomes non hodgkiniens à lymphocytes B, une leucocytose très élevée ($> 50 \times 10^9 /\text{l}$), un taux de phosphate élevé ou une lactico-déshydrogénase (LDH) supérieure à $2 \times$ les limites maximales institutionnelles, sont plus susceptibles de développer le syndrome de lyse tumorale;
- les patients qui se présentent en état de déshydratation ont un risque plus élevé;
- les patients dont l'échographie ou la tomographie réalisée avant le traitement affiche des preuves d'atteinte rénale peuvent être plus susceptibles de développer le syndrome de lyse tumorale après une chimiothérapie [Alavi, 2006];
- les enfants atteints d'autres tumeurs solides sont nettement moins à risque [Baeksgaard, Soreneson, 2003]. Le syndrome de lyse tumorale a été décrit dans certains cas rares dans le rhabdomyosarcome métastatique et le neuroblastome métastatique.

Signes et symptômes associés au syndrome de lyse tumorale [Davidson et coll., 2004]

La caractéristique la plus dangereuse du syndrome de lyse tumorale est l'**hyperkaliémie** (se développe environ 6 à 72 heures après le début de la chimiothérapie).

- Signes et symptômes neuromusculaires : faiblesse, paresthésie, aréflexie, paralysie ascendante, crampes musculaires, insuffisance respiratoire, confusion, apathie.
- **Signes et symptômes cardiaques** : bradycardie, asystole, bloc cardiaque; ECG – ondes T pointues/en toit de tente, segment ST en pente, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, élargissement du complexe QRS, intervalle QT court, perte de l'onde P.
- Nausée, crampes abdominales, diarrhée.

Hyperphosphatémie (se développe environ 24 à 48 heures après le début de la chimiothérapie).

- Peut déclencher l'hypocalcémie.
- Crampes musculaires.
- Arythmies.
- Crises épileptiques.
- Calcifications ectopiques.

Hypocalcémie (se développe environ 24 à 48 heures après le début de la chimiothérapie).

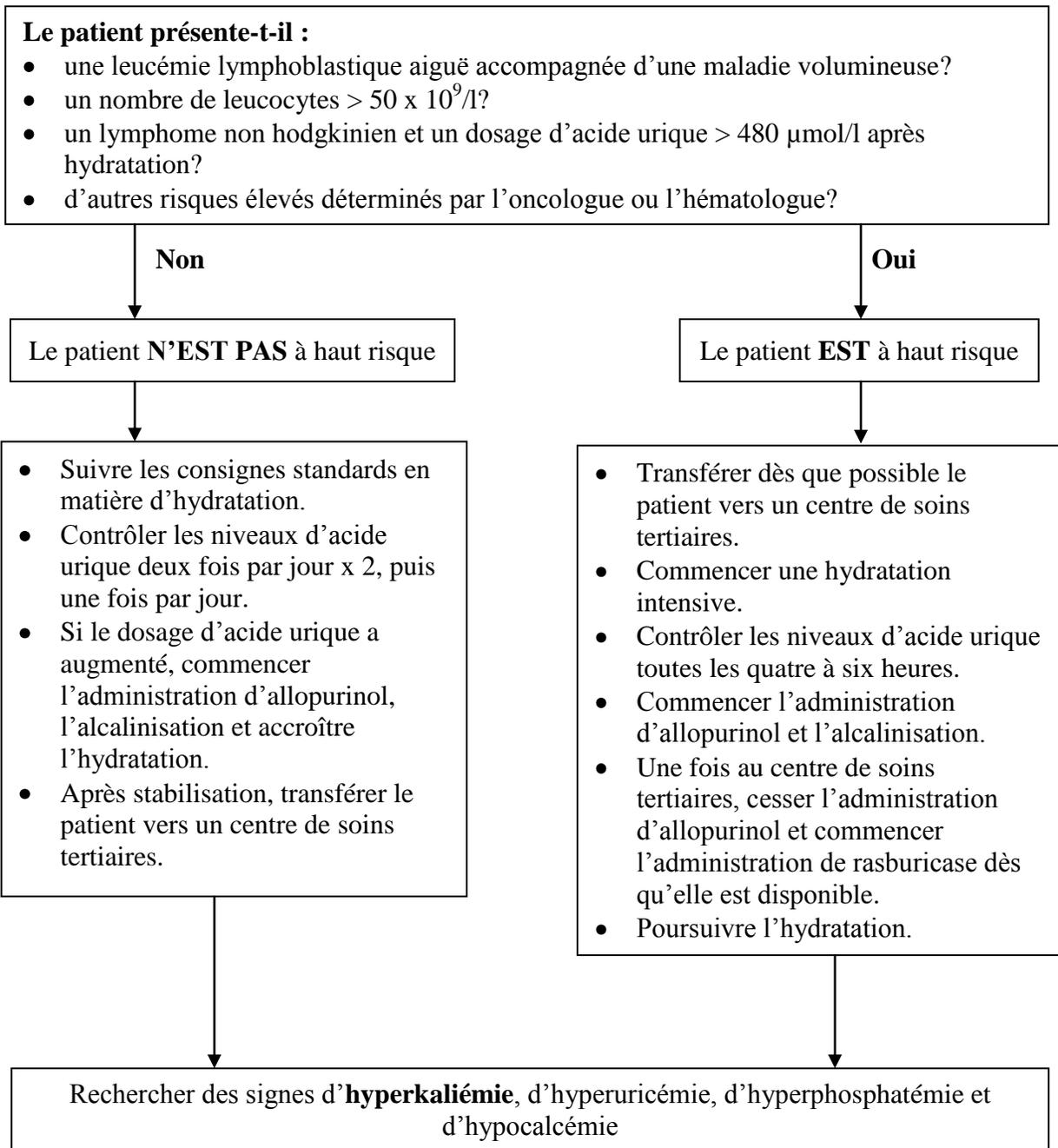
- Ralentissement de la repolarisation ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, réduction ou inversion de l'onde T.
- Arythmies ventriculaires, bloc cardiaque 2:1, arrêt cardiaque, hypotension.
- Peut potentialiser les arythmies causées par l'hyperkaliémie.
- Tétanie, engourdissement, picotements, crampes musculaires, grimace, convulsions, délire, confusion.

- Crampes et spasmes abdominaux.
- Réflexes hyperactifs, spasme carpo-pédal.
- Laryngospasme.
- Signe positif de Chvostek (le fait de percuter à l'aide d'un marteau à réflexe en avant du lobe de l'oreille, juste au-dessous de l'os zygomatique, entraîne un pincement des lèvres), signe positif de Trousseau (spasme carpien avec brassard de tensiomètre à une pression supérieure à la pression systolique).

Hyperuricémie (se développe environ 48 à 72 heures après le début de la chimiothérapie).

- Nausée, vomissements, diarrhée, anorexie.
- Douleur dans le flanc, anurie, oligurie, urine trouble, dépôts dans l'urine.
- Douleur articulaire aiguë.

Prévention et traitement du syndrome de lyse tumorale pour les centres de soins communautaires/régionaux et tertiaires



Prévention du syndrome de lyse tumorale (voir aussi lignes directrices, rasburicase, p.9)

- Rechercher les symptômes d'insuffisance rénale, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie.
- Créatinine sérique, d'azote uréique du sang, de sodium, de potassium, de calcium, de phosphate, d'acide urique et de gaz hémotoxique; toutes les quatre à six heures au cours de la période de risque.
- Densité de l'urine, pH par miction; considérer un cathétérisme vésical.
- Pesée deux fois par jour pendant l'induction initiale du traitement.
- Signes vitaux toutes les quatre heures.
- Lacticodéshydrogénase de référence.
- Moniteur cardiaque en cas d'indication clinique ($K^+ > 5,5$ mmol/l).
- Hydratation intensive avec 3 000 ml/m²/jour (125 ml/m²/h) (ou 200 ml/kg/jour si < 10 kg) de solution aqueuse de dextrose à 5 % + NaCl à 0,45 % (pas de potassium) pour atteindre et maintenir un débit urinaire ≥ 100 ml/m²/h et maintenir une densité de l'urine < 1,010 avant le début de la chimiothérapie. Attention : Une hydratation excessive sans correction d'une anémie grave peut entraîner une grave anémie de dilution.
- Corriger l'acidose métabolique s'il y a lieu. Par exemple, si le bicarbonate est faible (valeur critique < 10 mmol/l), administrer du bicarbonate.
- Si la pression oncotique du plasma est faible en raison d'une réduction du taux de protéines, administrer de l'albumine.
- Maintenir un débit urinaire ≥ 100 ml/m²/h une fois la chimiothérapie commencée.
- Échographie abdominale justifiée chez tout patient souffrant d'une insuffisance rénale et chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B ou d'une leucémie lymphoblastique aiguë B afin d'évaluer l'infiltration parenchymateuse rénale.
- Radiographie pulmonaire (vues postéroantérieure et latérale) permettant d'évaluer la présence d'une masse médiastinale.
- Envisager une alcalinisation de l'urine en cas d'utilisation d'allopurinol et maintenir un pH de l'urine de 6,5 à 7,5 avant le début de la chimiothérapie. En cas d'augmentation du taux de phosphate ou de bicarbonate sérique > 30 meq/l ou si le niveau d'acide urique est contrôlé, envisager d'interrompre l'alcalinisation.
- Porter une attention scrupuleuse à l'équilibre des liquides (ingesta/excreta), maintenir un apport égal à l'excrétion ou au débit urinaire, vérifier de nouveau l'équilibre au moins toutes les six heures pendant l'induction du traitement.
- Administrer du furosémide (0,5 à 1 mg/kg/dose, maximum 40 mg) ou du mannitol (0,5 g/kg/dose, maximum 20 g) pour augmenter au besoin le débit urinaire. Le mannitol est contre-indiqué en cas d'oligurie (débit urinaire < 0,5 ml/kg/h); procéder à une échographie rénale pour s'assurer que les reins ne sont pas obstrués.
- Procéder à au moins un examen physique par jour pour détecter des signes de dyspnée, de râles, de sifflements, d'arythmies cardiaques, d'œdème, d'ascite, de changements neuromusculaires et de troubles gastro-intestinaux.
- Viser à établir une stabilité du métabolisme avant le début du traitement cytotoxique.
- Réduire l'apport exogène en potassium ou en phosphore.
- Éviter dans la mesure du possible les médicaments de contraste et néphrotoxiques administrés par voie intraveineuse.
- Si le nombre de leucocytes est élevé ($> 200\ 000/\text{mm}^3$; ou $> 200 \times 10^9/l$) et que l'on observe de nombreuses anomalies du métabolisme, on peut envisager une leucophèrese ou une transfusion d'échange.

- En cas d'oligurie persistante et de reins diffusément hypertrophiés, considérer une radiation des reins de faible intensité.
- Envisager de placer un cathéter de dialyse comme voie centrale initiale ou une admission en service de soins intensifs pour les patients à très haut risque de développer le syndrome de lyse tumorale (patients souffrant déjà d'une insuffisance rénale partielle, du lymphome de Burkitt ou de la leucémie lymphoblastique aiguë T, avec charge tumorale élevée).
- En cas d'aggravation du syndrome de lyse tumorale et de développement d'une insuffisance rénale aiguë malgré une intervention médicale et infirmière maximale, une hémofiltration ou une dialyse peut se justifier.
- Fournir au patient et à sa famille les renseignements et le soutien dont ils ont besoin.

Traitement

Hyperuricémie : commencer 24 à 48 heures avant le début du traitement cytoréducteur.

- Hydratation intensive – 3 000 ml/m²/jour (125 ml/m²/h) (ou 200 ml/kg/jour si < 10 kg) de solution aqueuse de dextrose à 5 % + NaCl à 0,45 % – Attention : Une hydratation excessive sans correction d'une anémie grave peut entraîner une grave anémie de dilution.
- Diurèse forcée au furosémide en cas de besoin.
- Alcalinisation (éviter la suralcalinisation, car elle pourrait entraîner une hypocalcémie en transformant le calcium ionisé en une forme non ionisée, ainsi qu'une cristallurie phosphocalcique et une précipitation d'hypoxanthine). Viser à maintenir le pH de l'urine entre 6,5 et 7,5 avec 120 meq/m²/jour de NaHCO₃ par voie intraveineuse pour augmenter la solubilité de l'acide urique (NaCl à 0,2 % + 40 meq NaHCO₃/l). Interrompre l'alcalinisation dès que le niveau d'acide urique est contrôlé ou en cas d'augmentation du taux de phosphate. Réduire ou interrompre si le bicarbonate sérique est > 30 mé/l. L'alcalinisation n'est pas nécessaire si l'enfant reçoit de la rasburicase.
- Commencer l'administration d'allopurinol ou de rasburicase.

Lignes directrices recommandées pour l'utilisation d'allopurinol

- Commencer l'alcalinisation selon les descriptions ci-dessus.
- a) Allopurinol par voie orale (10 mg/kg/jour ou 200-300 mg/m²/jour répartis b.i.d. ou q.i.d.; maximum 300 mg/dose ou 800 mg/jour);
ou
- b) si le patient ne peut pas tolérer l'allopurinol par voie orale, il est possible d'administrer l'allopurinol par voie intraveineuse sur une période de 30 à 60 minutes (200 mg/m²/jour répartis sur une à trois doses; dose maximale de 600 mg/jour). Disponible par le biais du Programme d'accès spécial de Santé Canada.
- Il est recommandé d'attendre au moins un ou deux jours après le début du traitement à l'allopurinol avant de commencer une chimiothérapie chez les patients atteints d'hyperuricémie afin de permettre l'excrétion de l'acide urique [Cheson, 2005]. L'allopurinol doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une détérioration de la fonction rénale, parce qu'il peut entraîner une augmentation du taux d'acide urique dans les reins sans que celui-ci soit excrété, ce qui peut conduire à la formation dans les reins de xanthine peu soluble, moins soluble que l'acide urique. On a publié quelques cas de néphropathie et de calculs xanthiniques [Lameire, 2005].
- L'allopurinol accroît la biodisponibilité orale de la 6-mercaptopurine (la dose de

- 6-mercaptopurine doit être réduite de 75 %).
- L'azathioprine est convertie en mercaptopurine, et la dose d'azathioprine doit être réduite de 66 %.
- L'allopurinol peut augmenter les taux de cyclosporine; on recommande donc une pharmacovigilance thérapeutique.
- L'hydroxyde d'aluminium peut nuire à l'absorption de l'allopurinol; il faut donc administrer l'allopurinol au moins une heure avant ou deux heures après avoir administré des antiacides contenant de l'aluminium.
- L'allopurinol peut augmenter les concentrations de théophylline.
- L'allopurinol peut diminuer le métabolisme de la warfarine, entraînant ainsi une intensité accrue de l'anticoagulation. Il faut surveiller le temps de prothrombine.
- On a émis l'hypothèse que la suppression de moelle osseuse pourrait être aggravée par l'utilisation d'allopurinol, même en association avec d'autres médicaments immunodépresseurs susceptibles de nuire à la biosynthèse de la purine, notamment le mycophénolate mophétil; il faut donc éviter de les administrer de façon simultanée [Pea, 2005]. Il est préoccupant de voir que l'incidence d'insuffisance rénale dans le cadre de la prophylaxie et du traitement à l'allopurinol chez des patients à haut risque atteints du lymphome de Burkitt ou de la leucémie à lymphocytes B au stade IV a toujours frôlé les 25 % [Bowman, 1996].

Perfusion intraveineuse d'allopurinol

- Allopurinol par voie intraveineuse sur une période de 30 à 60 minutes (200 mg/m²/jour répartis sur une à trois doses; dose maximale de 600 mg/jour). Diluer avec une solution aqueuse de dextrose à 5 % ou du NaCl à 0,9 % pour une concentration finale ne dépassant pas 6 mg/ml.
- Perfuser l'allopurinol dans une voie distincte de la voie d'administration de la chimiothérapie. Si ce n'est pas possible, rincer la voie avant l'administration de l'allopurinol avec au moins 15 ml de NaCl à 0,9 %. Rincer la voie avec du NaCl à 0,9 % après l'administration.
- Signes vitaux selon les indications cliniques.
- Interrompre au premier signe de réaction allergique.

Lignes directrices recommandées pour l'utilisation de rasburicase

Niveau de preuve : 1+ (preuves de méta-analyses bien menées, d'examen systématiques des essais cliniques randomisés ou d'essais cliniques randomisés présentant un faible risque de biais).

Degré de recommandation : A (exige au moins une méta-analyse, un examen systématique ou un essai clinique randomisé coté 1++ et directement applicable à la population cible; ou un examen systématique des essais cliniques randomisés, ou un ensemble de preuves consistant principalement en des études déclarées 1+, directement applicables à la population cible et démontrant la cohérence générale des résultats) [basé sur SIGN, 2000].

- Indications thérapeutiques
 - a) Âge > 1 mois [Fasturtec®, monographie du produit de Sanofi-Synthélabo Inc.]
 - b) Patients présentant une leucémie lymphoblastique aiguë accompagnée d'une maladie volumineuse, un nombre de leucocytes > 50 x 10⁹/l ou un lymphome non hodgkinien **et**

- c) un taux d'acide urique > 480 $\mu\text{mol/l}$ après hydratation
- d) d'autres risques élevés déterminés par l'oncologue ou l'hématologue.
- Cesser l'administration d'allopurinol si celle-ci a été entamée.
- Commencer 24 heures avant le début du traitement cytoréducteur. (L'élimination globale donne une demi-vie de 18 heures.)
- On peut administrer une chimiothérapie aussi vite (ou rapidement) que quatre heures après l'administration de la première dose de rasburicase.
- Contre-indiquée chez les patients ayant une carence connue en G6PD, des antécédents connus d'anaphylaxie ou de réactions d'hypersensibilité, de réactions hémolytiques ou de réactions de méthémoglobinémie à la rasburicase ou à l'un des diluants.
- En fonction de l'acuité du patient et de l'urgence à débiter le traitement, on peut envisager un dépistage du G6PD pour les patients de descendance africaine ou méditerranéenne avant le début du traitement.
- Contre-indication pour les femmes enceintes.
- Hydratation intensive – 3 000 ml/m²/jour (125 ml/m²/h) (ou 200 ml/kg/jour si < 10 kg) de solution aqueuse de dextrose à 5 % + NaCl à 0,45 %.
- L'alcalinisation n'est pas nécessaire.
- Rasburicase 0,15 mg/kg/dose par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes.
- Les recommandations relatives à la durée du traitement à la rasburicase présentent des divergences. La monographie du produit recommande un traitement de cinq jours [Fasturtec®, Sanofi-Synthélabo, 2003]. Nous recommandons l'utilisation d'une dose et réévaluons la nécessité d'administrer davantage de doses en fonction d'une élévation constante du taux d'acide urique et de facteurs de risque persistants de lyse tumorale (maladies volumineuse, fonction rénale compromise).
- **Une fois le traitement à la rasburicase commencé, il faut placer les échantillons de sang pour la détermination des taux d'acide urique dans des tubes prérefrigerés contenant de l'anticoagulant héparine et les poser immédiatement sur de la glace où ils doivent rester jusqu'à ce qu'ils soient soumis à une analyse en laboratoire dans les quatre heures qui suivent. On recommande d'utiliser une centrifugeuse réfrigérée pour obtenir les taux d'acide urique les plus fiables. Ce processus de mesure des taux d'acide urique doit être poursuivi pendant quatre jours après l'administration de la dernière dose de rasburicase [Ueng, 2005].**
- Aucune interaction médicamenteuse n'a été signalée [Pea, 2005].

Perfusion de rasburicase

- Dose de rasburicase de 0,15 mg/kg/dose dans 50 ml de NaCl à 0,9 % (volume final) par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes (pas de filtre) une fois par jour.
- Perfuser dans une voie distincte de la voie d'administration de la chimiothérapie. Si ce n'est pas possible, rincer la voie avant l'administration de la rasburicase avec au moins 15 ml de NaCl à 0,9 %. Rincer la voie avec du NaCl à 0,9 % après l'administration.
- Signes vitaux selon les indications cliniques.
- La prémédication n'est pas nécessaire, mais de la diphenhydramine et de l'épinéphrine devraient être disponibles pour la prise en charge en urgence d'une réaction allergique ou anaphylactique.
- Interrompre l'administration de rasburicase en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'anaphylaxie, de méthémoglobinémie ou de toxicité inattendue.

Hyperkaliémie : le déséquilibre électrolytique le plus susceptible d'entraîner la mort.

- Consulter le service de néphrologie et le service de soins intensifs.
- Cesser tout apport en potassium.
- En cas d'extrême urgence ($K^+ > 7$ mmol/l) et arythmies cardiaques graves, administrer lentement 10 mg/kg de chlorure de calcium en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer dans la même voie que celle du bicarbonate de sodium; agit en quelques minutes, pendant 30 minutes seulement.
- En cas d'urgence, administrer de l'insuline et du glucose : 0,5 g/kg/h de glucose avec 0,1 unité/kg/h d'insuline ordinaire. Surveiller étroitement le taux de glucose et ajuster les vitesses de perfusion; agit au bout de 30 minutes, pendant plusieurs heures.
- Si c'est moins urgent, administrer du sulfonate de polystyrène de sodium (kayexalate®) – élimine 1 meq de K^+ par gramme de résine; dose : 1 g/kg (maximum 30 g) par voie orale ou rectale toutes les six heures. Pour une administration par voie orale ou rectale : mélanger 1 g de poudre dans 3 à 4 ml de sorbitol à 20 % ou d'eau; **agit** au bout de deux à quatre heures; en cas d'absolue nécessité, le kayexalate® peut être administré par voie rectale.
- Furosémide par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg, maximum 40 mg).

Hyperphosphatémie

- Régime pauvre en phosphate.
- Interrompre l'administration de médicaments contenant du phosphate.
- 150 mg/kg/jour d'hydroxyde d'aluminium répartis toutes les quatre à six heures. Limité à une période d'un à deux jours pour éviter la toxicité de l'aluminium.
- On peut remplacer l'hydroxyde d'aluminium par du carbonate de calcium en cas d'hypocalcémie; 125 mg de calcium élémentaire par voie orale t.i.d. et 250 mg de calcium élémentaire/dose par voie orale t.i.d. avec chaque repas. Surveiller et titrer la dose en fonction des taux de phosphate et de calcium sériques.
- Maintenir un débit urinaire > 3 ml/kg/h et utiliser au besoin du furosémide ou du mannitol.
- Administration rare de glucose et d'insuline par voie intraveineuse; 0,5 g/kg/h de glucose avec 0,1 unité/kg/h d'insuline ordinaire. Surveiller étroitement le taux de glucose et ajuster les vitesses de perfusion; agit au bout de 30 minutes, pendant plusieurs heures [Devita, 2005].

Hypocalcémie (calcium ionisé $< 0,75$ mmol/l)

- Consulter le service de néphrologie et le service de soins intensifs.
- Contrôler l'hyperphosphatémie comme susmentionné.
- Carbonate de calcium par voie orale si la personne ne présente pas de symptômes.
- Si le patient présente des symptômes, lui administrer 10 mg/kg de chlorure de calcium par voie intraveineuse sur une période de 5 à 10 minutes; possibilité de répéter l'administration toutes les quatre à six heures au besoin; interrompre l'administration dès la disparition des symptômes.
- Envisager une hémodialyse.
- Prendre des précautions en cas de crise épileptique.

Considérations relatives à l'hémodialyse – consulter le service de néphrologie

- Hyperkaliémie grave > 6,5 mmol/l, réfractaire aux mesures susmentionnées.
- Surcharge de volume consécutive à l'oligurie ou à l'anurie, entraînant une atteinte respiratoire ou cardiovasculaire.
- Hyperphosphatémie grave entraînant une hypocalcémie symptomatique, réfractaire aux mesures susmentionnées.
- Hypocalcémie grave – symptomatique.
- Hyperuricémie grave > 400 µmol/l non contrôlée par les mesures susmentionnées.
- Urémie grave – urée > 40 mmol/l.
- Acidose métabolique grave avec pH < 7,2 ou HCO₃ < 10.
- Symptômes neurologiques consécutifs à une urémie ou à un déséquilibre électrolytique.
- Coagulopathie consécutive à un dysfonctionnement des plaquettes urémiques.

Annexe 1

Classification du syndrome de lyse tumorale selon Cairo et Bishop [CAIRO, M.S., M. BISHOP, 2004]

| Syndrome de lyse tumorale biologique | |
|---|--|
| Acide urique | > 476 µmol/l ou augmentation > 25 % par rapport à la valeur de référence |
| Potassium | > 6,0 mmol/l ou augmentation > 25 % par rapport à la valeur de référence |
| Phosphate | > 2,1 mmol/l ou augmentation > 25 % par rapport à la valeur de référence |
| Calcium | < 1,75 mmol/l ou diminution > 25 % par rapport à la valeur de référence |
| La lyse tumorale biologique est définie soit comme un changement > 25 %, soit comme un niveau supérieur ou inférieur à la normale, d'après la définition ci-dessus, de au moins deux des valeurs sériques de l'acide urique, du potassium, du phosphate et du calcium dans les trois jours précédant ou les sept jours suivant le début de la chimiothérapie. | |
| Syndrome de lyse tumorale clinique | |
| Créatinine > 1,5 x limite maximale d'oligurie ou d'anurie normale ou progressive | |
| Arythmie cardiaque/mort subite | |
| Crise épileptique | |

**Classification par grade de sévérité du syndrome de lyse tumorale selon Cairo et Bishop
[CAIRO, M.S., M. BISHOP, 2004]**

| | Grade 0 | Grade I | Grade II | Grade III | Grade IV | Grade V |
|--|---|---------------------------|---|---|--|----------------|
| SLT biologique | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Créatinine | < 1,5 x limite supérieure de la normale (LSN) | 1,5 x LSN | > 1,5-3,0 x LSN | > 3,0-6,0 x LSN | > 6,0 x LSN | Décès |
| Arythmie cardiaque | Aucune | Intervention non indiquée | Intervention médicale non urgente | Symptomatique et imparfaitement contrôlée sur le plan médical ou contrôlée au moyen d'un appareil (e.g. défibrillateur) | Met la vie en danger | Décès |
| Crise épileptique | Aucune | Aucune | Une crise brève généralisée, bien contrôlée, ou des crises motrices focales peu fréquentes qui n'entravent pas les activités de la vie courante | Crise accompagnée d'une altération de la conscience, mal contrôlée, crises convulsives | Crises prolongées, répétitives, difficiles à contrôler | Décès |
| Le diagnostic de syndrome de lyse tumorale clinique exige une ou plusieurs manifestations cliniques en plus des critères d'évaluation du syndrome de lyse tumorale biologique. | | | | | | |
| Les manifestations maximales du syndrome de lyse tumorale clinique (rénales, cardiaques et neurologiques) définissent le grade. | | | | | | |

Annexe II

Essais cliniques de la rasburicase

| Étude | N ^{bre} | Critères d'utilisation | Dose | Résultats | |
|---------------------|------------------|---|---|---|--|
| Pui et coll., 2001a | 131 | LLA á cellules B matures LLA avec un nombre de leucocytes > 50 x 10 ⁹ /l LLA avec maladie volumineuse LNH avec charge tumorale élevée Acide urique > 480 µmol/l + créatinine sérique ou LDH > deux fois la LSN | 0,15 mg/kg/dose (12 premiers patients) 0,2 mg/kg/dose une fois par jour (11 patients toutes les 12 heures) | 11 patients/12 ont atteint un taux d'acide urique normal en moins de 48 heures Taux moyen d'acide urique 342 µmol/l à 30 µmol/l après quatre heures (156-2028 à 4,8-924 µmol/l) 1 cas de nausée et vomissements; 1 cas d'anaphylaxie 14 % des patients ont développé des anticorps | |
| Pui et coll., 2001b | 245 | Disponible à titre humanitaire Cancéreux atteints d'hyperuricémie ou exposés à un très haut risque d'hyperuricémie | 0,2 mg/kg/dose | 117 patients ont subi un traitement pédiatrique | 56 patients ont subi une prophylaxie pédiatrique |
| | | | | Acide urique Avant : 372-2016 Après : 0-486 | Acide urique Avant : 72-414 Après : 0-210 |
| | | | | Quatre enfants et six adultes ont dû subir une dialyse | |

Légende : LLA = leucémie lymphoblastique aiguë; LNH = lymphome non hodgkinien; AU = acide urique; Crs = créatinine sérique; LDH = lactico-déshydrogénase; LSN = limite supérieure de la normale

Essai comparatif

| Étude | Médicament | Critères d'utilisation | Résultats |
|------------------------|---|---|--|
| Goldman et coll., 2001 | Rasburicase = 27 Allopurinol par voie orale = 25 | LNH au stade III/IV LLA (nombre de leucocytes > 25 x 10 ⁹ /l) LLA ou LNH avec taux d'acide urique > 480 µmol/l | Retrait du traitement à la rasburicase pour un patient atteint d'hémolyse Taux d'acide urique > 480 µmol/l par rapport à la valeur de référence, normalisé en quatre heures pour les patients traités à la rasburicase et en 24 heures pour les patients traités à l'allopurinol; les patients recevant de la rasburicase étaient exposés nettement moins longtemps à un taux d'acide urique accru (AUC) (p < 0,0001) Dialyse chez un patient traité à l'allopurinol avec PO ₄ = 6,5 mmol/l |

Annexe III

Effets indésirables de l'allopurinol et de la rasburicase

| Allopurinol | Rasburicase |
|---|--|
| Rash 1,5 % (l'incidence peut être plus élevée chez les patients recevant simultanément de l'amoxicilline ou de l'ampicilline) | Fièvre (5-46 %), nausée (27 %), vomissements (50 %), maux de tête (26 %) |
| | Constipation (20 %), diarrhée (\leq 1-20 %), mucosité (2-15 %), douleur abdominale (20 %) |
| | Rash 13 % |
| | Neutropénie (2 %) |
| | Hémolyse < 1 % (avec carence en G6PD) |
| | Méthémoglobinémie < 1 % (avec carence en G6PD) |
| Avec intraveineuse : hypotension ou hypertension, bouffées vasomotrices, bradycardie, apnée < 1 % | Réactions allergiques/anaphylaxie < 1 % |
| Insuffisance rénale 1,2 % | Insuffisance cardiaque < 1 % |
| Nausée 1,3 % | |
| Vomissements 1,2 % | |
| Insuffisance cardiaque 1 % | |
| Avertissements Interrompre l'administration au premier signe pouvant indiquer une réaction allergique. | Avertissements Interrompre l'administration au premier signe de réaction d'hypersensibilité, d'hémolyse ou de méthémoglobinémie grave. |

L'oxydase urique produit une quantité excessive de peroxyde d'hydrogène, car il dissout l'acide urique. Chez les patients souffrant d'une carence en G6PD, le peroxyde d'hydrogène peut entraîner une hémolyse et une méthémoglobinémie [Browning, Kruse, 2005].

Comparaison des coûts

| Médicament | Posologie | Coûts/jour/adulte |
|------------------------------------|--|-------------------|
| Allopurinol par voie orale | 800 mg/jour | 0,12 \$ |
| Allopurinol par voie intraveineuse | 600 mg/jour | 600 \$ |
| Rasburicase | 0,15 mg/kg/jour (pour un patient de 70 kg) | 874 \$ |

Annexe IV

Formulaires d'ordonnance préimprimés du médecin pour le syndrome de lyse tumorale

Patient : _____

Taille _____ cm Poids _____ kg Surface corporelle _____ m² Date _____
(jj/mm/aaaa)

Allergies : _____

Les ordonnances suivantes seront exécutées par une infirmière **UNIQUEMENT SUR AUTORISATION D'UN MÉDECIN**.

Pour obtenir de plus amples renseignements, se reporter aux Lignes directrices du ROHPPA pour la prise en charge du syndrome de lyse tumorale.

En cas de choix multiples, cocher la case appropriée.

ÉVALUATION ET CONTRÔLE

Rechercher des signes d'**hyperkaliémie**, d'hyperphosphatémie, d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale; signes vitaux toutes les quatre heures; moniteur cardiaque si K⁺ supérieur à 5,5 mmol/l ou calcium inférieur à 1,7 mmol/l (ionisé inférieur à 0,8 mmol/l).

ENQUÊTES

- Formule sanguine, différentiel; au moins une fois par jour plus toutes les _____ heures pendant les trois premiers jours, puis réévaluer.
- NA, K, CRÉAT, urée, gaz sanguine, phosphate, calcium, acide urique (si le patient reçoit de la rasburicase, prescrire acide urique-rasb); toutes les _____ heures. Réévaluer au bout des trois premiers jours.
- Densité de l'urine, à chaque miction; pH de l'urine, à chaque miction.
- Pesée deux fois par jour.
- Consulter le service de néphrologie et l'unité de soins pédiatriques intensifs.

TRAITEMENT – Date de début : _____ (utiliser m² à partir du diagramme de bureau = _____ m²).

X **Hydratation totale** : IV/PO pour un total de 125 ml/m²/heure = _____ ml/heure

Débit de perfusion minimal 50 ml/m²/heure, administrer une solution aqueuse de dextrose 5 % au moyen d'une ligne intraveineuse + NaCl à 0,45 %. **NE PAS AJOUTER DE POTASSIUM**. Viser un débit urinaire > 100 ml/m²/heure = _____ ml/heure et une densité < 1,010 avant la chimiothérapie.

Si l'alcalinisation est nécessaire : cesser l'hydratation ci-dessus et commencer l'administration de solution aqueuse de dextrose à 5 % + NaCl à 0,2 % + bicarbonate de sodium à 4 meq % (40 meq IL) pour un total de 125 ml/m²/heure = _____ ml/heure. Viser à maintenir le pH de l'urine entre 6,5 et 7,5.

Appeler le médecin si le pH est en dehors de cette plage. **Ne pas alcaliniser en cas d'administration de rasburicase.**

Allopurinol _____ mg PO _____
(10 mg/kg/jour répartis sur deux à quatre fois par jour, maximum 300 mg/dose; 800 mg/jour)
OU (si le patient ne peut pas tolérer l'administration par voie orale)

Allopurinol _____ mg IV _____ sur une période de 30 à 60 minutes
(200 mg/m²/jour répartis sur une à trois fois par jour, maximum 600 mg/jour).
Disponible par le biais du Programme d'accès spécial de Santé Canada (remplir le formulaire du PAS).

OU

Rasburicase _____ mg IV une fois par jour sur une période de 30 minutes (0,15 mg/kg/jour) dans un volume final de 50 ml de NaCl à 0,9 %. Ne pas filtrer. Réévaluer chaque jour. Arrondir au 1,5 mg le plus proche.

- **NE PAS ADMINISTRER** en cas de carence connue en G6PD ou d'antécédents connus d'anaphylaxie, de réactions d'hypersensibilité, de réactions hémolytiques ou de réactions de méthémoglobinémie à la rasburicase, ou chez les femmes enceintes.

- Placer **IMMÉDIATEMENT** les tubes d'acide urique sur de la glace et les envoyer stat au labo. Continuer de placer les tubes sur la glace pour les mesures d'acide urique pendant le traitement du patient à la rasburicase et encore quatre jours après l'administration de la dernière dose de rasburicase.

- S'assurer que les formulaires d'ordonnance relatifs aux réactions d'hypersensibilité sont remplis (formulaire n° 8511).

DATE (jj/mm/aaaa) HEURE (24 h/hh:mm) Signature du médecin Nom en lettres moulées/n° d'inscription

DATE (jj/mm/aaaa) HEURE (24 h/hh:mm) Vérifié par (signature de l'infirmière) Nom en lettres moulées

Annexe V

Élaboration des lignes directrices

Les obstacles organisationnels et les conséquences financières potentiels liés à l'application des recommandations des présentes lignes directrices sont notamment :

- l'impossibilité d'obtenir de l'allopurinol administré par voie intraveineuse (retard dû à la nécessité d'obtenir un accès spécial de Santé Canada);
- Le coût de la rasburicase (à utiliser donc seulement pour les indications susmentionnées; pour ces patients, le coût du médicament sera probablement compensé par la prévention de complications).

Préférences du patient et de la famille :

- non jugées applicables;
- les renseignements et le soutien appropriés seront fournis.

Les principaux critères de révision relatifs au contrôle et à la vérification sont notamment :

- rasburicase utilisée uniquement pour les indications appropriées;
- nombre d'enfants devant subir une hémodialyse;
- nombre d'enfants devant être admis à l'unité de soins pédiatriques intensifs.

Le groupe d'élaboration des lignes directrices était formé des personnes suivantes :

- Tamara MacDonald, Ph.D. pharm.
- Dorothy Barnard, hématologue/oncologue pédiatre

Les personnes ayant participé à l'élaboration des présentes lignes directrices n'avaient aucun conflit d'intérêts relativement à cette élaboration. Les lignes directrices ont été élaborées sans l'appui d'un organisme de financement.

Elles ont été présentées au IWK Health Centre d'Halifax (Nouvelle-Écosse).

Les lignes directrices ont été révisées à l'externe par le service de néphrologie, des pédiatres, des hématologues, des oncologues, des infirmières et un psychologue.

Elles seront mises à jour en juillet 2010 par le comité des lignes directrices du ROHPPA, puis soumises de nouveau au conseil du ROHPPA et au comité des lignes directrices pour la pratique clinique de Cancer Care Nova Scotia aux fins de ratification. Si d'importantes modifications sont apportées à la prévention et au traitement du syndrome de lyse tumorale, modifications fondées sur une nouvelle observation factuelle ou sur une pratique exemplaire élaborée avant juillet 2010, les lignes directrices feront l'objet d'une mise à jour permettant d'intégrer ces modifications. Conformément à la norme de pratique appliquée aux lignes directrices du ROHPPA, on désignera des personnes qui seront chargées de réviser régulièrement la documentation pertinente afin d'assurer un suivi des modifications importantes. Si la documentation indique d'apporter aux présentes lignes directrices des modifications fondées sur des observations factuelles ou des pratiques exemplaires, on procédera dans les meilleurs délais à la mise à jour des lignes directrices afin d'y intégrer l'information pertinente.

Références

1. ALBANO, E.A., et E. SANDLER. « Oncologic Emergencies », dans *Supportive Care of Children with Cancer*, 3^e éd., sous la direction de A.J. Altman, Baltimore, Johns Hopkins Press, 2004, p. 221-242.
2. ALAVI, S., et M.T. ARZANIAN. « Tumor lysis syndrome in children with non-Hodgkin lymphoma », *Pediatric Hematology and Oncology*, vol. 23, n° 5 (2006), p. 65-70.
3. BAEKSGAARD, L., et J.B. SORENSEN. « Acute tumor lysis syndrome in solid tumors : a case report and review of the literature », *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 51, n° 3 (2003), p. 187-192.
4. BOWMAN, W.P., J.J. SHUSTER, et coll. « Improved survival for children with B cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small non cleaved-cell lymphoma : a pediatric oncology group study », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 14, n° 4 (1996), p. 1252-1261.
5. BROWNING, L.A., et J.A. KRUSE. « Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration », *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 39, n° 11 (2005), p. 1932-1935.
6. CAIRO, M.S., M. BISHOP. « Tumor lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification », *British Journal of Haematology*, vol. 127 (2004), p. 3-11.
7. CHESON, B.D., et B.S. DUTCHER. « Managing Malignancy - Associated Hyperuricemia with Rasburicase », *Journal of Supportive Oncology*, vol. 3, n° 2 (2005), p. 117-128.
8. DAVIDSON, M.B., S. THAKKAR, J.K. HIX, et coll. « Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome », *American Journal of Medicine*, vol. 116, n° 8 (2004), p. 546-554.
9. DEL TORO, G., E. MORRIS et M.S. CAIRO. « Tumor Lysis Syndrome: Pathophysiology, Definition, and Alternative Treatment Approaches », *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, vol. 3, n° 1 (2005), p. 54-61.
10. DEVITA, V., S. HELLMAN et S. ROSENBERG. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7^e édition, Philadelphie, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 2294.
11. GOLDMAN, S.C., J.S. HOLCENBERG, J. FINKLESTEIN, et coll. « A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis », *Blood*, vol. 97 (2001), p. 2998-3003.
12. Informations techniques sur la rasburicase (Elitek®). New York, NY, Sanofi-Synthélabo Inc., 2002.
13. Informations techniques sur la rasburicase (Fasturtec®). New York, NY, Sanofi-Synthélabo Inc., 2003.
14. IWK Health Centre. *IWK Health Centre Formulary*, 7^e éd., Halifax (Nouvelle-Écosse), IWK Health Centre, 2004-2005.
15. JEHA, S. « Tumor Lysis Syndrome », *Seminars in Hematology*, vol. 38, suppl. 10 (2001), p. 4-8.
16. JONES, D.P., H. MAHMOUD et R.W. CHESNEY. « Tumor Lysis Syndrome: pathogenesis and management », *Pediatric Nephrology*, vol. 9, n° 22 (1995), p. 206-212.
17. LAMEIRE, N.H., C.D. FLOMBAUM, D. MOREAU, et coll. « Acute renal failure in cancer patients », *Annals of Medicine*, vol. 37, n° 1 (2005), p. 13-35.
18. LEE, A.C., C.H. LI, K.T. SO, et coll. « Treatment of impending tumor lysis with single-dose rasburicase », *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 37, n° 11 (2003), p. 1614-1617.

19. LIU, C.Y., R.P. SIMS-MCCALLUM et C.A. SCHIFFER. « A single dose of rasburicase is sufficient for the treatment of hyperuricemia in patients receiving chemotherapy », *Leukemia Research*, vol. 29, no 4 (2005), p. 463-465.
20. MACFARLANE, R.J., B.J. MCCULLY et C.V. FERNANDEZ. « Rasburicase prevents tumor lysis syndrome despite extreme hyperleukocytosis », *Pediatric Nephrology*, vol. 19, n° 8 (2004), p. 924-927.
21. PATTERSON, K.L., et P. KLOPOVICH. « Metabolic emergencies in pediatric oncology : the acute tumor lysis syndrome », *Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*, vol. 4 (1987), p. 19-24.
22. PEA, F. « Pharmacology of drugs for hyperuricemia », dans *Hyperuricemic syndromes : pathophysiology and therapy*, sous la direction de C. Ronco et F. Rodeghiero, dans la série *Contributions to Nephrology*, vol. 147 (2005), p. 35-46.
23. PUI, C.-H., H.H. MAHMOUD, J.M. WILEY, et coll. « Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19 (2001a), p. 697-704.
24. PUI, C.-H., S. JEHA, D. IRWIN, et coll. « Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial », *Leukemia*, vol. 15 (2001b), p. 1505-1509.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2000. www.sign.ac.uk.
26. SECOLA, R., M. CAIRO, O. BESSMERTNY et D. BERGERON. *Tumor Lysis Syndrome (TLS) Guidelines*, COG Nursing Clinical Practice Committee Pharmacology Section, 3 janvier 2004.
27. SHIN, H.Y., H.J. KANG, E.S. PARK, et coll. « Recombinant urate oxidase (rasburicase) for the treatment of hyperuricemia in pediatric patients with hematologic malignancies : results of a compassionate prospective multicenter study in Korea », *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 46, no 4 (2006), p. 439-445.
28. SIMMONS, E.D., et K.A. SOMBERG. « Acute tumor lysis syndrome after intrathecal methotrexate administration », *Cancer*, vol. 67 (1991), p. 2062-2065.
29. STUCKY, L.A. « *Acute tumor lysis syndrome: assessment and nursing implications*, Oncology Nursing Forum, vol. 20 (1993), p. 49-59.
30. TAKETOMO, C.T., J.H. HODDING et D.M. KRAUS. *Pediatric Dosage Handbook*, 9^e éd., Hudson (Ohio), Lexi-Comp Inc., 2002-2003.
31. Examen relatif à un ajout formulaire pour la rasburicase du Department of Pharmacy Services du Children's Hospital of Philadelphia.
32. UENG, S. « Rasburicase (Elitek) : a novel agent for tumor lysis syndrome », BUMC Proceedings, vol. 18 (2005), p. 275-279.
33. YIM, B.T., R.P. SIMS-MCCALLUM et P.H. CHONG. « Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia », *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 37, n° 7 (2003), p. 1047-1054.