

Enseignement national DES MIR – A1
Médecine interne Hématologie Oncologie

Cas cliniques

Emmanuel CANET

Médecine Intensive Réanimation

Nantes

réanimation 2020

PARIS 5-7 FÉVRIER

Déclaration de liens d'intérêts

Emmanuel Canet déclare les liens suivants

:

- ❖ Gilead
- ❖ Baxter
- ❖ Sanofi-Genzyme

Cas clinique 1

Jeune homme de 25 ans

Histoire de la maladie

VIH depuis 2 ans, sous trithérapie

Asthénie, AEG et perte de poids depuis 1 mois

Automédication par AINS pour des douleurs diffuses

Polyadénopathie superficielle et profonde

Douleurs osseuses diffuses, hépatomégalie et splénomégalie

Examens complémentaires

Cytopénies sur les 3 lignées

Myélogramme : 86% de blastes. Diagnostic de lymphome de Burkitt

Créatinine 45 μ mol/L

LDH 3xN

QCM 1

Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A) Ce patient a un faible risque de syndrome de lyse
- B) L'augmentation du taux de LDH est un facteur de risque de lyse tumorale
- C) L'insuffisance rénale aiguë est la principale complication du SLT
- D) La rasburicase est un inhibiteur de la xanthine oxydase
- E) Un SLT peut entraîner un syndrome de défaillance multiviscérale

Syndrome de lyse : définition

➤ SLT biologique

Table 1. Cairo-Bishop Definition of Laboratory Tumor Lysis Syndrome

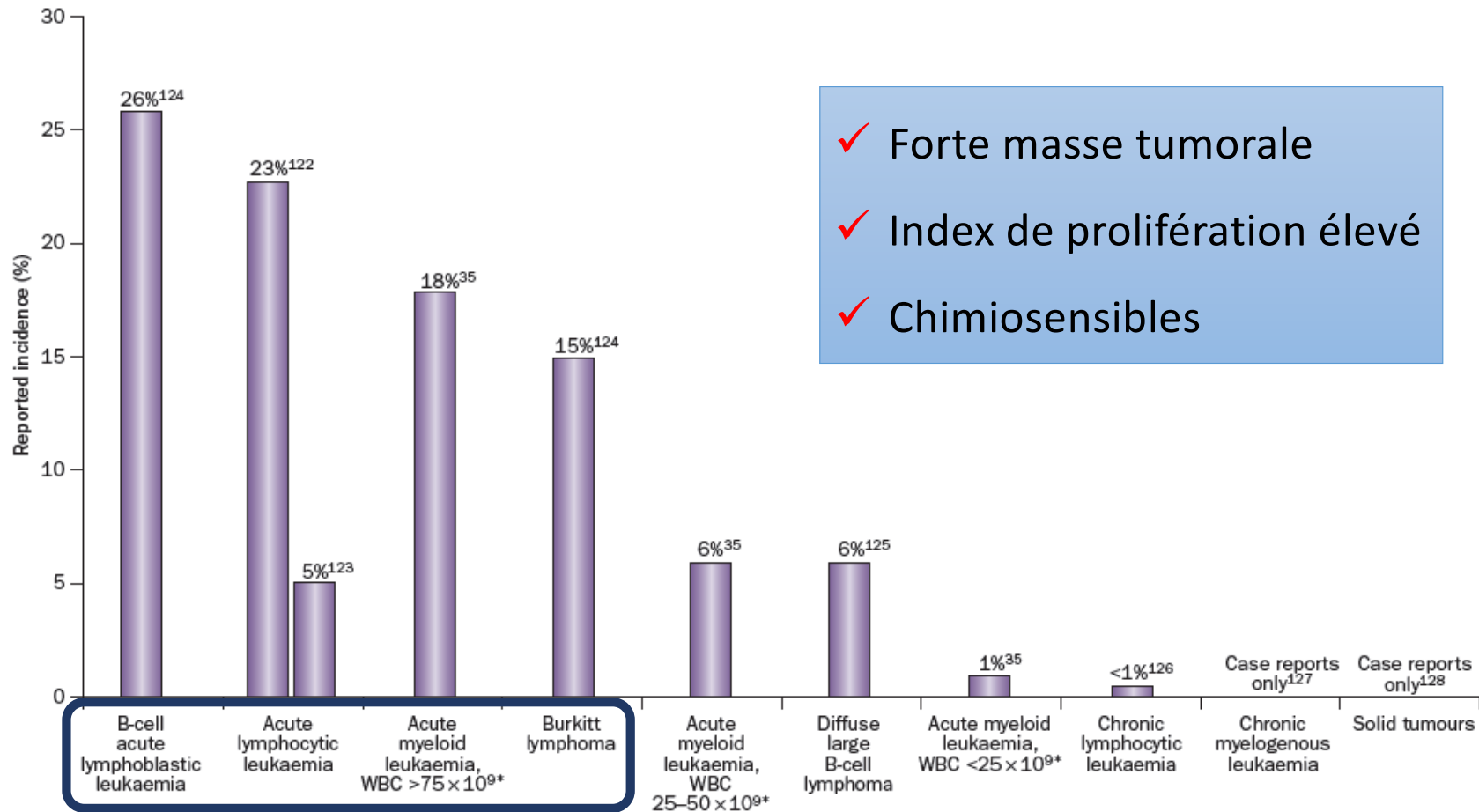
Element	Value	Change From Baseline
Uric acid	$\geq 476 \mu\text{mol/L}$ or 8 mg/dL	25% increase
Potassium	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$ or 6 mg/L	25% increase
Phosphorus	$\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ for children or $\geq 1.45 \text{ mmol/L}$ for adults	25% increase
Calcium	$\leq 1.75 \text{ mmol/L}$	25% decrease

NOTE. Two or more laboratory changes within 3 days before or 7 days after cytotoxic therapy.

➤ SLT clinique

- Insuffisance Rénale Aiguë
- Troubles du rythme cardiaque
- Convulsions / EME

Syndrome de Lyse Tumorale : incidence



- ✓ Forte masse tumorale
- ✓ Index de prolifération élevé
- ✓ Chimiosensibles

Facteurs de risque de SLT

Patient

Age
Insuffisance Rénale Chronique
Déshydratation
Néphrotoxiques

Masse tumorale

Masse bulky, métastases
Envahissement médullaire
Infiltration (foie, rate, reins)
Obstruction voies excrétrices

Thérapeutique

Chimiosensibilité

Prise en charge

Hydratation
Arrêt des néphrotoxiques

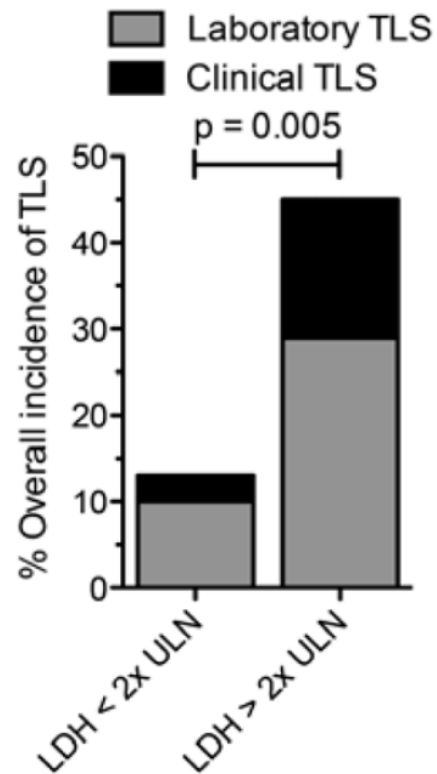
Evaluation

Type de tumeur
Imagerie (scanner, échographie)
LDH +++

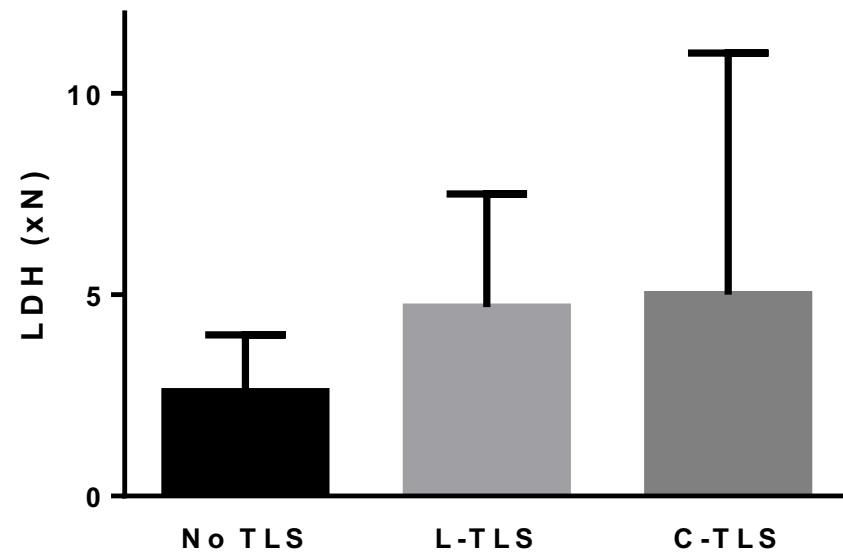
Adaptation du traitement

Corticoïdes
Chimiothérapie de « debulking »
Leucaphérèse

LDH et Syndrome de Lyse Tumorale



Galardy, Br J Haematol 2013



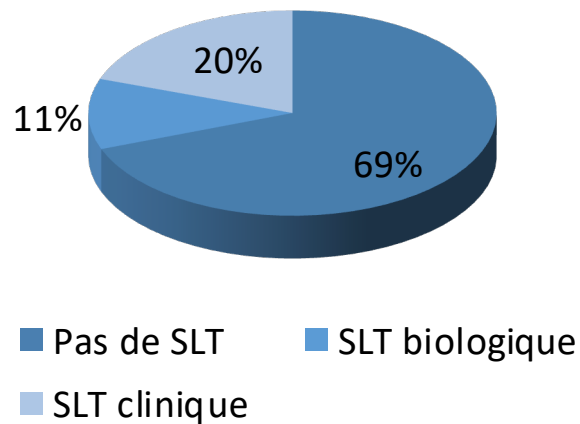
Darmon, Br J Haematol 2013

Syndrome de Lyse Tumorale

Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique

Méthodes:

- Etude observationnelle
- 14 CHU 01-06/2010
- 153 patients (66 réanimation)
- Risque élevé de SLT

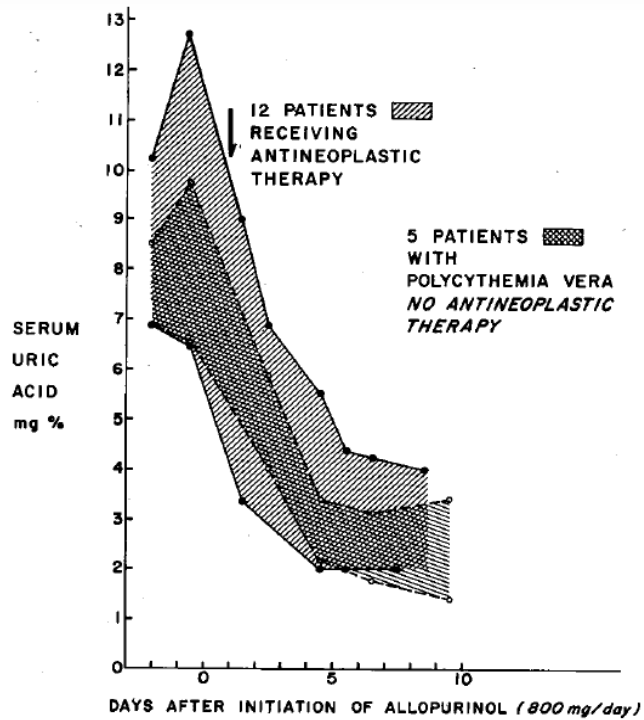


SLT clinique n=30	
Insuffisance Rénale Aiguë	30 (100%)
<i>EER</i>	16 (53%)
Convulsions	4 (13%)
Troubles du rythme / ACR	0 (0%)

Hyperuricémie : traitement médicamenteux

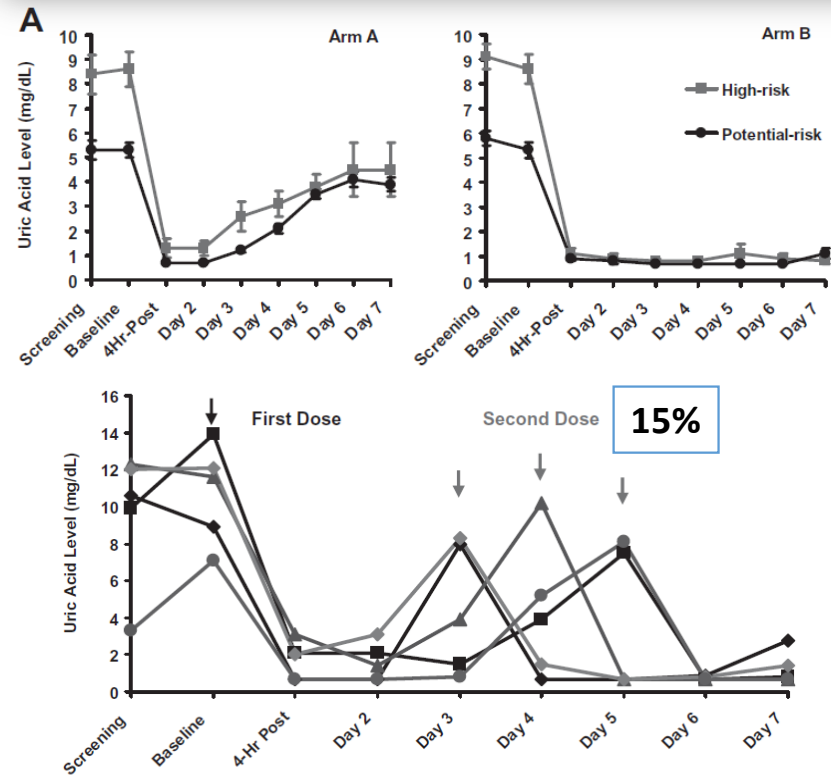
USE OF ALLOPURINOL FOR PREVENTION AND CONTROL OF HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH NEOPLASTIC DISEASE*

RONALD C. DeCONTI, M.D.,† AND PAUL CALABRESI, M.D.‡
NEW HAVEN, CONNECTICUT



DeConti, N Engl J Med 1966

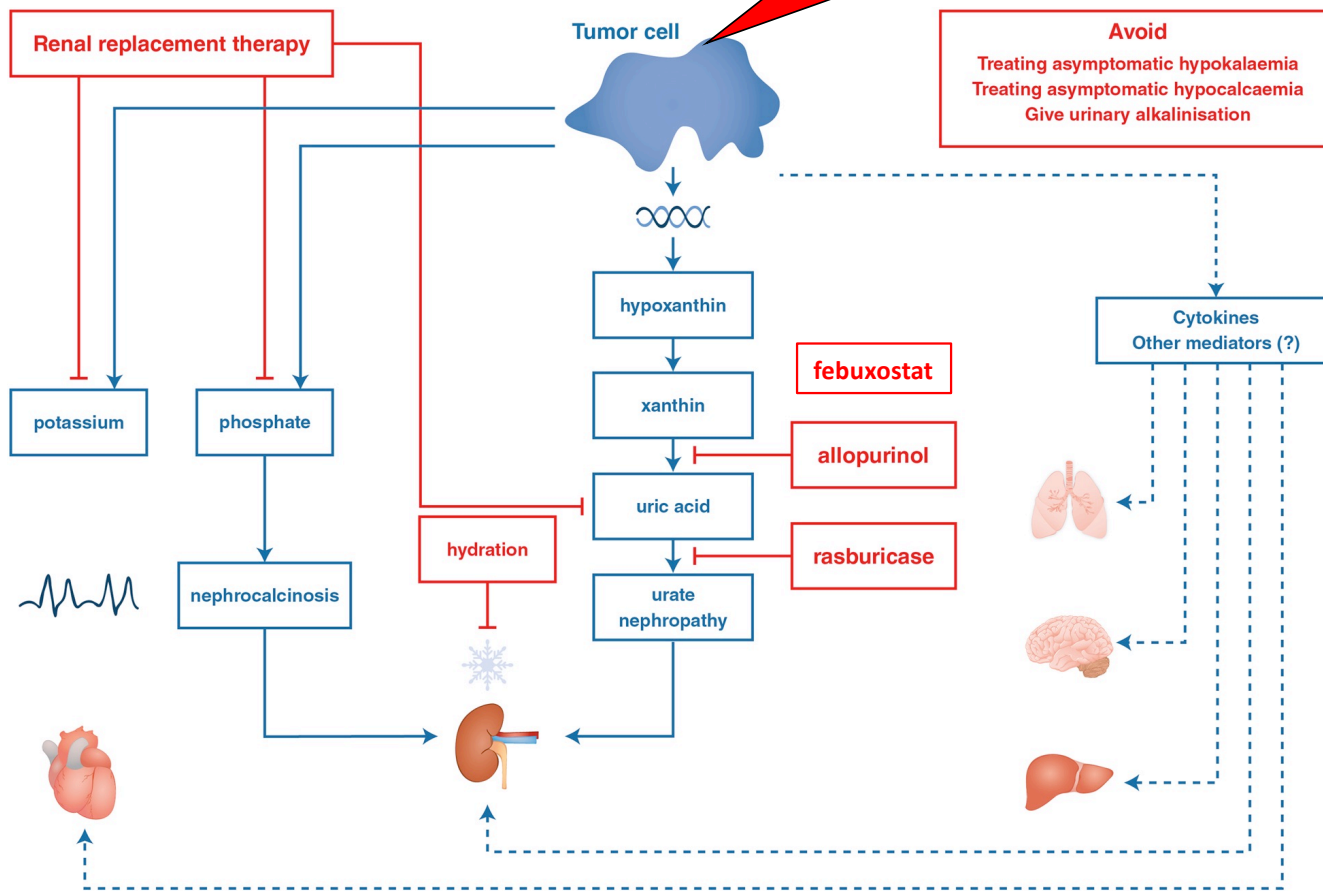
A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome



Vadhan-Raj, Ann Oncol 2012

Syndrome de Lyse Tumorale : physiopathologie

Chimiothérapie, spontané, biopsie, chirurgie, radiothérapie



Severe Cardiopulmonary Complications Consistent With Systemic Inflammatory Response Syndrome Caused by Leukemia Cell Lysis in Childhood Acute Myelomonocytic or Monocytic Leukemia

Pediatr Blood Cancer 2005;44:63–69

LETTER TO THE EDITOR

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME AND MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE TUMOR LYSIS SYNDROME

CLINICS 2009;64(5):479-81

Case Report

Super-Acute Onset of Tumor Lysis Syndrome Accompanied by Hypercytokinemia During Treatment of Hodgkin's Lymphoma With ABVD Chemotherapy

Clinical Therapeutics/Volume 32, Number 3, 2010

Zafrani, *Intensive Care Med* 2019

QCM 2

Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant la prise en charge thérapeutique ?

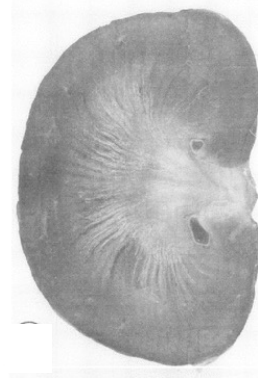
- A) La survenue d'un SLT spontané doit faire initier rapidement une chimiothérapie
- B) Le soluté d'hydratation à privilégier est le bicarbonate de sodium
- C) La rasburicase diminue le risque d'insuffisance rénale aiguë
- D) En cas de leucostase, une leucaphérèse doit être réalisée en urgence
- E) Pour l'EER, il faut privilégier les techniques continues convectives

Hydratation préventive du SLT

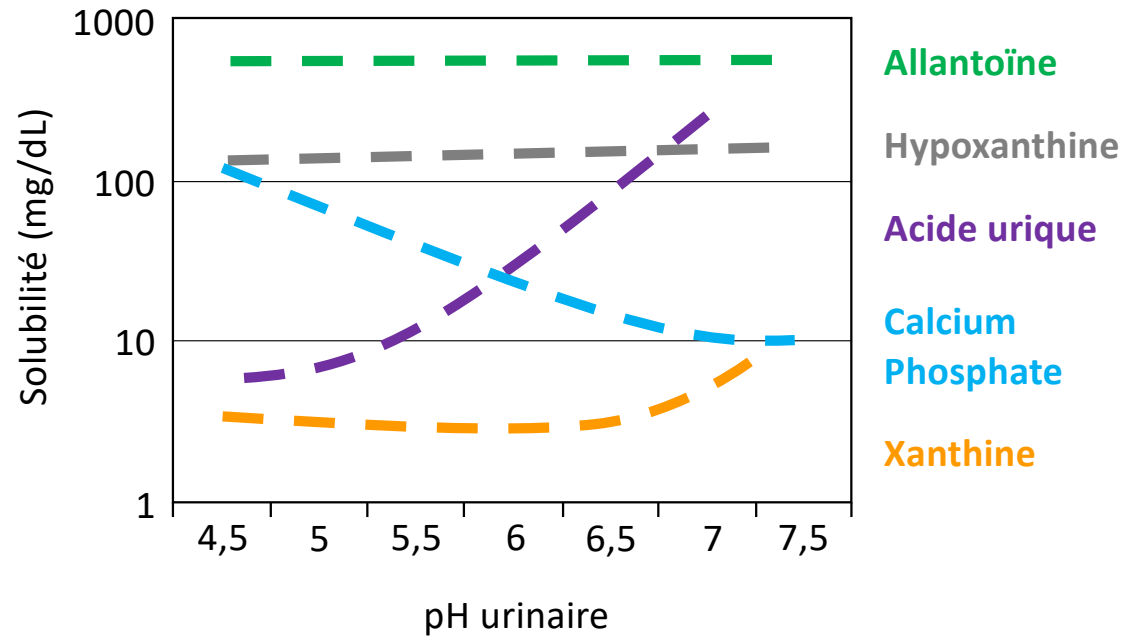
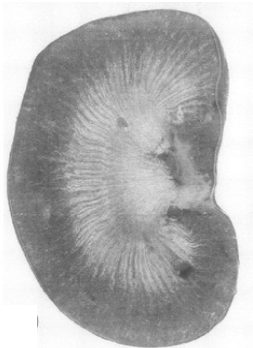
Soluté salé isotonique



Bicarbonates



Pas de traitement

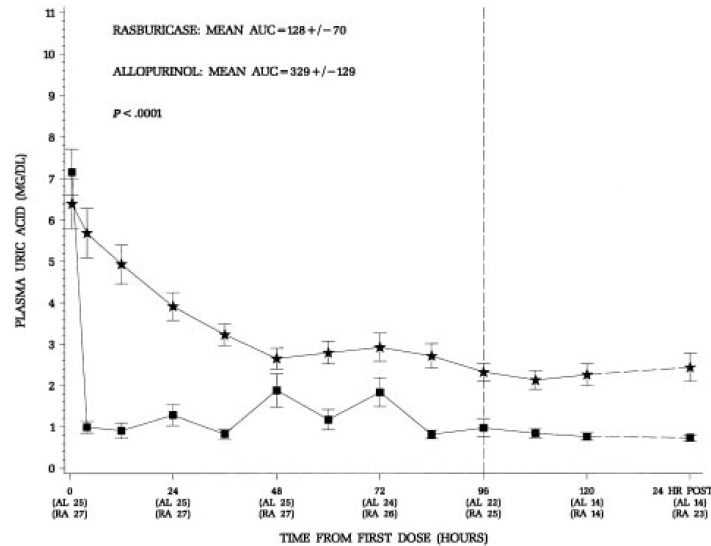


Effets de la rasburicase

CLINICAL OBSERVATIONS, INTERVENTIONS, AND THERAPEUTIC TRIALS

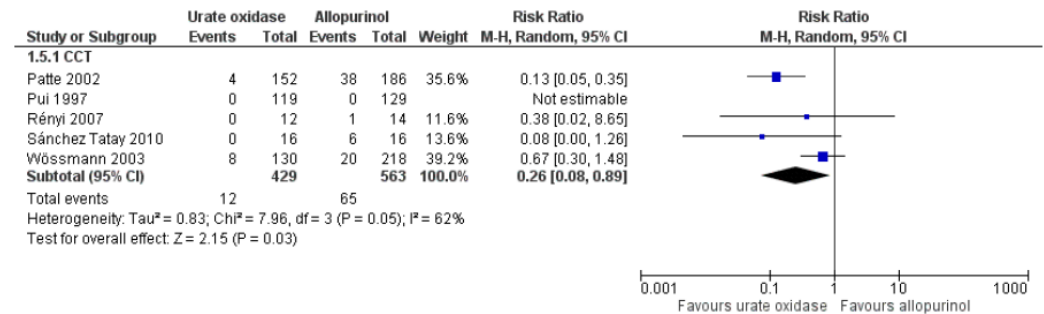
A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis

Stanton C. Goldman, John S. Holcenberg, Jerry Z. Finklestein, Raymond Hutchinson, Susan Kreissman, F. Leonard Johnson, Conrad Tou, Elizabeth Harvey, Erin Morris, and Mitchell S. Cairo



Cochrane Database of Systematic Reviews

Figure 6. Forest plot of comparison: 1 Urate oxidase compared with allopurinol, outcome: 1.5 Renal failure requiring renal replacement therapy



Pas d'effet démontré sur le recours à l'EER

Goldman, Blood 2001

Cheuk, Cochrane Database Syst Rev 2017

Place de la leucaphérèse

➤ Avantages

- ↘ 20 à 50% du taux de leucocytes
- Contrôle des symptômes (?)

➤ Inconvénients

Complications de la procédure

- Toxicité du citrate
- ↘ hémoglobine ↘ plaquettes
- Accès veineux
- Effet rebond

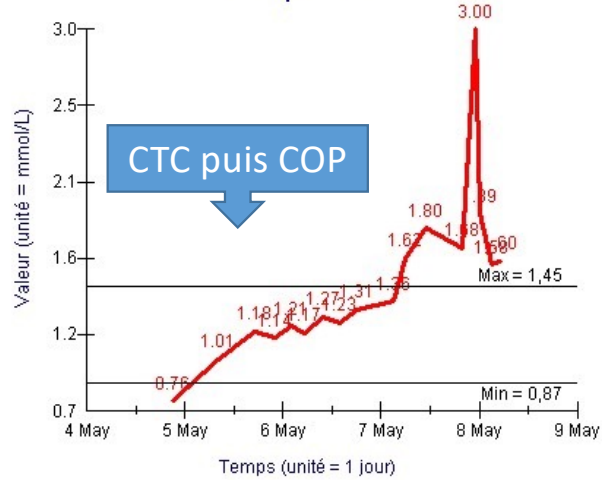
➤ Données disponibles

Aucun essai randomisé contrôlé

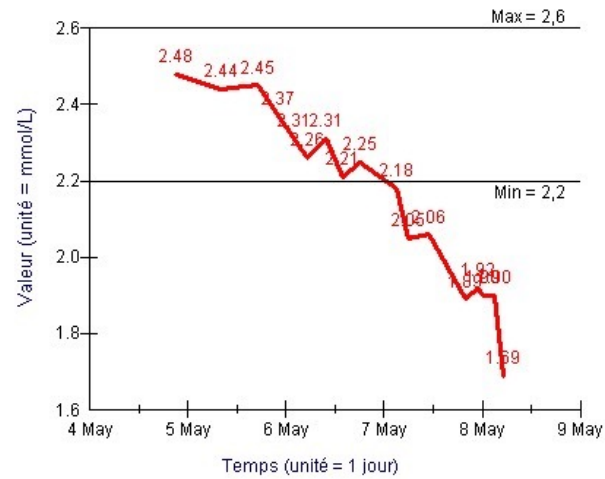
- Séries monocentriques, petits effectifs
- Une revue de la littérature
 - 21 études
 - 1500 patients
 - Pas de bénéfice sur la mortalité
 - Utilisation en routine non recommandée
 - Ne pas retarder l'administration de la chimiothérapie

Cas clinique 1

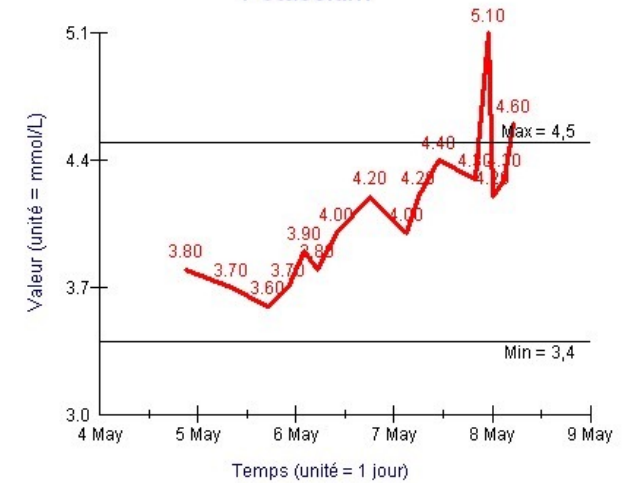
Phosphates



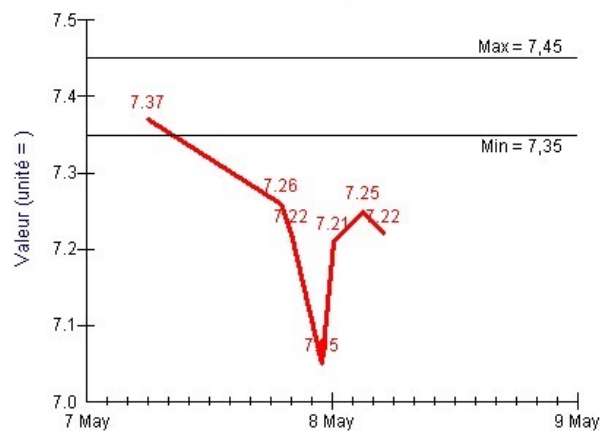
Calcium



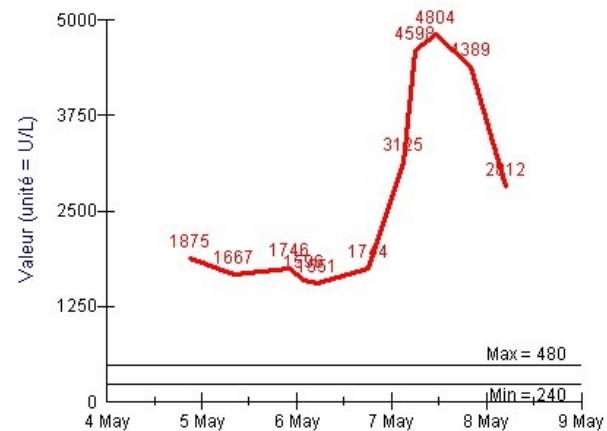
Potassium



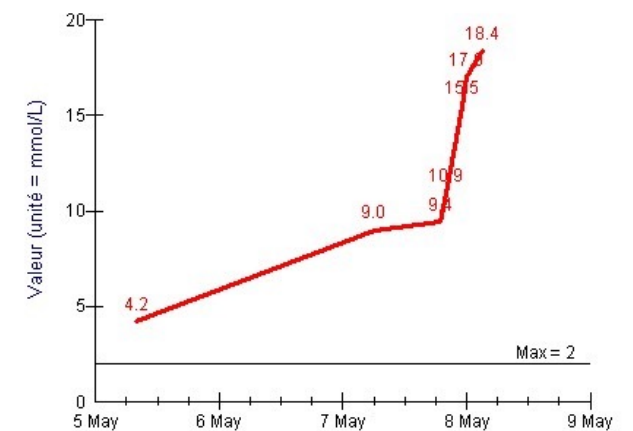
pH artériel/T° patient



LDH



Lactate artériel



Cas clinique 2

Homme de 47 ans

Consultation aux urgences

Adressé par son médecin traitant pour asthénie majeure et flou visuel

Examen clinique

AEG profonde, épistaxis et céphalées

Hépatomégalie

Confusion et dyspnée de repos. Apparition de troubles de vigilance

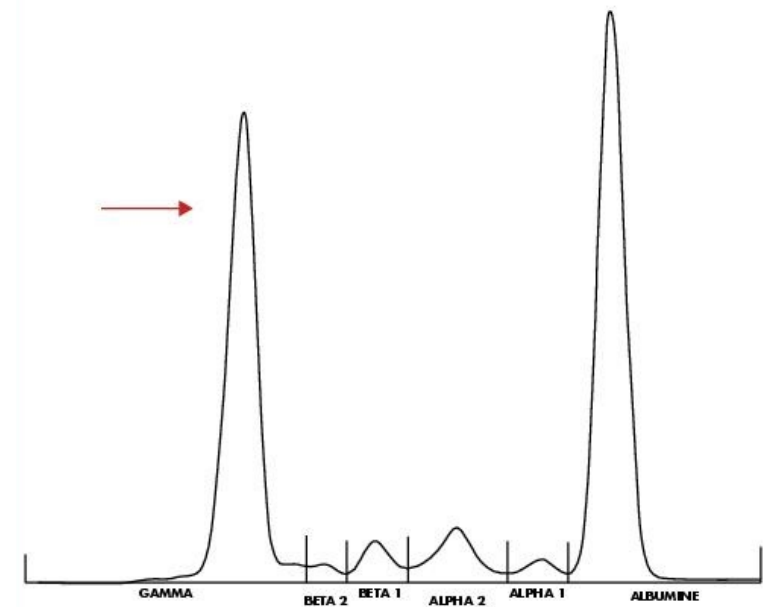
Examens biologiques

GB 3500/mm³, Hb 7,1g/dL, Plaquettes 83 000/mm³

Bilan de coagulation normal

Natrémie 121 mmo/L, protides 147g/L

Créat 91μmol/L

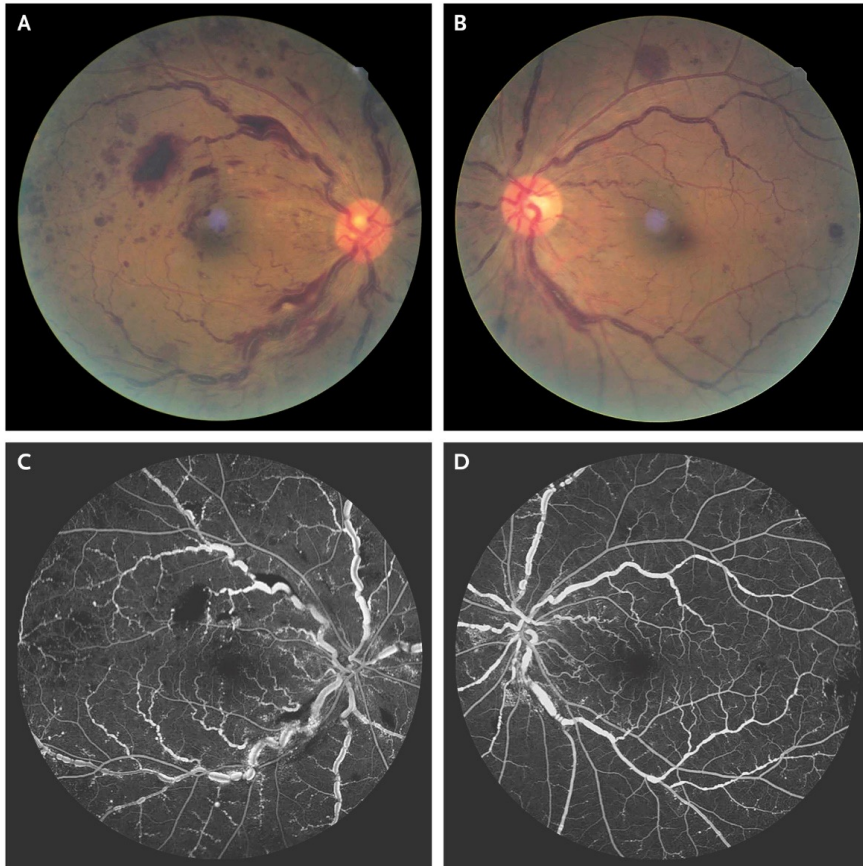


QCM 3

Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

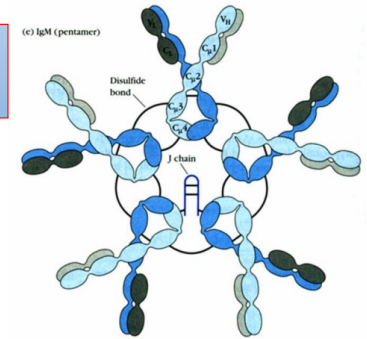
- A) Une chimiothérapie urgente est susceptible d'améliorer rapidement l'état clinique
- B) Une hyperhydratation intraveineuse doit être administrée
- C) L'hyponatrémie doit être traitée par administration de NaCl hypertonique
- D) Un fond d'œil doit être réalisé dès que possible
- E) Un échange plasmatique doit être débuté en urgence

Une des indications historiques des EP



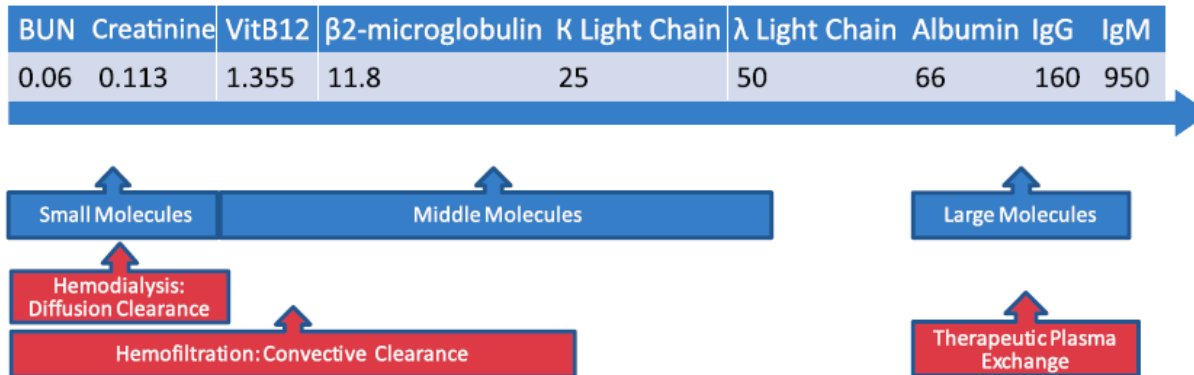
➤ Syndrome d'hyperviscosité

- Maladie de Waldenström
- IgM monoclonale de PM élevé (950KDa)
- Intravasculaire (80%), $\frac{1}{2}$ vie 7 jours
- Signes cliniques corrélés au taux plasmatiques



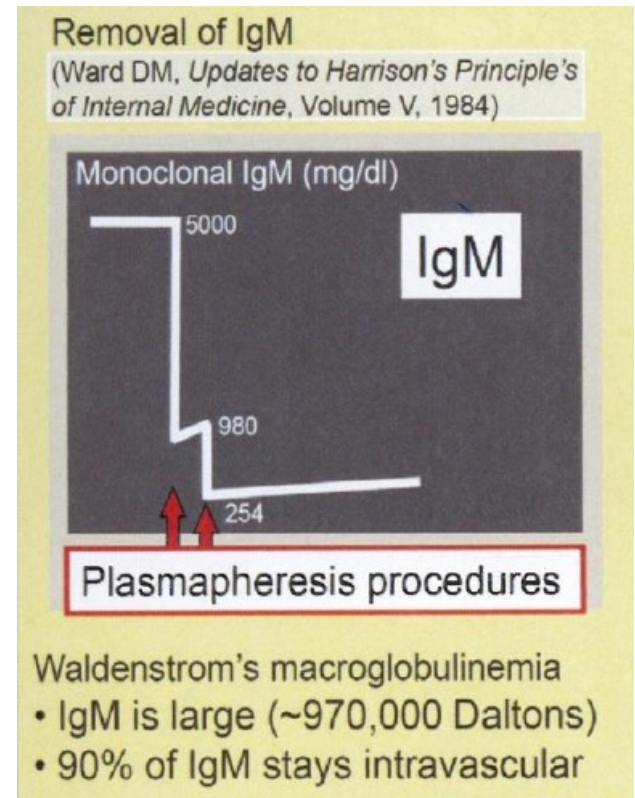
Schwab, N Engl J Med 1960
Dumas, Rev Med Interne 2015 Solomon, Ann Intern Med 1963
Kim, N Engl J Med 2016 Fahey, JAMA 1965

Soustraction d'une substance



➤ Le succès est conditionné à 3 paramètres

- Poids moléculaire élevé (>15000Da)
- Demi-vie suffisamment prolongée
- Toxicité aiguë corrélée à la $[]_{\text{plasmatique}}$



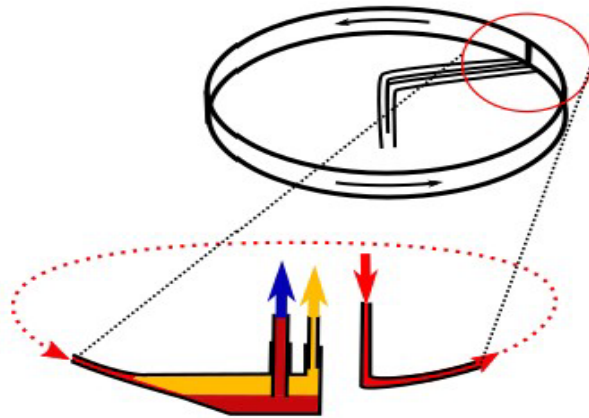
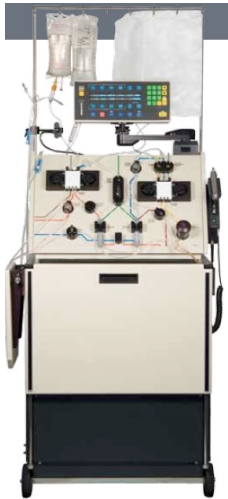
QCM 4

Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant les échanges plasmatiques?

- A) La technique par centrifugation a une efficacité supérieure à la technique par filtration
- B) Le NaCl 0,9% est le produit de substitution de première intention
- C) L'hyponatrémie doit être traitée par administration de NaCl hypertonique
- D) Jusqu'à 30% des séances se compliquent d'hypotension artérielle
- E) La réalisation d'un EP n'a pas d'impact sur les paramètres de coagulation du patient

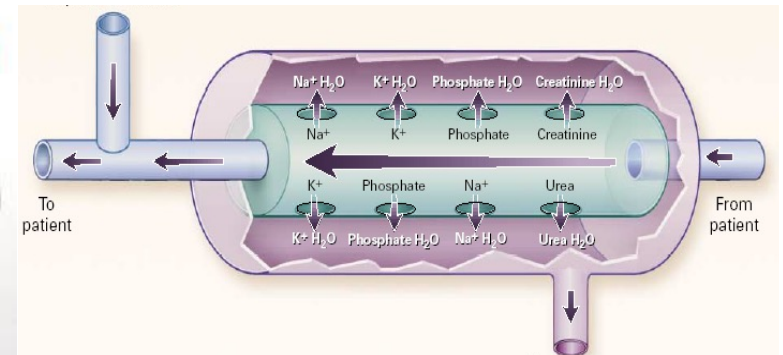
Les techniques

➤ Centrifugation



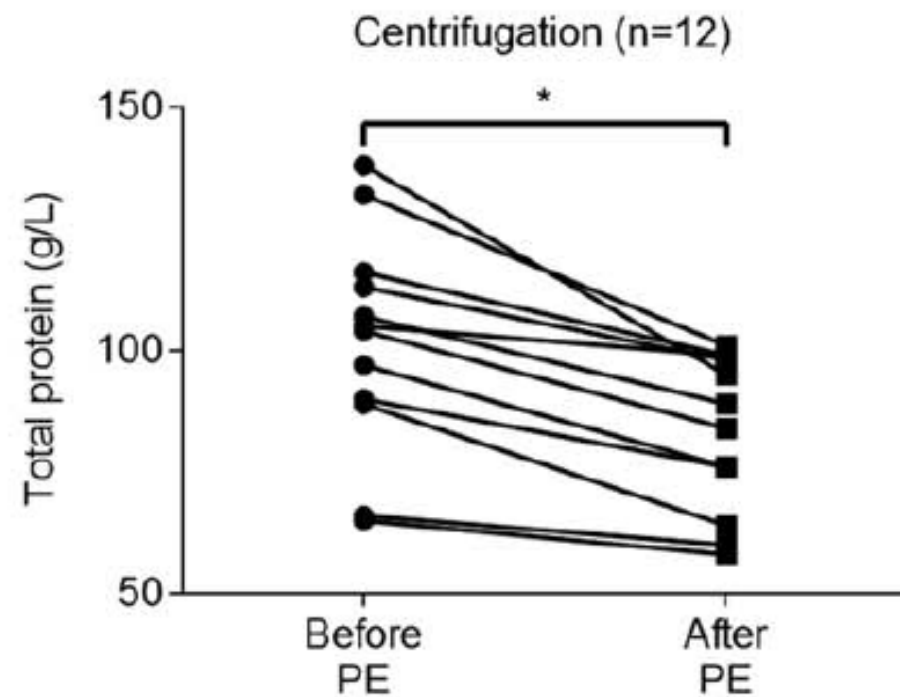
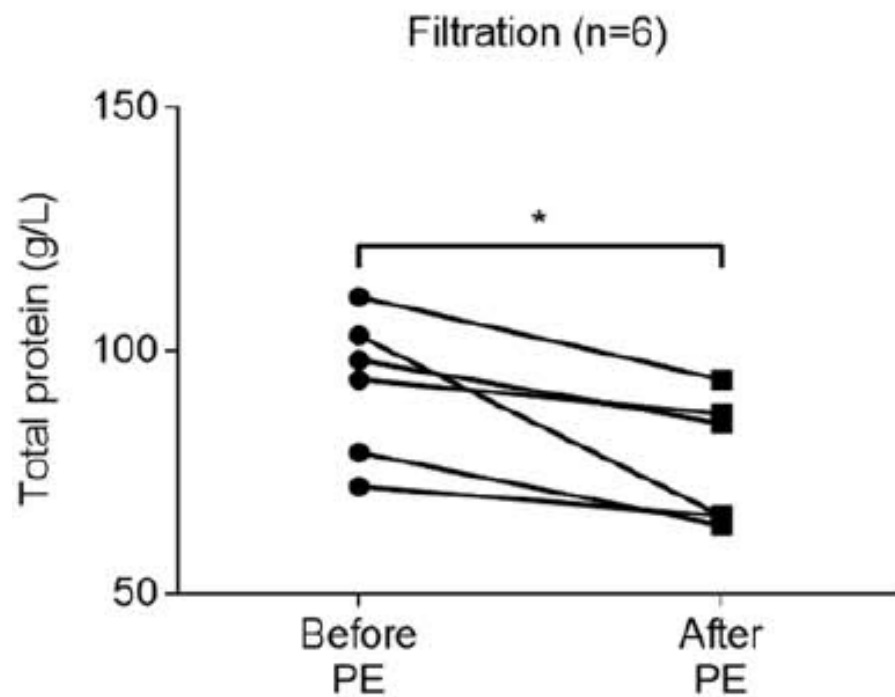
- Réalisé sur un séparateur de cellules
- Extraction du plasma $\approx 80\%$
- Débit sang faible (30 à 80ml/min)
- Volume extracorporel faible (170ml)
- Accès voie périph. / voie centrale

➤ Filtration



- Réalisé sur un moniteur polyvalent
- Extraction du plasma $\approx 20-30\%$
- Débit sang (150 à 250ml/min)
- Volume extracorporel faible (270ml)
- Accès voie centrale

Efficacité des 2 techniques



Lemaire, J Clin Apher 2017
Gurland, Int J Artif Organs 1984; Opatrny, Vnitr Lek 1990

Les produits de substitution utilisables

Le choix des produits dépendant :

- De l'indication de l'échange plasmatique
- Du risque hémorragique présenté par le patient (thrombopénie, chirurgie, biopsie,...)

➤ Albumine 5%

- Le plus utilisé
- Peu allergisant
- ! déplétion en facteur de coagulation

➤ Plasma Frais Congelé

- Contient les protéines plasmatiques
- Facteur de coag, complément, Ig
- ! CI sujet déficitaire en IgA

Tolérance hémodynamique

- 8 à 30% des séances se compliquent d'une hypotension artérielle
- Les EP sont réalisés avec des solutés iso-osmolaires (Albumine 5%, PFC)
- Les mécanismes possibles sont multiples :
 - *Malaise vagal*
 - *Solutés hypo-osmolaires (albumine à 4%, cristalloïdes)*
 - *Réaction anaphylactique ou anaphylactoïde aux produits de substitution*
 - *Filtration des catécholamines*
 - *Troubles du rythme favorisé par hypocalcémie, hypokaliémie*
- Deux situations plus à risque : **hyperprotidémie majeure, hématokrite bas**

Confirmation du diagnostic

- Fond d'œil ++
- (mesure de la viscosité plasmatique)

Traitement étiologique

- **MW** : association chimiothérapie-Rituximab*
- **MM** : chimiothérapie à base de DXM-Bortezomib
- **Cryoglobuline** : Corticothérapie ± agents cytotoxiques
- **Connectivites** : Corticothérapie ± agents cytotoxiques

Echanges plasmatiques urgents ?

Modalités

- Volume 1-1,5 volume plasmatique total (40-60 ml/kg)
- Soluté : Albumine 5%
- ± PFC si troubles de la coagulation

Indication urgente ?

- Manifestations neurologiques
- Saignement (épistaxis++) non contrôlé
- Signes respiratoires
- Manifestation thrombotique
- Pic monoclonal proche du seuil habituel des symptômes du patient

Mesures symptomatiques

- Hydratation prudente
- Oxygénothérapie
- Politique transfusionnelle restrictive**



Merci pour votre attention



