

---

# Syndrome de lyse tumorale

---



## Chapitre 34 Syndrome de lyse tumorale

- A. Physiopathologie
- II. Terrain et tableau clinique
- III. Prise en charge

---

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

Item 291. Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade

Item 343. Insuffisance rénale aiguë – Anurie

---

Objectifs pédagogiques

### Item 265

- 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 291

- Décrire les principes et risques des traitements en cancérologie.
- Justifier l'utilité d'une concertation pluridisciplinaire.
- Connaître les objectifs du dispositif d'annonce et de la mise en place d'un programme personnalisé des soins.

### Item 343

- 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.
-

Le syndrome de lyse tumorale est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage dans la circulation des composés intracellulaires. La principale complication est 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 phosphocalcique (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 au cours des tumeurs avec une forte masse tumorale. 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 sont 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 ;
- l'utilisation d'urate oxydase recombinante ;
- le recours rapide à l'épuration extrarénale, qui peut être indiquée afin de limiter les anomalies métaboliques ou leurs conséquences. L'épuration extrarénale peut aussi être indiquée avant l'apparition de l'insuffisance rénale afin de faciliter l'épuration des phosphates.

L'alcalinisation des urines, un temps proposé, peu efficace et potentiellement délétère, ne doit plus être réalisée.

Le traitement étiologique de la masse tumorale est la cytoréduction.

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

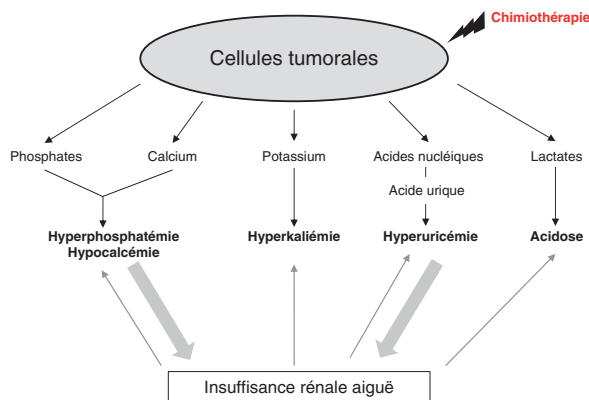
Le syndrome de lyse tumorale est une urgence thérapeutique.

## I 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 34.1). 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.

Figure 34.1

Mécanismes du syndrome de lyse tumorale.



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 phosphocalciques 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 électrolytes et majorant les anomalies métaboliques.

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

- l'insuffisance rénale précédemment citée ;
- des anomalies cardiovasculaires, principalement liées à des troubles du rythme ou de conduction favorisés par l'hyperkaliémie, l'hyperphosphatémie et l'acidose métabolique ;
- 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 terme de la maladie sous-jacente plus faible.

## II 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, telles que 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 haut grade comme le lymphome diffus à grandes cellules B, leucémies myéloïdes chroniques, leucémies lymphoïdes chroniques, tumeurs

solides à temps de doublement rapide – cancer bronchopulmonaire 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 lactate-déshydrogénase (LDH).

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

Jusqu'à un tiers 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 clinico-biologique

On distingue les manifestations biologiques et celles cliniques du syndrome de lyse. La définition du syndrome de lyse est standardisée depuis 2008

Encadré 34.1 Critères diagnostiques

### 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 + une manifestation clinique :

- insuffisance rénale aiguë
- mort subite ou trouble du rythme
- convulsions

La définition du syndrome de lyse tumorale biologique est fondée uniquement sur les anomalies biologiques usuelles (hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie). On parle de syndrome de lyse clinique lorsqu'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.

## III 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, il faut reconnaître et rechercher les facteurs de risque de syndrome de lyse tumorale.

Le traitement comporte trois phases.

### A 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 phosphocalciques 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 :
  - son efficacité est extrêmement limitée dans ce contexte,
  - nous disposons de molécules rapidement efficaces pour corriger l'hyperuricémie,
  - et surtout l'alcalinisation des urines augmente le risque de précipitation de cristaux phosphocalciques.

### B Prévenir le syndrome de lyse (systématiquement chez les patients à haut risque)

- Maintenir une diurèse satisfaisante (classiquement 1,5 à 3 l/m<sup>2</sup> par jour) ; **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 par jour pendant 3 à 5 jours. Cette posologie est cependant probablement excessive et des injections uniques (1 × 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 par jour *per os*. Ce dernier ne doit cependant pas être proposé en cas de risque élevé ou de syndrome de lyse tumorale.
- Chimiothérapie.

### **C Traiter un syndrome de lyse (patient avec syndrome de lyse biologique ou clinique)**

En plus des mesures citées précédemment, peuvent se discuter :

- l'épuration extrarénale, 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 ;
- les 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 limitée et sont d'un intérêt discutable.

### **D Surveillance**

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 intensifs ou de réanimation et la collaboration cancérologues-hématologues/réanimateurs est primordiale.

#### 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 quasi 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 extrarénale.

*Pour en savoir plus*

---

Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011 ; 364 : 1844–54.