

Syndrome de lyse tumorale

Item 265. Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques

- Prescrire et interpréter un examen des gaz du sang et un ionogramme sanguin en fonction d'une situation clinique donnée.
- Savoir diagnostiquer et traiter : une acidose métabolique, une acidose ventilatoire, une hypokaliémie, une hyperkaliémie, une hyponatrémie, une hypernatrémie, une hypocalcémie.

Item 343. Insuffisance rénale aiguë - Anurie

- Diagnostiquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) et une anurie.
- Diagnostiquer une IRA fonctionnelle, obstructive et parenchymateuse ; connaître les principales causes des IRA.
Argumenter les principes du traitement et la surveillance des IRA.

Pour comprendre

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage dans la circulation des composés intracellulaires. Le risque majeur étant l'insuffisance rénale aiguë soit par précipitation de cristaux phosphocalciques, soit par néphropathie uratique.

Les manifestations biologiques sont liées :

- au relargage des composés intracellulaires (hyperphosphatémie, hyperkaliémie, hyperuricémie),
- à la précipitation des cristaux d'acide urique ou phospho-calcique (hypocalcémie, insuffisance rénale),
- à la dysfonction mitochondriale (acidose métabolique)

En plus des conséquences rénales, ces manifestations biologiques peuvent être à l'origine de conséquences cardiovasculaires ou neurologiques (troubles du rythme cardiaque, convulsions).

Le syndrome de lyse survient le plus souvent après instauration de la chimiothérapie mais peut être spontané dans près d'un tiers des cas. Les facteurs de risque usuels sont les tumeurs à temps

de doublement rapide (hémopathies de haut grade notamment), la masse tumorale élevée, ou une insuffisance rénale préalable qui limite la clairance spontanée des métabolites impliqués.

La prévention ou le traitement de l'insuffisance rénale aiguë est la pierre angulaire de la prise en charge du syndrome de lyse. La prévention de l'insuffisance rénale repose :

- sur le maintien d'une diurèse abondante par remplissage vasculaire,
- Sur l'utilisation d'urate oxydase
- Et le recours rapide à l'épuration extra-rénale qui peut-être indiquée afin de limiter les anomalies métaboliques ou leurs conséquences. Cette dernière peut aussi être indiquée avant apparition de l'insuffisance rénale afin de faciliter l'épuration des phosphates. L'alcalinisation des urines n'est plus recommandée.
- Traitement étiologique de la masse tumorale : cytoréduction prudente (par myélosuppresseurs oraux dans le cas d'hémoptahies myéloïdes aiguës, corticoïdes et/ou en fractionnant la chimiothérapie IV).

Chez les patients à haut risque, la surveillance clinique et biologique rapprochée est un élément central de la prise en charge. Le SLT est une urgence thérapeutique

II - Physiopathologie

Le syndrome de lyse tumorale est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage dans la circulation des composés intracellulaires (Figure 1). Ainsi sont relargués les phosphates et les acides nucléiques, le potassium, et le calcium. La purinosynthèse *de novo* aboutit à la transformation des bases puriques en acide urique et est le principal mécanisme de l'hyperuricémie. Enfin, la dysfonction mitochondriale et l'insuffisance rénale aiguë peuvent entraîner une acidose satellite du syndrome de lyse.

L'insuffisance rénale peut survenir principalement du fait de la précipitation de cristaux phosphocalciques ou d'acide urique. Le calcium relargué va se lier aux phosphates, conduisant d'une part à la précipitation de cristaux phospho-calciques et d'autre part à une hypocalcémie paradoxale. Cette précipitation est favorisée dans un milieu alcalin. Enfin, l'hyperuricémie peut entraîner une précipitation systémique ou rénale, l'acide urique étant peu hydrosoluble. Cette insuffisance rénale est un tournant évolutif du syndrome de lyse, limitant la clairance des composés relargués et majorant les anomalies métaboliques.

Trois manifestations cliniques sont habituelles au cours du syndrome de lyse :

- a) l'insuffisance rénale précédemment citées ;
- b) des anomalies cardiovasculaires, principalement liées à des troubles du rythme ou de conduction favorisés par l'hyperkaliémie, l'hyperphosphatémie et l'acidose métabolique ;
- c) et enfin des anomalies neurologiques, principalement à type de convulsions, liées à l'hypocalcémie. Ces dernières sont cependant rares et compliquent principalement les formes pédiatriques.

Au-delà des complications immédiates, l'insuffisance rénale est associée à un risque de décès augmenté et à un taux de rémission à moyen termes de la maladie sous-jacente plus faible.

III- Terrain et tableau clinique

A – Terrain

Quatre grands facteurs sont associés au risque de syndrome de lyse : le type de maladie tumorale (temps de doublement cellulaire rapide), la masse tumorale, la chimiothérapie (surtout celles cycles-dépendantes, tels les anthracyclines) et le terrain.

Les tumeurs à temps de doublement rapide (hémopathies de haut grade notamment) sont à risque accru de syndrome de lyse. Il est habituel de distinguer les maladies tumorales à haut risque de lyse (leucémies aiguës myéloïdes hyperleucocytaires ou lymphoïdes et lymphome de Burkitt/lymphome lymphoblastique), les maladies à risque intermédiaire (- Lymphomes de haute grade comme le diffus à grandes cellules B, Leucémies myéloïdes chroniques, leucémies lymphoïdes chronique, tumeurs solides à temps de doublement rapide – cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, tumeurs germinales) et les maladies à faible risque de lyse.

Le risque est plus élevé en cas de masse tumorale élevée. Cette dernière peut-être appréciée par le taux de blastes, la masse tumorale clinique ou radiologique, le taux de LDH.

La majeure partie des SLT survient en réponse à la prise en charge thérapeutique (destruction de cellules tumorales en réponse à la chimiothérapie), ce d'autant que le tumeur est chimiosensible et que les drogues utilisées sont cycles dépendantes (anthracyclines, méthotrexate, étoposide,...)

Jusqu'à 1/3 des syndromes de lyse survient cependant avant toute chimiothérapie.

Enfin, la fonction rénale est centrale dans le maintien de l'homéostasie. Elle permet la clairance des composés relargués. Une insuffisance rénale préexistante, du fait de la diminution de la clairance, est associée à un risque accru d'anomalie biologique significative et donc de syndrome de lyse.

B- Diagnostic et tableau clínico-biologique

On distingue les manifestations biologiques du syndrome de lyse et les manifestations cliniques. La définition du syndrome de lyse est standardisée depuis 2008 (Tableau 1). La définition du SLT biologique est basée uniquement sur les anomalies biologiques usuelles (hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie). On parle de syndrome de lyse clinique lorsque l'on observe une manifestation clinique (insuffisance rénale aiguë, trouble du rythme cardiaque ou convulsions) en présence des anomalies biologiques usuelles.

L'insuffisance rénale aiguë est quasi-constante en cas de syndrome de lyse. Les troubles du rythme sont en général la conséquence d'une hyperkaliémie ou d'une hyperphosphatémie. Les convulsions sont généralement rapportées à l'hypocalcémie mais sont rares chez l'enfant et exceptionnelles chez l'adulte.

IV- Prise en charge

La prise en charge a pour objectif de prévenir les anomalies biologiques mais surtout de limiter les conséquences cliniques du syndrome de lyse.

Tout d'abord reconnaître et rechercher les facteurs de risque de SLT

Le traitement comporte trois phases :

1- Ne pas nuire (tous les patients à risque) :

- Ne pas corriger une hypocalcémie chez un patient à risque ou ayant un syndrome de lyse avéré sans trouble neurologique. Les hypocalcémies sont en effet le reflet de la précipitation de cristaux phospho-calciques et l'apport de calcium va majorer cette dernière.
- Supprimer les apports en potassium et en phosphates chez les patients à risque. Cela implique de ne pas corriger l'hypokaliémie et l'hypophosphatémie chez ces patients. Ne pas réaliser d'alcalinisation des urines : Cette dernière initialement proposée pour limiter le risque de précipitation de cristaux d'acide urique n'est plus recommandée : 1) son efficacité est extrêmement limitée dans ce contexte ; 2) nous disposons de molécules rapidement efficaces pour corriger l'hyperuricémie ; et surtout 3) l'alcalinisation des urines augmente le risque de précipitation de cristaux phospho-calciques.

2- Prévenir le syndrome de lyse (systématiquement chez les patients à haut risque):

- Maintenir une diurèse satisfaisante (classiquement 1.5 à 3 L/m²/j) : Remplissage vasculaire, idéalement par sérum salé à 0.9% poursuivi tant que le risque est présent (masse tumorale élevée et encadrement de la chimiothérapie).
- Prévenir ou traiter l'hyperuricémie : Chez les patients à haut risque, l'urate oxydase recombinante (Rasburicase®) est la molécule de référence. Elle permet de transformer l'acide urique en allantoïne, molécule beaucoup plus hydrosoluble que l'acide urique. En pratique, l'urate oxydase recombinante permet de contrôler l'hyperuricémie en 4 heures chez la quasi-totalité des patients. La posologie habituellement recommandée est de 0.2 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours. Cette posologie est cependant probablement excessive et des injections uniques (1 x 0.2 mg/kg à J1 avec réinjection uniquement en cas d'hyperuricémie) ont été montrées comme efficaces, suffisantes chez la majorité des patients et moins onéreuses. Pour les patients à faible risque, le contrôle de l'hyperuricémie passe en général par l'allopurinol 400 à 800 mg/j per os. Ce dernier ne doit cependant pas être proposé en cas de risque élevé ou de SLT.
- Chimiothérapie progressive.

3- Traiter un syndrome de lyse (patient avec syndrome de lyse biologique ou clinique):

- En plus des mesures citées précédemment, peut se discuter :

a) L'Épuration extra-rénale afin de traiter une insuffisance rénale aiguë, de traiter une anomalie métabolique menaçante (hyperphosphorémie non contrôlée) ou de prévenir une insuffisance rénale aiguë en corrigeant l'hyperphosphatémie. Le délai idéal avant initiation de ce traitement agressif est inconnu.

b) Diurétiques afin de maintenir un flux tubulaire satisfaisant ou les chélateurs du phosphate afin de diminuer l'hyperphosphatémie. Ces traitements adjuvants ont cependant une efficacité et un intérêt limité.

La surveillance est un élément central de la prise en charge. Elle doit être rapprochée (toutes les 4 à 6 heures) et il est nécessaire chez les patients à risque de surveiller les principales anomalies métaboliques (Potassium, Urée, Créatinine, Phosphates, Urates, Calcium). En cas d'hyperkaliémie ou d'hyperphosphatémie un ECG est nécessaire.

Idéalement la surveillance d'un patient à haut risque doit se faire dans un secteur spécialisé. La prise en charge d'un patient ayant un syndrome de lyse biologique et à risque de dégradation doit idéalement se faire dans un secteur de soins intensif ou de réanimation et la collaboration cancérologues-hématologues/réanimateurs est primordiale

Tableau 1- Critères diagnostics

Syndrome de Lyse Tumorale Biologique

Deux manifestations biologiques ou plus

Calcémie totale (non ionisée)	<1.75 mmol/L ou baisse de 25%
Potassium	>6 mmol/L ou augmentation de 25% ou plus
Acide urique	>476 µmol/L ou augmentation de 25% ou plus
Phosphates	>1.45 mmol/L ou augmentation de 25% ou plus

Syndrome de Lyse Tumorale Clinique

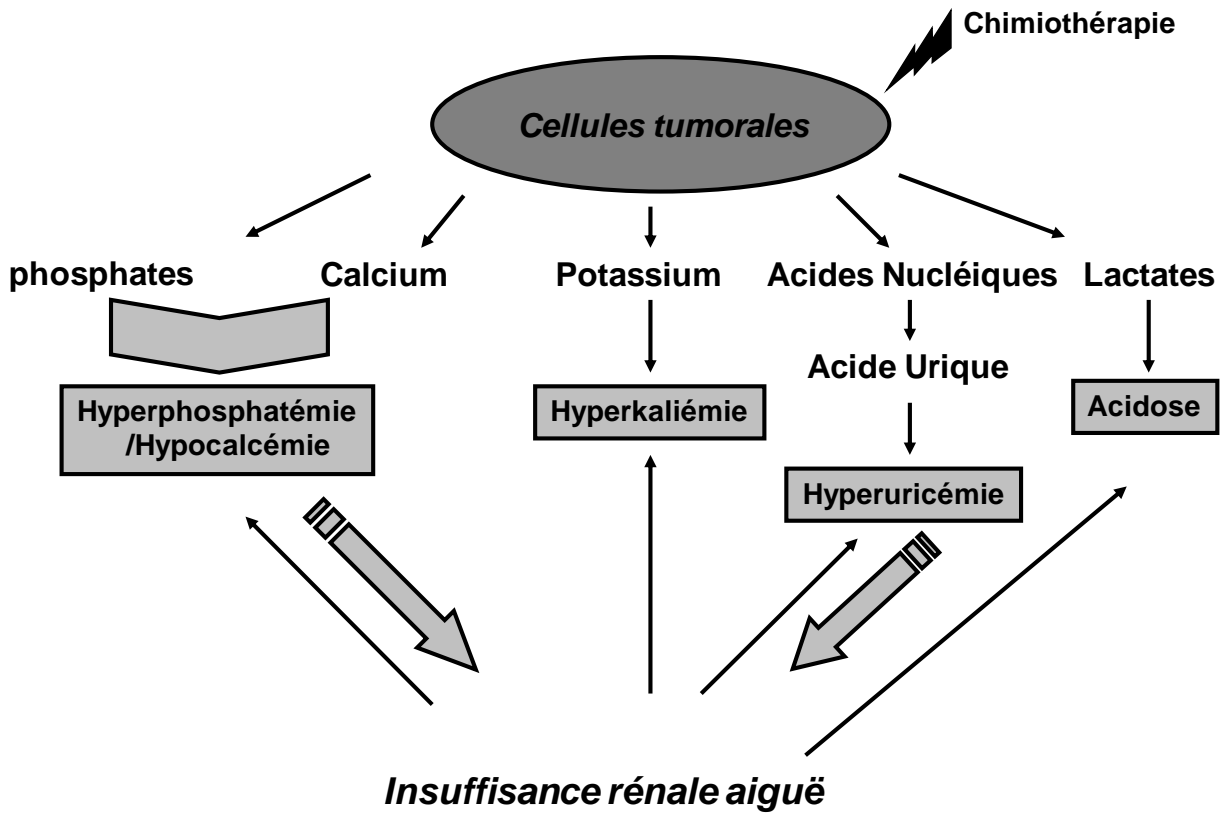
Syndrome de lyse biologique plus une manifestation clinique

Insuffisance rénale aiguë

Mort subite ou trouble du rythme

Convulsions

Figure 1- Mécanismes du syndrome de lyse tumorale



Points clés

- Le syndrome de lyse est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales. Il entraîne le relargage dans la circulation extracellulaire de potassium, de calcium, d'acide urique et de phosphates.
 - Le syndrome de lyse survient principalement chez les patients ayant une forte masse tumorale, une maladie à temps de doublement rapide, un traitement par chimiothérapie, et une insuffisance rénale préexistante.
 - Le tableau biologique associe une hyperphosphatémie quasiment constante, une hypocalcémie, une hyperuricémie, et une hyperkaliémie.
 - Le tableau clinique comporte une insuffisance rénale qui est la manifestation clinique la plus fréquente, des troubles du rythme ou de conduction et des convulsions qui sont rares.
 - La prévention du syndrome de lyse repose sur le maintien d'un débit urinaire par remplissage, l'urate oxydase recombinante et, pour les cas les plus sévères, l'épuration extra-rénale.
-