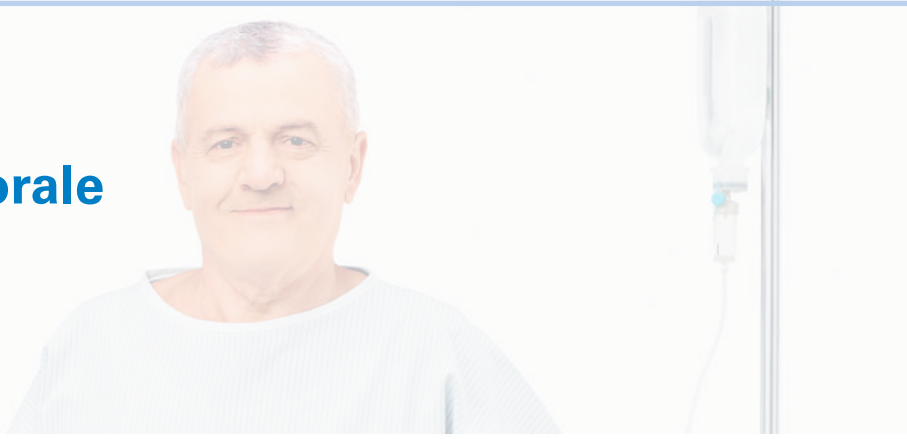

Syndrome de lyse tumorale

Roman Inauen, Christian Taverna, Rudolf Benz
Kantonsspital Münsterlingen

Quintessence

- Le syndrome de lyse tumorale est une importante situation d'urgence hémato-oncologique.
- Les patients à haut risque doivent être surveillés de très près, cliniquement et en laboratoire.
- Une bonne hydratation est la plus importante mesure préventive du syndrome de lyse tumorale.
- En cas de lyse tumorale manifeste, une prise en charge en médecine intensive est indispensable pour traiter les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale.

En plus des compressions locales par une tumeur (par ex. blocage supérieur du retour veineux, compression médullaire) et de la septicémie neutropénique, le syndrome de lyse tumorale (SLT) est l'une des plus importantes situations d'urgence dans le traitement des pathologies malignes. Le SLT résulte d'une destruction rapide des cellules malignes, qui libèrent de l'acide urique et des électrolytes pouvant être à l'origine de troubles fonctionnels organiques gravissimes tels qu'insuffisance rénale et arythmies. Cet article présente les signes, la prophylaxie et le traitement du SLT.

Exemple: Monsieur A. C.

Un lymphome folliculaire de degré 3, au stade III B, a été diagnostiqué il y a 12 ans chez ce patient alors âgé de 67 ans. Les ganglions lymphatiques étaient touchés au niveau médiastinal, abdominal et rétropéritonéal. Une rémission partielle a pu être atteinte sous chimiothérapie initiale par cyclophosphamide, vincristine et prednisone (CVP). Après à peine 5 ans, son lymphome a très nettement progressé. L'immuno-/chimiothérapie par rituximab/CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) a une nouvelle fois donné une bonne rémission partielle.
Une nouvelle et rapide progression s'est déclarée 7 ans plus tard. La présentation clinique avec épanchements pleuraux bilatéraux, ascite, splénomégalie marquée et adénopathies médiastinales et rétropéritonéales a fait suspecter une transformation en lymphome à grandes cellules B, suspicion qui n'a cependant pas pu être confirmée par la cytologie. A cause du traitement précédent et d'une coronaropathie monotronculaire, le traitement s'est fait avec du rituximab en association à la bendamustine.

Roman Inauen

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Deux jours plus tard sont apparues une dyspnée au repos et une oligurie. Le laboratoire a révélé une hyperkaliémie, -phosphatémie, -uricémie, de même qu'une augmentation de l'urée, de la créatinine et de la LDH (tab. 1), soit un SLT de stade 2. Avec le diagnostic de syndrome de lyse tumorale, ce patient a été admis aux soins intensifs. Au vu de l'augmentation rapide de la créatinine et du potassium, une hémodialyse continue a été mise en route, qui a pu être arrêtée après 3 jours avec une normalisation des électrolytes et des paramètres rénaux, et une diurèse autonome suffisante.

Epidémiologie

La manifestation d'un SLT dépend principalement de 3 facteurs tumoraux (volume de la tumeur, degré de prolifération et chimiosensibilité), de même que de facteurs de risque cliniques tels qu'insuffisance rénale préexistante, hyperuricémie ou status hypovolémique [1–3]. Le volume de la tumeur peut être déterminé par l'imagerie (>10 cm de diamètre) ou la formule sanguine (leucocytes >50× 10^9/l). Le degré de prolifération est donné par la LDH (>2× sa norme supérieure) ou par l'immunohistochimie, avec le dosage de marqueurs de prolifération tels que l'antigène Ki67.
Certains types de tumeurs sont connus pour être fréquemment en cause dans un SLT. Ce sont surtout des néoplasies hématologiques telles que lymphomes agressifs (par ex. de Burkitt), leucémies lymphatiques (plus rarement myéloïdes) aiguës et quelques autres formes (par ex. leucémie lymphatique ou myéloïde chronique). Le SLT est nettement plus rare avec les tumeurs solides. Les lyses tumorales se déclenchent dans leur très grande majorité après la mise en route du traitement, mais peuvent très rarement être spontanées et doivent donc être diagnostiquées aussi par des non-oncologues. Les lyses tumorales après corticostéroïdes dans les lymphomes agressifs (surtout le lymphome de Burkitt) méritent une mention particulière. Les corticostéroïdes (même à faibles doses) ne doivent donc être prévus qu'après préparation adéquate des patients et dans le cadre de leur traitement.

Physiopathologie

Après la mise en route du traitement antitumoral, que ce soit une chimio- ou une immunothérapie, spontanément ou après corticostéroïdes, il se produit une destruction cellulaire rapide, avec libération immédiate d'im-

portantes quantités d'éléments intracellulaires. Ce qui provoque des déséquilibres électrolytiques tels qu'hyperkaliémie, -uricémie et -phosphatémie, avec une hypocalcémie, responsables d'arythmies, de troubles de la fonction rénale, crampes musculaires, crises d'épilepsie, fatigue, nausée, vomissement ou diarrhée [4]. Comme la concentration de phosphates est nettement plus élevée dans les cellules tumorales que dans les normales, le phosphate fortement augmenté peut lier le calcium et précipiter dans les tubes rénaux, mais aussi dans le cœur. En plus des troubles de la fonction rénale et des arythmies, il n'est donc pas rare que le laboratoire révèle tôt ou tard une hypocalcémie.

A cause de la destruction cellulaire accrue sous l'effet de la tumeur, l'acide urique est souvent en dessus de sa norme déjà avant le déclenchement d'une lyse tumorale. Du fait que l'acide urique, provenant de la destruction d'acides nucléiques du matériel génétique des cellules, doit d'abord être métabolisé, sa prochaine augmentation n'est à prévoir qu'après un certain délai. Et comme l'acide urique est particulièrement peu soluble dans le milieu acide des tubes distaux, il précipite et provoque une insuffisance rénale aiguë.

Tableau 1
Résultats de laboratoire d'A. C. (exemple).

	Jour –2	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Sodium, mmol/l (normes: 132–146)	134	140	138	143
Potassium, mmol/l (normes: 3,4–5,0)	4,0	5,1	5,4	3,7
Calcium, mmol/l (normes: 2,1–2,6)	2,56	2,5	2,45	2,19
Phosphates, mmol/l (normes: 0,87–1,45)	pd	2,04	2,60	1,36
Urée, mmol/l (normes: <11,9)	9,1	19,5	25,7	12,9
Créatinine, µmol/l (normes: 62–106)	103	168	265	166
Acide urique, µmol/l (normes: 150–420)	pd	513	530	250
LDH, U/l (normes: 232–430)	1438	1588	1565	1133

pd: pas dosé

Tableau 2
Définition de Cairo-Bishop d'un syndrome de lyse tumorale de laboratoire (LSLT) [3].

Paramètre de laboratoire	Seuil	Variation par rapport au départ
Acide urique	≥476 µmol/l	>25% d'augmentation
Potassium	≥6,0 mmol/l	>25% d'augmentation
Phosphates	≥2,1 mmol/l pour enfants ≥1,45 mmol/l pour adultes	>25% d'augmentation
Calcium	≤1,75 mmol/l	<25% de diminution

Définition et classification du SLT

Malgré qu'il soit accepté depuis longtemps déjà que le SLT provoque plusieurs complications métaboliques relativement typiques, il n'a longtemps pas obtenu de définition standardisée. La plus souvent utilisée ces dernières années est celle de Cairo-Bishop [3]. Elle fait une grande distinction entre SLT modérée «de laboratoire» TLS (LSLT) et grave SLT «clinique» (CSLT) (tab. 2 et 3).

Il y a LSLT si entre 3 jours avant et jusqu'à 7 jours après le début d'un traitement cytotoxique, au moins 2 des 4 paramètres de laboratoire définis dans le tableau 2 dépassent en même temps les normes fixées, ou s'ils augmentent/diminuent de >25% par rapport à leur valeur initiale.

Le CSLT est un LSLT plus un ou plusieurs des symptômes cliniques suivants: insuffisance rénale (créatinine >1,5 fois sa norme supérieure), arythmies, mort subite ou crises épileptiques (tab. 3). Le CSLT est subdivisé en 5 stades de gravité selon ses symptômes cliniques.

Prophylaxie

Le risque de SLT dépend de plusieurs facteurs tumoraux et cliniques. Comme le montre la figure 1, il peut être estimé sur la base de l'entité tumorale et de quelques paramètres de laboratoire. Une hydratation suffisante (2,5–3 litres/m² de surface corporelle/24h) est recommandée en tout premier lieu. Les diurétiques peuvent parfois être nécessaires pour conserver une diurèse suf-

Tableau 3
Définition de Cairo-Bishop d'un syndrome de lyse tumorale clinique avec gradation [3].

Complication	Stade					
	0	1	2	3	4	5
Créatinine*	≤1,5× NS	1,5× NS	>1,5–3,0× NS	>3,0–6,0× NS	>6,0× NS	Mort
Arythmie*	–	Aucune intervention nécessaire	Mesures médicales non urgentes indiquées	Symptomatique et incomplètement contrôlée, ou contrôlée par auxiliaire (par ex. défibrillateur)	Situation potentiellement fatale, par ex. arythmie associée à insuffisance cardiaque, hypotension, syncope, choc	Mort
Epilepsie*	0	0	1 brève crise généralisée; crises bien contrôlées par médicaments ou rares crises focales motrices sans influence sur l'ADL	Crise avec perturbation de l'état de conscience; crises mal contrôlées avec crises généralisées malgré traitement	Crises de tous types prolongées, à répétition ou difficiles à contrôler (par ex. état de mal épileptique, épilepsie réfractaire à tout traitement)	Mort

NS: norme supérieure; ADL: activities of daily living (activités courantes)
* aucune relation directe ni suspectée avec mesures thérapeutiques

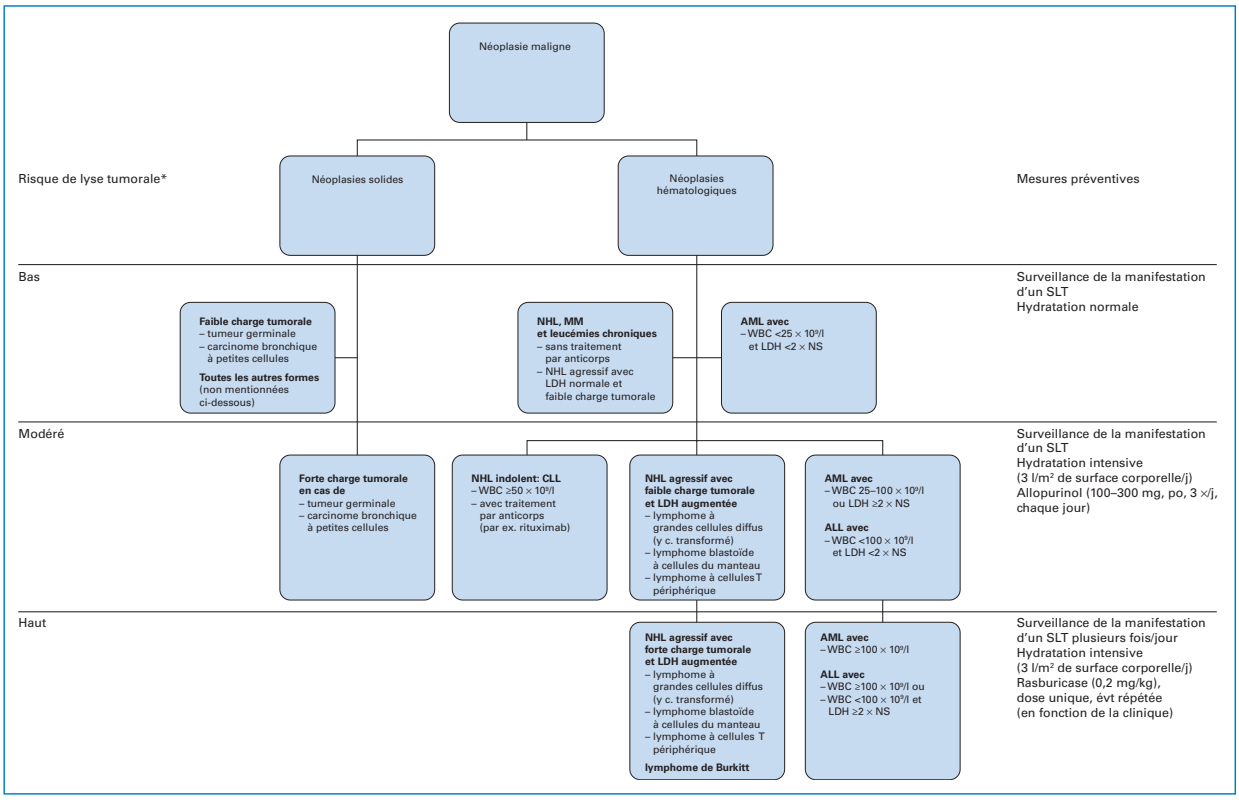

Figure 1
Estimation du risque de lyse tumorale et mesures de prévention chez l'adulte (d'après [1]).

* Dans les néoplasies hématologiques avec insuffisance rénale ou néphropathie, l'estimation est d'une catégorie en dessus. Les patients ayant des néoplasies hématologiques dans la catégorie de risque moyen avec hyperuricémie, hyperphosphatémie ou hyperkaliémie doivent également être estimés à haut risque.

ALL: leucémie lymphatique aiguë, AML: leucémie myéloïde aiguë, LDH: lactate-déshydrogénase, MM: myélome multiple, NHL: lymphome non hodgkinien, NS: norme supérieure, WBC: leucocytes totaux.

fisante. C'est alors d'abord le furosémide qui est recommandé. L'alcalinisation de l'urine soit par bicarbonate de sodium, soit par acétazolamide (Diamox®) n'est plus préconisée, car elle peut augmenter le risque de précipitation de cristaux de phosphate de calcium [5].

L'inhibiteur de la xanthine-oxydase allopurinol provoque un blocage de la destruction des acides nucléiques, ce qui abaisse le taux d'acide urique. Les taux d'hypoxanthine et de xanthine, produits intermédiaires de la destruction des acides nucléiques, augmentent en conséquence et peuvent former des cristaux dans l'urine, avec troubles de la fonction rénale. Il faut env. 2 jours sous allopurinol pour pouvoir mesurer une baisse de l'acide urique dans le sérum. Si le risque de lyse tumorale est nettement accru, le médicament de choix est l'uricase (rasburicase, Fasturtec®), qui scinde directement l'acide urique sans d'abord en ralentir le métabolisme. L'échantillon de sang prélevé pour doser l'acide urique sous traitement de rasburicase doit rapidement être mis en glacière pour que cet enzyme ne détruise pas ex-vivo l'acide urique, ce qui donnerait un résultat faussement plus bas. Une contre-indication de la rasburicase est un manque de glucose-6-phosphate-déshydrogénase, car le peroxyde d'hydrogène augmente, et par voie de conséquence la production de méthémoglobine, avec risque de grave hémolyse [5].

Le type de prophylaxie est fonction du risque prévisible de lyse tumorale (fig. 1). Une hydratation suffisante et un apport le plus faible possible de potassium ou de phosphates sont recommandés d'office. Si le status volumique et la fonction cardiaque et rénale le permettent, les diurétiques (par ex. furosémide) doivent être administrés en plus.

Dans le groupe à faible risque, les patients doivent être suivis quant à la manifestation d'un SLT et hydratés normalement. L'allopurinol n'est pas nécessaire.

Si le risque est modéré, en plus d'une surveillance clinique et de laboratoire régulière, un apport liquidien abondant et l'allopurinol sont recommandés, ce qui n'est maintenant plus le cas pour l'alcalinisation de l'urine, comme déjà mentionné, en raison de son bénéfice douteux et de ses complications potentielles (précipitation de cristaux de phosphate de calcium).

En plus du contrôle en laboratoire plusieurs fois par jour et de l'hydratation forcée, le recours à la rasburicase (0,2 mg/kg/j pendant 1–7 jours, en fonction du taux d'acide urique) est incontesté dans les situations à haut risque. En raison du coût élevé de ce médicament (1 ampoule à 7,5 mg coûte 568.15 CHF), il n'est recommandé qu'à titre exceptionnel dans le groupe à risque intermédiaire. Plusieurs travaux discutent si une dose réduite est suffisamment efficace, comparativement à la dose standard.

Traitement

Le SLT doit être activement recherché. Même avec une prophylaxie adéquate, il est important de contrôler régulièrement les paramètres de laboratoire (potassium, calcium, phosphate, créatinine, LDH), de même que la diurèse et le bilan liquidien pendant toute la durée de manifestation potentielle d'un SLT, à savoir jusqu'à 1 semaine après la mise en route du traitement. La fréquence des contrôles de laboratoire est fonction du risque. Des contrôles journaliers sont suffisants si le risque de SLT est faible, mais s'il est modéré ou haut ils doivent parfois être faits plusieurs fois par jour. Plusieurs mesures doivent être prises en fonction des variations des résultats du laboratoire.

Hyperkaliémie

Un traitement total est certainement indiqué avec des taux ≥7 mmol/l. En cas de complications cardiaques potentiellement fatales (élargissement du QRS, arythmies ventriculaires, asystolie), le gluconate (ou chlorure) de calcium permettra de passer le cap, avec son entrée en action rapide mais de brève durée (env. 30 minutes). L'injection lente peut être répétée après 5 à 10 minutes. Ce traitement d'urgence n'est pas indiqué dans de rares situations aiguës, car le calcium, comme déjà précisé, précipite avec le phosphate et peut provoquer de très nombreuses complications.

L'effet de l'insuline rapide intraveineuse et de la perfusion de glucose hypertonique (par ex. 500 ml de glucose 10% avec 10 U d'insuline humaine ou analogue sur 60 minutes) est tout aussi bon. L'activation des ATPases sodium-potassium déplace le potassium dans le compartiment intracellulaire pendant au moins 4 heures. L'inhalation de bêtastimulants (par ex. salbutamol, toutes les 2–4 heures) est un peu moins efficace, mais envisageable comme traitement d'appoint, car ils activent également les ATPases sodium-potassium. Il faut également commencer la réduction du pool total du potassium. Si la fonction rénale le permet, il est possible de mettre en route une diurèse contrôlée avec perfusion de NaCl et administration d'un diurétique de l'anse (en général furosémide), le tout complété par une résine échangeuse de cations (par ex. Resonium A à une dose de 15 g 3–4×/24h).

Une constipation est une contre-indication du Resonium A. Il est éventuellement possible d'essayer des lavements. Si les mesures entreprises ne sont pas suffisamment efficaces, il faut passer à la dialyse/hémodiafiltration. L'importance de l'insuffisance rénale et du taux de phosphates jouent un rôle supplémentaire dans la décision de mise en route d'une technique de substitution rénale.

Hypocalcémie

Chez les patients asymptomatiques, aucune substitution n'est généralement effectuée en raison du risque de précipitation calcium-phosphate. Sinon, le calcium doit être administré à la dose la plus faible possible et sous contrôle ECG.

Hyperphosphatémie

Les capteurs de phosphates contiennent du calcium et sont recommandés à une dose de 1000 mg 5–7×/jour. Ici aussi, il ne faut pas perdre de vue le problème de la précipitation calcium-phosphate sous l'effet de la résorption du calcium. Une technique de substitution rénale doit être envisagée relativement rapidement.

Ascension de la créatinine

Les techniques de substitution rénale doivent être exploitées plus largement que pour d'autres étiologies d'insuffisance rénale, car elles permettent également de mieux contrôler le potassium et les phosphates.

Conclusion

En résumé, le SLT est une rare situation d'urgence hémato-oncologique. Son évolution clinique peut souvent être influencée positivement par la reconnaissance précoce d'une constellation à risque et les mesures préventives entreprises (contrôles des paramètres de laboratoire, hydratation suffisante).

Remerciements
Nous remercions le Dr Patrick Lehmann, spécialiste FMH en Médecine interne générale, Medizinisches Zentrum Arbon, et le Dr Claus Hoess, spécialiste FMH en Médecine interne et Médecine intensive, Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen, d'avoir bien voulu lire le manuscrit et nous avoir fait part de leurs précieuses critiques et suggestions.

Correspondance:
Dr Roman Inauen
Kantonsspital Münsterlingen
Abteilung für Onkologie/Hämatologie
Spitalcampus 1
CH-8596 Münsterlingen
roman.inauen[at]stgag.ch

Références

1 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. 2010;149:578–86.
2 Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26:2767–78.
3 Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127:3–11.
4 Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluating, prevention, and management. Am J Kidney Dis. 2010;55: Suppl 3:S1–S3.
5 Howard CH, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364:1844–54.