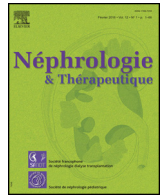




Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Cas clinique

Microangiopathie thrombotique secondaire à la gemcitabine : peut-on améliorer le dépistage et la prise en charge ?



Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: Can we improve screening and treatment?

Xavier Charmetant^{a,*}, Anne Jolivot^a, Thomas Fournier^a, Jean-Charles Puthet^a,
Philippe Cassier^b, Sandrine Lemoine^c, Laurent Juillard^a

^a Service de néphrologie, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 3, place d'Arsonval, 69347 Lyon cedex, France

^b Service de cancérologie médicale, centre Léon-Bérard, 28, rue Laënnec, 69008 Lyon, France

^c Service d'exploration fonctionnelle rénale, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 3, place d'Arsonval, 69347 Lyon cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 14 septembre 2016

Accepté le 8 décembre 2016

Mots clés :

Dépistage

Éculizumab

Gemcitabine

Microangiopathie thrombotique

R É S U M É

La microangiopathie thrombotique est une complication rare mais grave du traitement par gemcitabine. Sa prévalence augmente du fait de l'élargissement des indications de cette chimiothérapie. Nous rapportons quatre cas pour lesquels la présentation clinicobiologique est relativement typique, associant hypertension artérielle, protéinurie et augmentation de la créatinine plasmatique. En revanche, la gravité du tableau est variable, nécessitant le recours inconstant à une technique d'hémodialyse. Les stratégies thérapeutiques, outre l'arrêt systématique de la gemcitabine, ne sont pas consensuelles. Elles ont été guidées par la gravité du tableau : échanges plasmatiques d'efficacité variable et éculizumab, qui s'est avéré efficace lorsqu'il a été utilisé. Il ressort surtout que ce syndrome est composé de signes banals et fréquents chez des patients recevant des chimiothérapies, comme les cytopénies et la majoration de la créatinine. Mais ces signes devraient inciter à rechercher d'autres signes plus spécifiques, tels qu'une hypertension artérielle, des stigmates d'hémolyse mécanique, une protéinurie ou une hématurie, afin de reconnaître le plus précocement possible la microangiopathie thrombotique et permettre sa prise en charge rapide, en évitant de nouvelles injections.

© 2017 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Thrombotic microangiopathy is a rare but severe complication of treatment with gemcitabine. Its prevalence increases because gemcitabine's indications are growing. We report four cases, which presented with common clinical and biological manifestations, i.e. high blood pressure, proteinuria and increasing plasmatic creatinine level. However, severity was not similar, hemodialysis was inconstant. There is no consensus on treatment for this condition. Stopping gemcitabine is essential. Treatment was dispensed considering the severity of the presentation: plasma exchange therapy of variable outcome, and eculizumab, which was efficient when used. It's important to note that this syndrome includes common and frequent signs in patients receiving chemotherapies. But they must encourage the research of most specific signs, such as hypertension, mechanic hemolysis signs, proteinuria or hematuria, in order to recognize thrombotic microangiopathy as early as possible to treat it precociously, and to prevent additional gemcitabine injections.

© 2017 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Eculizumab

Gemcitabine

Screening

Thrombotic microangiopathy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : xaviercharmetant@hotmail.com (X. Charmetant).

1. Introduction

La microangiopathie thrombotique (MAT) est un syndrome histologique dont la traduction clinico-biologique est caractérisée dans sa présentation complète par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique de consommation et de défaillances d'organes. L'atteinte rénale se manifeste par une hypertension artérielle, une élévation de la créatinine sérique pouvant parfois rendre nécessaire le recours à l'hémodialyse. Les MAT de cause toxique sont fréquentes, et certaines chimiothérapies anticancéreuses sont responsables de ce syndrome [1]. En particulier, le traitement par gemcitabine, chimiothérapie utilisée tout d'abord dans le traitement du cancer pancréatique et dont les indications en oncologie sont de plus en plus larges (tumeurs du poumon, de la vessie, du rein, lymphomes), se complique de MAT dans 0,015 % [2] à 1,4 % des cas [3]. Certains auteurs rapportent une toxicité survenant plus volontiers à partir d'une dose cumulée > 20 000 mg/m² [4], et dans un délai moyen de 7 mois. Cependant, de nombreux cas de MAT ont été décrits après utilisation de doses moins importantes de gemcitabine, et dans des délais plus courts, notamment en cas d'administration concomitante d'une autre chimiothérapie. De nombreuses questions se posent : y a-t-il des signes cliniques ou biologiques précurseurs qui doivent alerter l'oncologue ? Comment traiter ces patients ? Nous rapportons l'expérience de notre centre, à propos de 4 cas, évaluant notamment l'efficacité des échanges plasmatiques et de l'éculizumab.

2. Premier cas

Il s'agit d'une patiente âgée de 57 ans, traitée pour un léiomyosarcome utérin avec métastases pulmonaires et hépatiques. Elle reçoit en première ligne de chimiothérapie de la gemcitabine associée à la dacarbazine. Cinq mois avant l'épisode aigu, la créatininémie est déjà augmentée à 116 µmol/L (CKD-EPI 45 mL/min/1,73 m²), et les cures de gemcitabine sont diminuées en dose et espacées en raison d'une thrombopénie. Treize jours après la douzième cure de gemcitabine (huit mois après le début de cette chimiothérapie, dose cumulée de 28 800 mg), elle présente un tableau d'insuffisance rénale aiguë (créatinine à 220 µmol/L), avec une protéinurie à 9,79 g/L et trois croix d'hématurie à la bandelette urinaire (BU). La pression artérielle est très augmentée, à 217/105 mmHg, chez une patiente hypertendue connue sous monothérapie. La numération sanguine montre une anémie à 70 g/L, régénérative avec 118,3 G/L de réticulocytes, sans schizocytes, et une thrombopénie à 11 G/L, sans leucopénie, associées à des signes d'hémolyse (haptoglobine effondrée, lactates déshydrogénases (LDH) augmentées à 1771 UI/L). Le complément est normal ainsi que l'activité ADAMTS13. La patiente n'a pas eu de biopsie rénale (tableau typique de MAT imputable à la gemcitabine et en raison de la thrombopénie).

La prise en charge initiale consiste en l'arrêt de la gemcitabine et la réalisation d'échanges plasmatiques (EP) au plasma frais congelé (dose 60 mL/kg). Après la quatrième séance d'EP (J12), la patiente devient dépendante de la dialyse. Après six EP, l'hémoglobine est à 90 g/L (la patiente ayant reçu 6 culots globulaires en 11 jours), les plaquettes à 63 G/L, l'haptoglobine effondrée et les LDH à 501 UI/L. La patiente demeure hypertendue, justifiant une trithérapie antihypertensive à dix jours de la découverte de la MAT. Devant l'échec du traitement par six séances d'EP, les paramètres hématologiques et biologiques étant toujours en faveur d'une MAT active, un traitement par éculizumab est débuté, selon le schéma thérapeutique utilisé dans la prise en charge des syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) atypiques. Soixante-douze heures après la première dose d'éculizumab, les plaquettes sont remontées à 92 G/L, l'hémoglobine se maintient à

97 g/L. Les marqueurs d'hémolyse sont en amélioration dès le septième jour suivant l'administration d'éculizumab (haptoglobine à 0,22, LDH en diminution à 400 UI/L, réticulocytes normalisés à 48,6 G/L). Ce traitement a permis une correction durable des paramètres d'hémolyse, la stabilité de la numération plaquettaire au-dessus de 100 G/L, et la nette diminution de la dépendance envers les transfusions de culots globulaires (2 culots en un mois). La fonction rénale a récupéré de façon partielle, ayant permis l'espacement des séances de dialyse (jusqu'à une séance par semaine), sans jamais pouvoir obtenir de sevrage total. Quatre mois après l'épisode aigu, et après sept perfusions d'éculizumab, la patiente est prise en charge de façon palliative sur le plan néoplasique, aucune autre chimiothérapie n'ayant pu lui être proposée.

3. Deuxième cas

Il s'agit d'une patiente âgée de 25 ans, en cours de traitement pour un liposarcome rétropéritonéal. Sa créatininémie de base est normale, à 60 µmol/L (CKD-EPI 121 mL/min/1,73 m²). Elle bénéficie d'une chimiothérapie par gemcitabine, en 2^e ligne de traitement après évolution locale sous adriamycine. Le problème d'une anémie se pose dès le début de la chimiothérapie. Au cours de la cinquième cure, après le cinquième mois de traitement et une dose cumulée de gemcitabine de 13 440 mg, la patiente est hospitalisée pour une anémie à 5 g/dL et une augmentation de la créatinine à 100 µmol/L. En 48 h, la créatinine monte à 465 µmol/L et la patiente devient oligurique. Lors de la prise en charge, la patiente n'est pas hypertendue, et ne le deviendra pas. Elle présente une anémie à 62 g/L, régénérative, avec des réticulocytes à plus de 200 G/L, sans schizocytes, sans thrombopénie. L'haptoglobine est effondrée, les LDH modérément augmentées à 556 UI/L. Il existe une protéinurie à 2,8 g/24 h, une hématurie à 74 hématies/mm³. D'emblée, la patiente est dépendante de la dialyse. En l'absence de thrombopénie, elle bénéficie d'une biopsie rénale qui met en évidence des lésions de MAT sévère avec thrombose artériolaire. Le complément est normal, ainsi que l'activité ADAMTS13. Dans le contexte, l'imputabilité à la gemcitabine est forte.

Un traitement par EP (60 mL/kg de plasma frais congelé) est débuté. Dès la quatrième séance, des résultats favorables sont obtenus, avec normalisation de l'haptoglobine, diminution des LDH et des réticulocytes. Cependant, la patiente nécessite la transfusion de culots globulaires. L'ensemble des paramètres d'hémolyse se normalise après la dixième séance d'EP. L'anémie reste cependant marquée avec toujours une dépendance aux transfusions. L'évolution a également été marquée par l'association d'une MAT cardiaque, avec augmentation de la troponine sans diagnostic différentiel possible. Elle aura reçu au total 12 séances d'EP. Un mois et demi après le début de la prise en charge, la patiente est sevrée de la dialyse. Neuf mois après l'événement aigu, la réponse à la gemcitabine a autorisé une chirurgie de rattrapage sans nécessiter de nouvelle chimiothérapie.

4. Troisième cas

Il s'agit d'un patient âgé de 57 ans, traité par monothérapie antihypertensive, porteur d'un adénocarcinome pancréatique, traité à la phase initiale par une chirurgie et une chimiothérapie adjuvante par 9 cures de gemcitabine. Devant une rechute métastatique, il reçoit 19 cures de Folfirinox[®] (5FU, oxaliplatine, irinotécan), puis 8 nouvelles cures de gemcitabine. La créatinine deux mois avant la prise en charge néphrologique est normale, à 70 µmol/L (CKD-EPI 83 mL/min/1,73 m²). Une insuffisance rénale aiguë survient après trois ans et demi de suivi, soit trois ans et demi

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5691014>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5691014>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)