

Collège de réanimation médicale-octobre 2017

Syndrome de lyse tumorale

Dr Hatem Ghadhoun

Réanimation médicale

Hôpital universitaire Habib bougatfa Bizerte

Mouvement thérapeutique

Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale

Acute tumor lysis syndrome: update on therapy

E. Jabbour, V. Ribrag*

Département de médecine, institut Gustave-Roussy, 39, rue C -Desmoulins, 94 805 Villejuif, France

Reçu le 3 décembre 2003 ; accepté le 22 juin 2004

Disponible sur internet le 29 juillet 2004

2005

bjh guideline

Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

Gail L Jones,¹ Andrew Will,² Graham H Jackson,¹ Nicholas J A Webb² and Simon Ruk³ on Behalf of the British Committee for Standards in Haematology

¹Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, ²Royal Manchester Children's Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester and ³Derriford Hospital, Plymouth, England, UK

2015

Introduction

- Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une association de troubles métaboliques
- 3 à 6 % des patients en hématologie.
- Hémopathies de haut grade,
- Patients d'oncologie +++
- Malgré l'existence de traitements efficaces, il reste mortel dans 15 % des cas
- Un tiers des patients atteints nécessitera l'EER

Physiopathologie

spontanée

1/3 cas

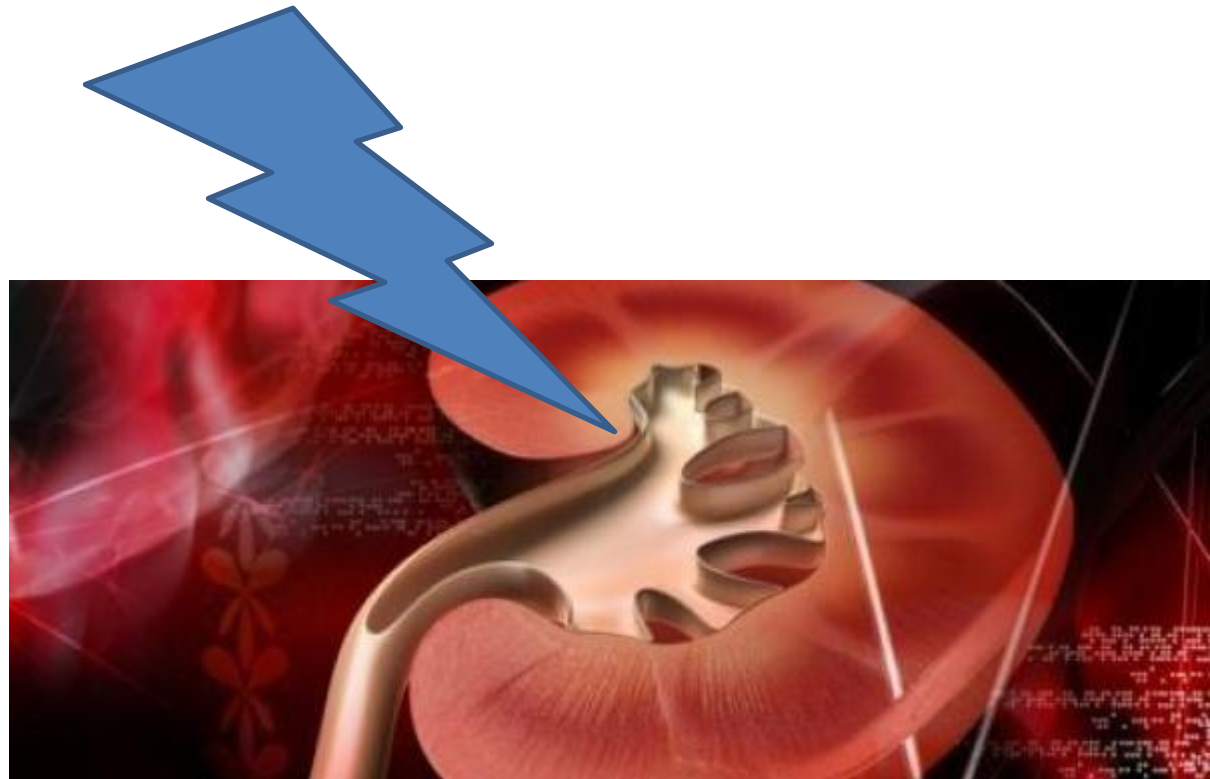
- Apparition

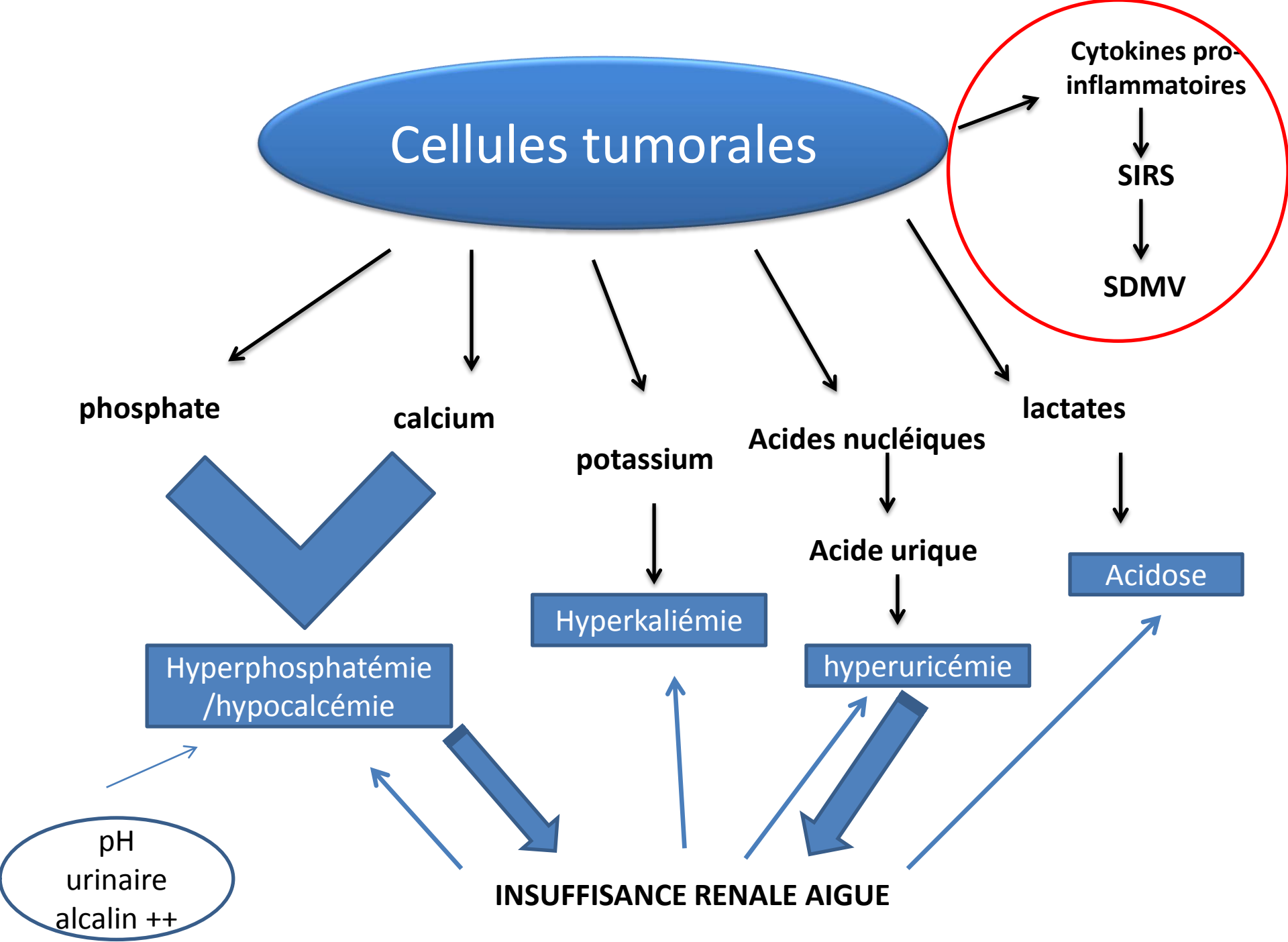
ou

induite

(Chimiothérapie)

Relargage massif d'ions et de produits de dégradation des bases puriques





SLT BIOLOGIQUE

- Deux, ou plus, des modifications suivantes chez un patient cancéreux, dans les 3 jours avant ou les 7 jours après le traitement anti-tumoral :

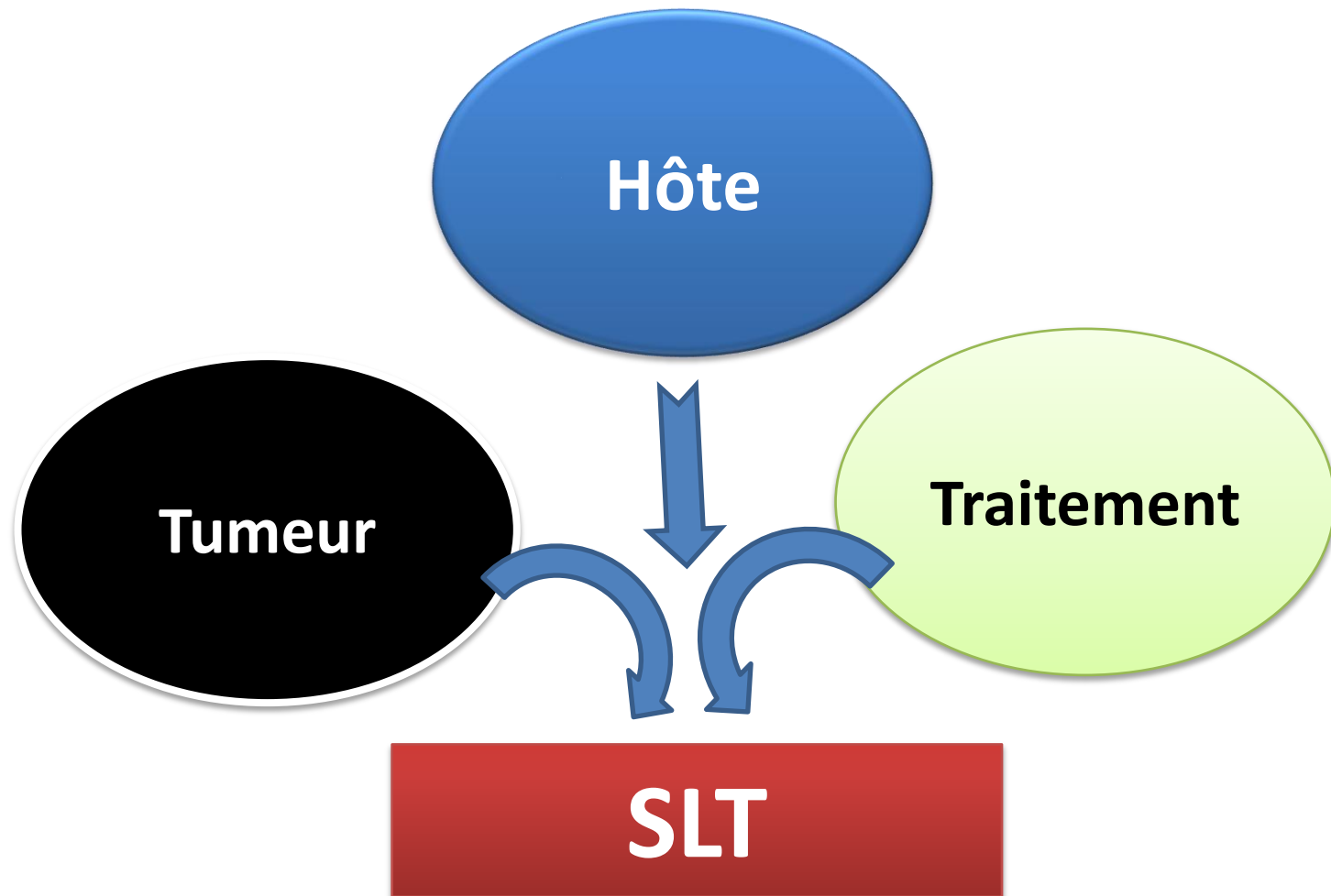
Uricémie	≥ 476 mol/L ou augmentation de plus de 25 % par rapport à la valeur de base
Calcémie	$\leq 1,75$ mmol/L ou diminution de plus de 25 % par rapport à la valeur de base
Phosphatémie	$\geq 2,1$ mol/L chez l'enfant, $\geq 1,45$ mmol/L chez l'adulte ou augmentation de plus de 25 % par rapport à la valeur de base
Kaliémie	≥ 6 mol/L ou augmentation de plus de 25 % par rapport à la valeur de base

SLT CLINIQUE

- Une ou plusieurs des manifestations cliniques suivantes :

Atteinte rénale	Créatininémie $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (en fonction de l'âge et du sexe)
Atteinte cardiovasculaire	Arythmie ou mort subite
Atteinte neurologique	Convulsions

Facteurs de risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale



Facteurs de risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale

Forte masse tumorale

Tumeur de haut grade à renouvellement cellulaire rapide

Altération de la fonction rénale pré-existante ou liée à la maladie tumorale

Sujet âgé (définition ?)

Traitement par chimiothérapie active, principalement molécules cycle-dépendantes

Acide ascorbique, adrénaline, alcool, aspirine, caféine, cisplatine, éthambutol, lévodopa, nicotine, méthyldopa, phénothiazines, pyrazinamide, théophylline, thiazidiques

Patients à risque d'insuffisance rénale aiguë au cours du SLT

- Darmon M et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. **Br J Haematol** 2013;162:489–97.
 - ↗ **Phosphatémie** (OR: 5,3 ; IC95 % :1,5–18,3)
 - ↗ **Taux de LDH** (OR par multiple de la normale : 1,1 ; IC95 % :1,005–1,25)
 - et existence d'une **coagulopathie de consommation** (OR : 4,1 ; IC95 % : 1,4–12,3)
- Canet E, et al. Plasma uric acid response to rasburicase: early marker for acute kidney injury in tumor lysis syndrome? **Leuk Lymphoma** 2014;55:2362–7.
 - **l'absence de réduction de l'uricémie** en dessous de 92,9 % de la valeur initiale 6 heures après l'injection de rasburicase (OR : 8,90 ; IC95 % : 2,3–33,4)
 - Un antécédent d'**hypertension artérielle** (OR : 11,4 ; IC95 % : 1,1–116,8)

Prise en charge

- L'objectif principal du traitement est de prévenir la survenue d'une dysfonction rénale

Alcalinisation

Hydratation

Diurétiques

Hypo-uricémiants

Hyperphosphorémie-hypocalcémie-dyskaliémie

Épuration extra-rénale

L'alcalinisation urinaire

- Elle est totalement contre-indiquée
- Majorer le risque d'IRA, par précipitation intra-rénale de phosphates et de calcium

Hydratation

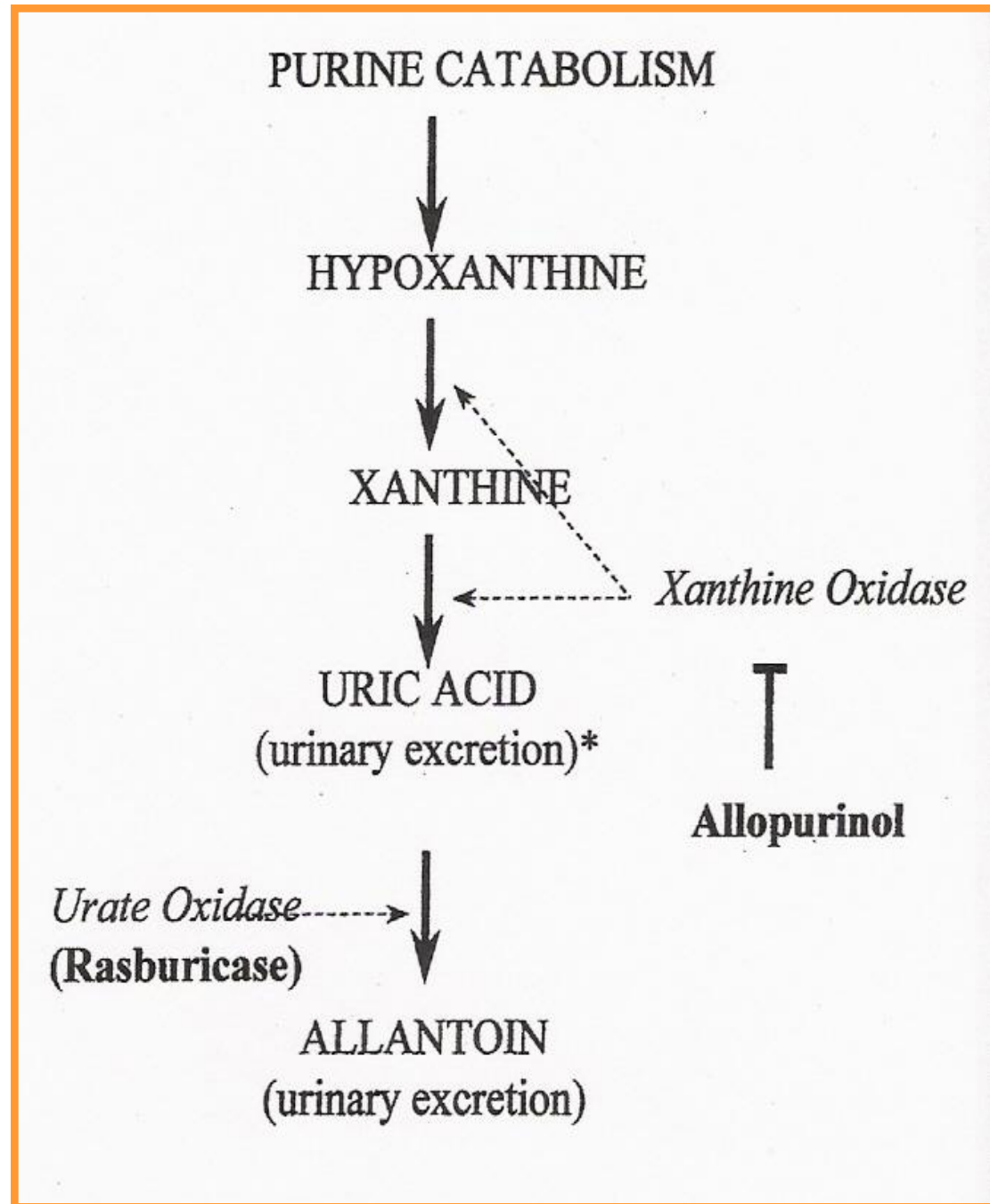
- Pilier de la prophylaxie ou du traitement du SLT
- Hydratation « agressive », à base de soluté salé isotonique
- Un apport de 3 litres/m²/j
- Maintenir une diurèse neutre capable d'augmenter les clairances rénales d'acide urique et de phosphates
- Objectif: Une diurèse > 4 ml/kg/h chez l'enfant, et > 100 ml/m²/h chez l'adulte.

Rôle des diurétiques

- Fréquemment utilisé en hémato !!
- **Le rationnel de leur utilisation:**
 - une augmentation du débit urinaire, pouvant en théorie diminuer le risque de précipitation intra-tubulaire de phosphate de calcium et à un moindre degré d'acide urique
- Aggravation de la fonction rénale
- ++ SLT avec balance hydro-sodée positive en cas d'IRA constituée

Hypo-uricémiants

- Allopurinol:
 - Inhibiteur purinique de la xanthine oxydase
- La rasburicase:
 - forme recombinante d'urate oxydase



Hypo-uricémiants

- **Allopurinol:**

- Prise en charge préventive des patients à risque bas à intermédiaire de SLT
- 200–400 mg/m²/j (max 800 mg/j) chez l'adulte et de 300–450 mg/m²/j (max 400 mg/j) chez l'enfant
- Pouvoir hypo-uricémiant faible
- Au moins deux jours avant le début du traitement anti-néoplasique
- Pas d'action sur les cristaux déjà formés
- Réactions d'hypersensibilité à type de DRESS, de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse toxique épidermique

Hypo-uricémiants

- **Rasburicase:**

- En prophylaxie chez les patients à haut risque:
 - dose unique de 3 mg, à répéter en f° de l'évolution
- Traitement curatif de première intention en cas de SLT établi:
 - à la dose de 0,2 mg/kg/j. pour une durée déterminée en fonction de la réponse clinique (GRADE 1B)

Une dose unique serait aussi efficace

Journal of
Clinical Pharmacy and Therapeutics



Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013, 38, 301–308

doi: 10.1111/jcpt.12061

Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis

X. Feng PharmD PhD, K. Dong D. Pham, S. Pence PharmD, J. Inciardi PharmD Dsci and N. S. Bhutada PhD
Department of Clinical and Administrative Sciences, California Northstate University College of Pharmacy, Rancho Cordova, CA, USA

J Oncol Pharm Pract. 2015 Apr;21(2):111-7. doi: 10.1177/1078155214520821. Epub 2014 Feb 18.

Fixed, low-dose rasburicase for the treatment or prevention of hyperuricemia in adult oncology patients.

Herrington JD¹, Dinh BC².

La première dose doit être administrée 4 à 24 heures avant de commencer la chimiothérapie, en perfusion intraveineuse de 30 minutes

Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy

This article was published in the following Dove Press journal:

Core Evidence

13 January 2015

Number of times this article has been viewed

Jennifer Dinnel¹
Bonny L Moore¹
Brent M Skiver¹
Prithviraj Bose^{1,2}

¹Department of Internal Medicine,
Virginia Commonwealth University,

²VCU Massey Cancer Center,
Richmond, VA, USA

Abstract: Tumor lysis syndrome (TLS) is a potentially life-threatening complication of cancer therapy characterized by two or more of the following laboratory abnormalities: hyperuricemia, hyperkalemia, hypocalcemia, and hyperphosphatemia, with resultant end-organ damage, eg, renal failure, seizures, or cardiac arrhythmias. High-risk patients include those with highly proliferative cancers and/or large tumor burdens, particularly in the setting of highly effective chemotherapy, among other risk factors. Before 2002, antihyperuricemic drug therapy was limited to allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. Rasburicase, a recombinant urate oxidase, was approved by the US Food and Drug Administration for children in 2002 and adults in 2009, ushering in a new era in TLS therapy. We attempted to critically appraise the available evidence supporting the perceived benefits of rasburicase in the management of TLS. A Medline search yielded 98 relevant articles, including 26 retrospective and 22 prospective studies of rasburicase for the treatment of TLS, which were then evaluated to determine the best available evidence for the effectiveness of rasburicase in terms of disease-oriented, patient-oriented, and economic outcomes. Rasburicase is now a standard of care for patients at high risk of TLS despite continuing debate on the correlation between its profound and rapid lowering of

Des anomalies électrolytiques à ne pas corriger

- **L'hyperphosphorémie**
- La manifestation métabolique la plus difficile à prendre en charge au cours du SLT
- ↑ de l'excrétion rénale du phosphore:
 - Hyperhydratation par des S°saline
 - Inhibiteur de l'anhydrase carbonique(Diamox*)
- Epuration extra rénale (EER) (hyperphosphatémie non contrôlée)
- Une hypophosphatémie peut être présente chez certains patients (LAL, LAM): à respecter en l'absence de signes cliniques

Des anomalies électrolytiques à ne pas corriger

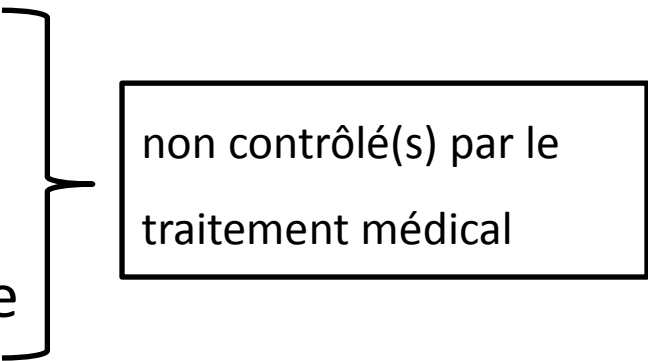
- **La kaliémie:**

- Pas d'apport potassique +++
- Des anomalies de la kaliémie pouvant être observées très précocement à la phase aiguë du SLT (++ hémopathies malignes très hyperleucocytaires)
- Soit de fausses hyperkaliémies, soit de véritables hypokaliémies
- Une hypokaliémie à la phase initiale d'un SLT **ne doit pas être corrigée**,
hormis si elle est cliniquement ou électriquement significative
- Surveillance ECG+++

Des anomalies électrolytiques à ne pas corriger

- **La calcémie:**
 - Proscrire tout apport de calcium chez les patients présentant un risque de SLT ou un SLT constitué
 - L'hypocalcémie symptomatique doit être traitée par gluconate de calcium associée à une surveillance rapprochée de la phosphatémie et de la fonction rénale

Les indications d'épuration extra-rénale

- Une surcharge volémique non contrôlée par les diurétiques
 - Une hyperkaliémie
 - Une hyperuricémie
 - Une hyperphosphatémie
- 
- non contrôlé(s) par le traitement médical
- La dialyse péritonéale n'est pas recommandée
 - L'EER doit être poursuivie jusqu'à récupération d'une fonction rénale, d'une diurèse et obtention de la correction des anomalies hydro-électrolytiques

Place de la réanimation

- Réanimation « prophylactique »
 - Chez les patients à haut risque de complication
- Réanimation « curative »
 - Elle se rapproche de la réanimation prophylactique en cas d'hyperphosphatémie non contrôlée par le traitement médical avant que ne survienne une IRA
 - L'admission en réanimation pour EER d'un patient souffrant d'IRA constituée nous paraît trop tardive

En résumé

- SLT : Ensemble de troubles métaboliques observés essentiellement, mais non exclusivement, dans les hémopathies malignes à temps de dédoublement rapide
- Relargage massif de produits de la dégradation cellulaire

