

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2014

Thèse N° 004/14

**LE SYNDROME DE LYSE Tumorale CHEZ L'ENFANT
PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE
THÉRAPEUTIQUE ET ÉVOLUTIF
(A propos de 36 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/02/2014

PAR

Mme. KRIOUILE KARIMA

Née le 08 Juin 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome de lyse tumorale - Cancer - Hémopathie maligne - Chimiothérapie
Insuffisance rénale aigue - Acide urique - Hypo-uricémiant - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	} JUGES
Professeur de Médecine interne	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur de Pédiatrie	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Néphrologie	
Mme. BENMILOUD SARRA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

INTRODUCTION	8
OBJECTIFS.....	11
MATERIELET METHODES	13
1. Type et population d'étude	14
2. Lieu et période d'étude :.....	14
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	15
4. Fiche d'exploitation.....	15
5. Analyse statistique	16
RESULTATS :	21
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	22
II. DONNEES CLINIQUES :.....	28
III. DONNEES PARACLINIQUES :	31
IV. PATHOLOGIES MALIGNES SOUS JACENTES :	33
V. CLASSIFICATION DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE :	35
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	38
VII. Evolution :	42
VIII. TABLEAU RECAPITULATIF :	44
DISCUSSION	46
I. DEFINITION-GENERALITES:.....	47
II. HISTORIQUE :.....	49
III. DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE :.....	51
IV. EPIDEMIOLOGIE :.....	51
V. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE :	60
VI. CIRCONSTANCES DE SURVENUE :	67
VII. FACTEURS DE RISQUE DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE:	68

VIII. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE :	73
IX. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUESDU SYNDROME DE LYSE TUMORALE :	83
X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	95
1. Mesures thérapeutiques générales :	95
2. Mesures thérapeutiques spécifiques :	99
XI. EVOLUTION-COMPLICATIONS :	115
CONCLUSION.....	119
RESUME	122
BIBLIOGRAPHIE.....	129

LISTE DES ABREVIATIONS

SLT	: Syndrome de lyse tumorale
RAMED	Régime d'assistance médicale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
CNOPS	: Caisse nationale d'organisme de prévoyance sociale
FAR	: Forces armées royales
OMI	: Œdèmes des membres inférieurs
HMG	: Hépatomégalie
SMG	: splénomégalie
LAL	Leucémie aigue lymphoblastique
RMS	: Rhabdomyosarcome
UCNT	: Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type
LDH	: Lactate déshydrogénase
LNH	: Lymphome non hodgkinien
UKCCSG	: United kingdom children cancer study group
POG	: Pediatric oncologic group
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ADN	: Acide désoxyribonucléique
LAM	: Leucémie aigue myéoblastique
LNS	: Limite normale supérieure
IRA	: Insuffisance rénale aigue
PPC	: Produit phosphocalcique
EER	: Epuration extra-rénale

NTA	: Nécrose tubulaire aigue
CIVD	: coagulation Intra-vasculaire Disséminée
G6PD	: Glucose-6 phosphate déshydrogénase
ASCO	: American society of clinical oncology
SFCE	: Société française des cancers de l'enfant
SG	: Sérum glucosé
IV	: Intra-veineux
ATP	: Adénosine triphosphate
ECG	: Electrocardiogramme
CHU	: Centre hospitalier universitaire
LMC	: Leucémie myéloïde chronique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des cas du SLT selon les tranches d'âge.	23
Figure 2 : Répartition des cas du SLT selon le sexe.	24
Figure 3 : Répartition des cas selon l'origine géographique.	26
Figure 4 : Répartition des patients selon la ville d'origine.	26
Figure 5 : Répartition des cas du SLT selon leur niveau socio-économique.	27
Figure 6 : Répartition des cas du SLT selon leur couverture sociale.	27
Figure 7 : Répartition des cas du SLT selon la durée d'évolution de la maladie avant l'hospitalisation.	28
Figure 8 : Répartition des cas du SLT selon les signes cliniques.	29
Figure 9 : Répartition des cas du SLT selon les résultats de l'examen clinique.	30
Figure 10 : Répartition des cas du SLT selon la pathologie maligne sous-jacente. ...	33
Figure 11: Répartition des cas du SLT selon le nombre de critères.	36
Figure 12 : Répartition des cas selon le type de SLT.	37
Figure 13 : Répartition des cas du SLT selon leur évolution.	42
Figure 14 : Schéma résumant les facteurs intervenant dans le SLT.	60
Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques du SLT.	66
Figure 16 : Calcification des tissus mous de la face dorsale de l'avant-bras.	86
Figure 17 : Microscopie électronique à balayage montrant de gros cristaux d'acide urique.	88
Figure 18 : Microscopie électronique à balayage montrant des petits cristaux d'oxalate de calcium formés sur les grands cristaux d'acide urique.	89
Figure 19 : Image échographique du rein d'un patient ayant un SLT.	92
Figure 20 : Rein examiné suite à l'autopsie d'un garçon de 4 ans qui avait un LNH de haut grade et est décédé d'un SLT aigue.	93

Figure 21 : Métabolisme des bases puriques et mode d'action des médicaments hypo-uricémiants	104
Figure 22 : Schéma représentant la genèse du SLT et les différents niveaux d'action des médicaments hypo-uricémiants.....	105
Figure 23 : Evaluation initiale et gestion du SLT.....	114
Figure 24 : Schéma représentant les deux cercles vicieux du SLT.....	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de cas du SLT par année d'étude.....	22
Tableau 2 : Répartition des cas du SLT selon la variation des paramètres.....	34
Tableau 3 : Répartition des cas du SLT selon type de cancer.....	32
Tableau 4 : Répartition des cas de SLT selon les critères cliniques.....	35
Tableau 5 : Caractéristique des patients et leur évolution.....	44
Tableau 6 : Fréquence du SLT biologique et clinique dans les différentes séries.....	54
Tableau 7 : Fréquence de survenue du SLT en fonction du type d'hémopathies.....	54
Tableau 8 : Nombre de patients traités pour un lymphome de Burkitt et dialysés en début de traitement chimiothérapique dans les études anglaises et américaines.	57
Tableau 9 : Taux de rémission complète obtenue dans l'expérience américaine du St Jude Children's Research Hospital.....	57
Tableau 10 : Répartition des cas de SLT selon la pathologie sous-jacente dans les différentes séries d'études.....	59
Tableau 11 : Facteurs de risque du SLT.....	70
Tableau 12 : Risque de survenue de SLT selon type de cancer.....	72
Tableau 13 : Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques en électrolytes.....	74
Tableau 14 : SLT biologique selon la classification de Cairo et Bishop.....	77
Tableau 15 : SLT clinique selon la classification de Cairo et Bishop adaptée à une population pédiatrique.....	77
Tableau 16 : Classification du SLT selon Cairo et Bishop.....	79
Tableau 17 : Définition biologique et clinique du SLT selon Howard*.....	81

INTRODUCTION

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une urgence oncologique ayant des conséquences métaboliques potentiellement graves. Il résulte d'une lyse cellulaire tumorale massive parfois spontanée mais le plus souvent secondaire à un traitement local ou systémique (chimiothérapie, corticothérapie, hormonothérapie frénatrice ou immunothérapie [1]) des lésions cancéreuses chez des patients ayant une tumeur très proliférante et sensible au traitement [2]. Le relargage massif et rapide des composants intracellulaires dépassant les capacités d'épuration rénale, est responsable des anomalies biologiques observées associant ainsi une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie avec une hypocalcémie. Ce syndrome est associé à une morbidité ainsi qu'à une mortalité importante, rendant nécessaire sa reconnaissance et son traitement rapide et adapté. Les risques immédiats sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire d'acide urique et de phosphores pouvant être responsables d'une insuffisance rénale. Les désordres métaboliques et fonctionnels engendrés, principalement au niveau rénal et cardiaque, peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Son incidence varie selon le type de tumeur. Il est plus fréquemment décrit en cas d'hémopathies malignes, mais son incidence reste sous-estimée en dehors des lymphomes de Burkitt et des leucémies aiguës. L'utilisation récente de nouvelles molécules anticancéreuses avec de nouveaux modes d'action a créé un regain d'intérêt pour évaluer l'incidence de ce syndrome éventuellement déclenché par leur utilisation car il reflète une activité rapide et importante de l'agent anticancéreux sur les cellules tumorales.

Mais malgré la fréquence élevée du SLT et l'augmentation croissante du nombre de patients avec maladie maligne admis en oncologie pédiatrique, peu d'études se sont intéressées aux caractéristiques clinico-biologiques, l'incidence du SLT chez l'enfant, la prise en charge thérapeutique et l'évolution de ces patients. C'est pour ces raisons que nous avons choisi de réaliser une étude descriptive de cette population.

OBJECTIFS

Objectif Général :

L'objectif général de notre étude est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, épidémiologiques, thérapeutiques ainsi que l'évolution des patients suivis en unité d'hémato-oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès et ayant développé un SLT.

Objectifs Spécifiques :

Notre étude a comme objectifs spécifiques de :

- Déterminer la prévalence du SLT chez les enfants suivis dans notre unité d'oncologie pédiatrique.
- Identifier les principales pathologies responsables du SLT.
- Déterminer les facteurs responsables du retard de la prise en charge de ce syndrome.
- Evaluer l'évolution des patients ayant développé un SLT.

MATERIEL

ET METHODES

1. Type et population d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, portant sur l'ensemble des patients suivis en unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès pour une pathologie maligne ayant développé un SLT selon les critères de Cairo et Bishop qui correspondent à :

- Critères biologiques :
 - Acide urique ≥ 476 $\mu\text{mol/ml}$ ou une augmentation de 25%.
 - Phosphore $\geq 1,45$ mmol/l ou une augmentation de 25%.
 - Potassium $\geq 6,0$ mmol/l ou une augmentation de 25%.
 - Calcium corrigé $\leq 1,75$ mmol/l ou une diminution de 25%.
 - Critères cliniques:
 - Créatinine $\geq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale.
 - Arythmie cardiaque ou mort subite.
 - Crises convulsives.
- Ø On parle de SLT biologique : si 2 critères biologiques ou plus sont présents dans les 3 jours précédents ou les 7 jours suivant la chimiothérapie.
- Ø On parle de SLT clinique : si SLT biologique + au moins un critère clinique [3].

2. Lieu et période d'étude :

Cette étude a été menée au sein de l'unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 2 ans, allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

- Les critères d'inclusion sont :

+ Tous les enfants âgés de 0 à 15 ans atteints d'une affection maligne confirmée et ayant développé un SLT avant ou pendant la chimiothérapie.

- Les critères d'exclusion sont :

+ Les patients transférés initialement à un autre centre.

+ Les patients ayant reçu leur induction dans un autre centre puis transférés chez nous.

+ Les patients décédés avant le début du traitement.

4. Fiche d'exploitation :

Le recueil de données de chaque patient se base sur les dossiers médicaux sous forme papier et forme informatisée, les fiches de prescription et les cahiers de liaison. Les renseignements de chaque dossier ont été notés sur une la fiche d'exploitation ci-dessous permettant ainsi d'étudier :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, origine et niveau socio-économique.
- Les données cliniques : durée d'évolution des signes cliniques avant l'admission, signes fonctionnels et physiques, l'examen clinique.
- Les données paracliniques : paramètres biologiques, bilan du SLT.
- Le diagnostic : pathologies malignes sous-jacentes (hémopathies malignes/tumeurs solides).
- Les caractéristiques du SLT: type du SLT : clinique et/ou biologique, SLT spontané/ou induit, classification.

- La prise en charge : délai de prise en charge, protocoles thérapeutiques, traitement préventif, traitement curatif.
- L'évolution : amélioration, admission en réanimation, complications, décès.

5. Analyse statistique :

L'ensemble des paramètres a été recueilli dans un tableau Excel (Microsoft office 2010), l'analyse statistique des données a été réalisée en utilisant l'Excel. Les variables qualitatives sont décrites sous forme d'effectifs (pourcentages) et les variables quantitatives sous forme de moyenne, médiane +/- écart type.

Le Syndrome De Lyse Tumorale

Fiche D'Exploitation

I. Identité :

Fiche N° :

- IP :
- Nom/Prénom :
- Age :
- Sexe : Masculin Féminin
- Origine : Urbain Rural
- Résidence :
- Niveau Socio-économique : Bas Moyen Elevé
- Couverture Sociale : Indigent RAMED FAR CNOPS CNSS Payant

II. Motif De Consultation :

- Date D'admission :
- Diagnostic :
-Siège :
- Protocole Thérapeutique :
- Date Du Début Du Traitement :

III. Délais De Consultation :

- Evolution Des Symptômes :
- Diagnostic-Hospitalisation :

IV. Histoire De La Maladie :

- Ø Syndrome De Lyse Tumorale :
 - Spontané :
 - Induit Par Le Traitement :
 - Cure :

V. Clinique :

- Ø Signes fonctionnels :
 - Faiblesse Musculaire:
 - Paresthésies:
 - Crampes:
 - Nausées :
 - Vomissements :
 - Diarrhée:
 - Anorexie :
 - Tétanie :
 - Convulsions :
 - Déshydratation :
 - Oligurie:

Ø Examen Physique :

- FC :
- FR :
- Poids :
- Taille :
- Trophicité : Normal Maigre Cachectique
- Etat Général : Bon Assez Bon Mauvais
- Œdèmes :
- ADP :
- SMG :
- HMG :
- Masse: Sièges : -Médiastinal:
-Abdominal:
-Pelvien :

Ø Syndrome De Lyse Tumorale Clinique :

- Détresse Respiratoire :
- Trouble De La Conscience :
- Trouble Du Rythme Cardiaque : -Type :
- Insuffisance Rénale Aigue :

VI. Examens Paracliniques :

1. Bilan Initial:

Ø Examens Biologiques :

- NFS :
Hb : VGM : CCMH :
GB : PNN : Lymph : Mono :
Plq :
- Ionogramme Sanguin :
Na+ :
K+ :
Ca++ :
Ph :
LDH :
Ac Urique :
- Fonction Rénale :
Urée :
Créat :

Ø Examens Radiologiques :

- Rx Thorax :
- ASP :
- Echographie :
- TDM :

- IRM:

2. Bilan D'Extension:

- Rx Thorax:
- Echo Hépatique:
- TDM Cérébrale:
- Scintigraphie Osseuse:

3. Bilan De Retentissement:

- CIVD:
- IR:
- Cytolyse Hépatique:
- Hypocalcémie:
- Hyperphosphorémie:
- Hyperkaliémie:

4. Syndrome De Lyse Tumorale Biologique:

Paramètres	Valeur Maximale	Valeur Minimale	Délai De Normalisat°	Présent Av Ou Après ttt
Natrémie				
Kaliémie				
Calcémie				
Phosphorémie				
Acide Urique				
LDH				
Urée				
Créatinine				

VII. Pathologie Maligne Sous Jascente :

- Lymphome De Burkitt :
- Lymphome Lymphoblastique :
- LAL :
- LAM :
- LMC :
- Tumeurs Solides : -Type Histologique :
- Autres :

VIII. Complications De Lyse Tumorale :

- Atteinte Rénale :
- Pneumopathies Alvéolaires :
- Troubles De L'Hémostase :

IX. Traitement :

1. Traitement Préventif :

- Hyperhydratation Alcaline : -SG+S.Bicarbonaté+Électrolytes:
-Furosémide(Lasilix) :
- Hypo-uricémiant : -Allopurinol(Zyloric) :
-Rasburicase(Fasturtec) :
-Urate Oxydase(Uricozyme) :

2. Traitement Curatif :

- Hyperhydratation Alcaline :
- Hypokaliémiant : -Kayexalate :
-SG+Insuline :
-Salbutamol(Ventoline):
-Gluconate De Ca++ :
- Supplémentation Calcique :
- Epuration Extra Rénale: hnique:-Hémodialyse :
-Hémofiltration:
Critère:- K+>6 mmol/l :
-Ph>10 mg/dl Ou 3,2mmol/l :
-Hypocalcémie Symptomatique:
-Surcharge Hydrique:

X. Evolution :

- Rémission : -Clinique :.....jr
-Biologique :.....jr
- Admission En Réanimation : Durée De Séjour:.....jr
Traitement Reçu :-Dialyse:
- Ventilation Mécanique:
-Amines:
- Séquelles : - Atteinte Rénale :
-Atteinte Cardiaque :
-Atteinte Neurologique:
-Atteinte Respiratoire :
-Atteinte Hématologique :
-Autres :
- Récidive Du SLT : -Nombre De Cures :
-Types De Cures :
- Décès : -Insuffisance Rénale :
-Complication Infectieuse :
-Déséquilibre Electrolytique :
-Autres :

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

A. Fréquence :

Durant la période allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012, l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 233 nouveaux cas d'enfants atteints de pathologies malignes.

Nous avons exclu de notre étude 83 cas, dont :

- 75 patients transférés initialement à un autre centre, ou ayant débuté leur induction dans un autre centre.
- 8 patients décédés avant début de traitement.

Nous avons donc exploité 150 dossiers, parmi eux nous n'avons retenu que 36 cas qui ont présenté un SLT clinique et/ou biologique, soit une incidence générale de SLT de 15,5% des cas hospitalisés au cours de cette période. Le tableau suivant illustre la répartition des cas selon les années d'étude (Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de cas du SLT par année d'étude.

Année	Nombre de cas de SLT	Pourcentage par rapport au total des cas
2011	12	33,3%
2012	24	66,7%
Total	36	100%

B. Age des patients :

L'âge des patients a varié entre 8 mois et 15 ans avec une moyenne de 6 ans, la médiane est de 4,5 ans et l'écart type est de 4,7.

- 23 patients ont un âge entre 0 et 5 ans soit 63,9% des cas.
- 3 patients ont un âge entre 6 et 10 ans soit 8,3 % des cas
- 10 patients ont un âge supérieur à 10 ans soit 27,8% des cas (Figure 1).

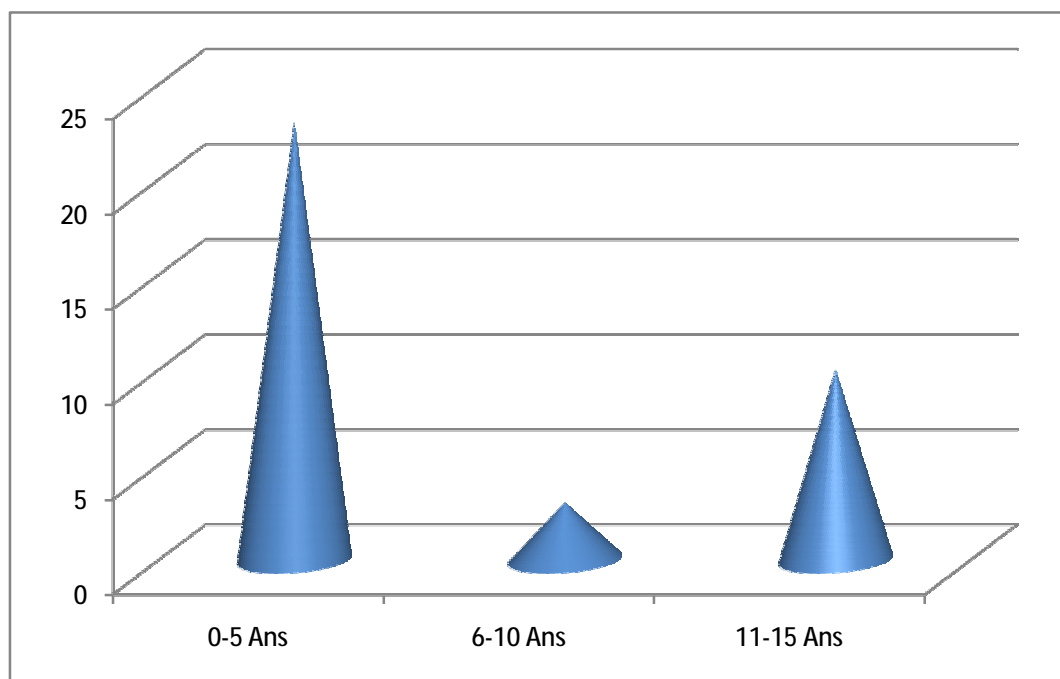


Figure 1 : Répartition des cas du SLT selon les tranches d'âge.

C. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont réparties en 19 garçons(53% des cas) et 17 filles (47% des cas). Le sexe ratio est de 1,1 (Figure 2).

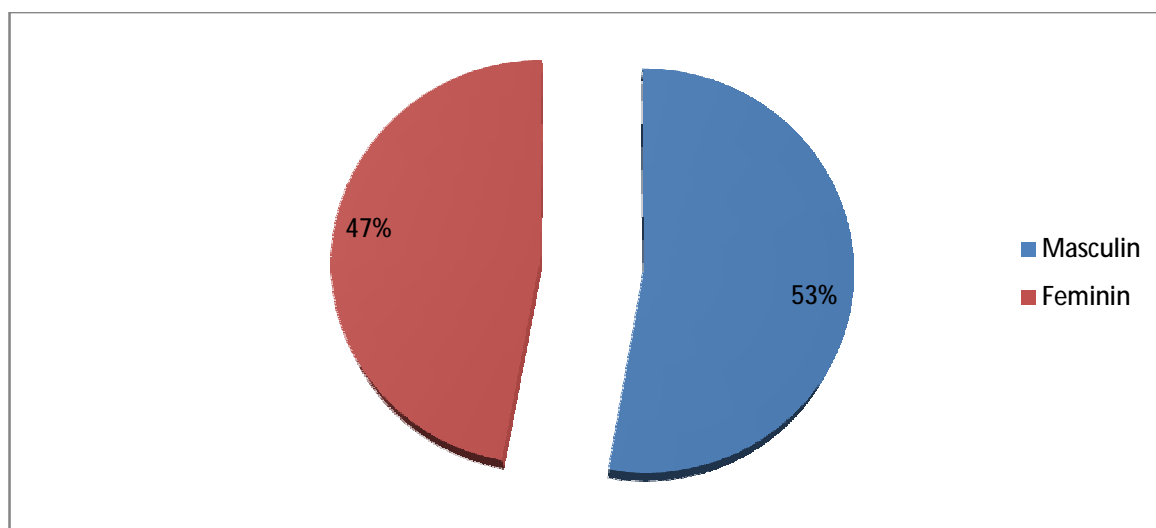


Figure 2 : Répartition des cas du SLT selon le sexe.

D. Origine des patients :

L'origine de nos patients est variable. 20 patients proviennent du milieu rural soit 56%, et 16 patients proviennent du milieu urbain soit 44% (Figure 3).

- 11 patients sont originaires de Fès et ses régions; soit 30,6%.
- 7 patients sont originaires de Taounate et ses régions; soit 19,4%.
- 5 patients sont originaires du Nador et ses régions; soit 13,9%.
- 5 patients sont originaires d'Oujda et ses régions; soit 13,9%.
- 4 patients sont originaires d'Errachidia et ses régions; soit 11,1%.
- 2 patients sont originaires de Taza, 1 de Meknès et 1 de Khénifra (Figure 4).

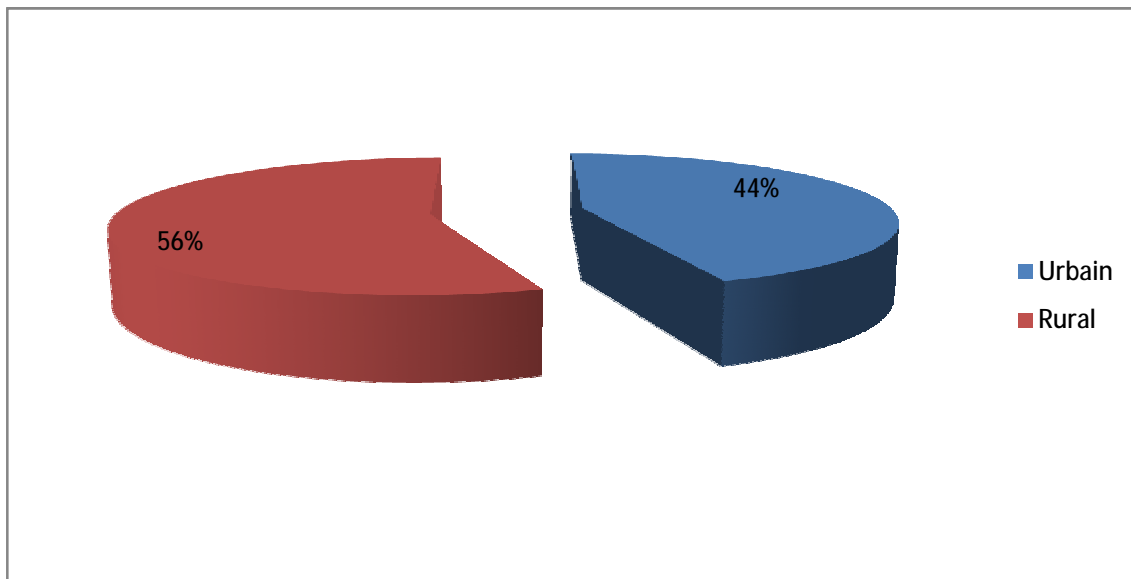


Figure 3 : Répartition des cas selon l'origine géographique.

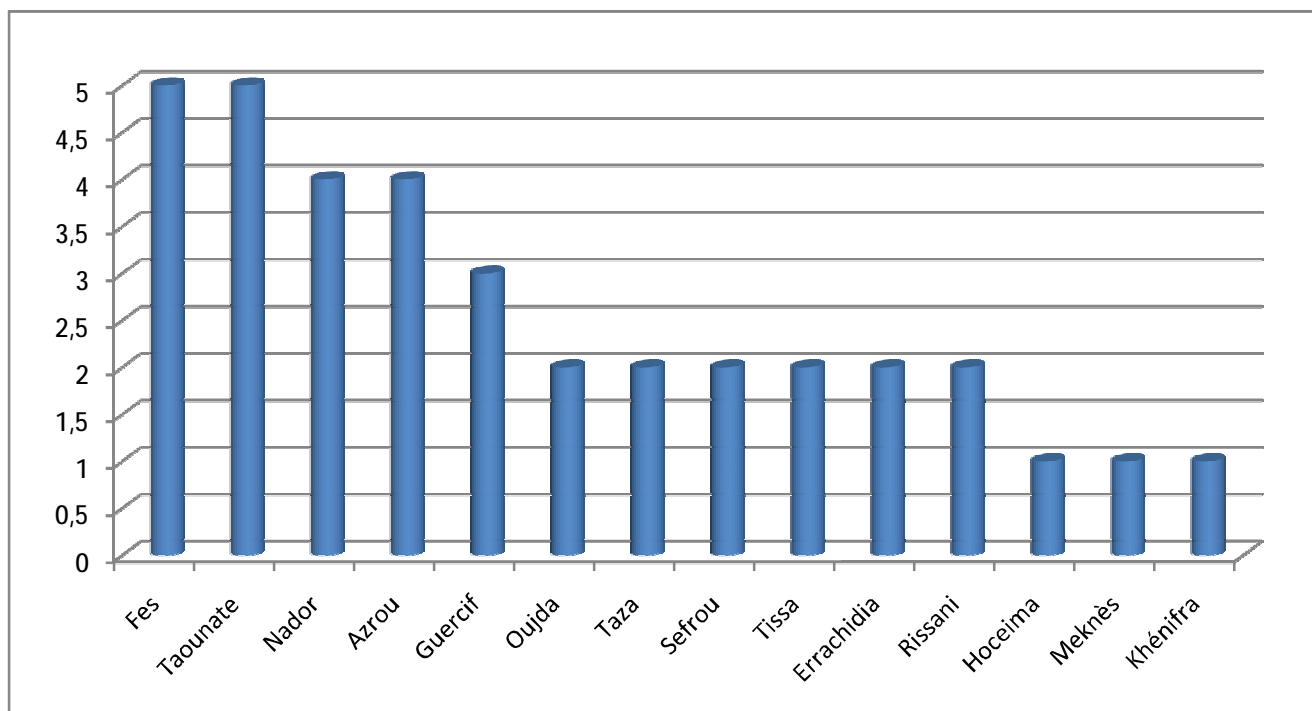


Figure 4 : Répartition des patients selon la ville d'origine.

E. Niveau socio-économique :

Dans notre série, 32 patients sont issus de bas niveau socio-économique soit 89%, et 4 patients seulement sont de classe moyenne soit 11% des cas (Figure 5). Le pourcentage des patients mutualistes ne dépasse pas 17% des cas (Figure 6).

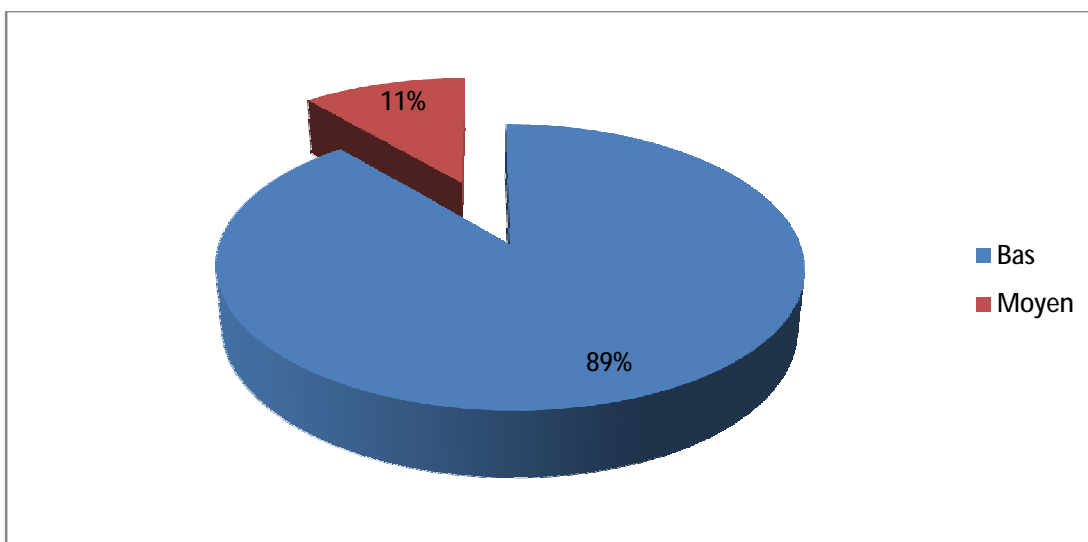


Figure 5 : Répartition des cas du SLT selon leur niveau socio-économique.

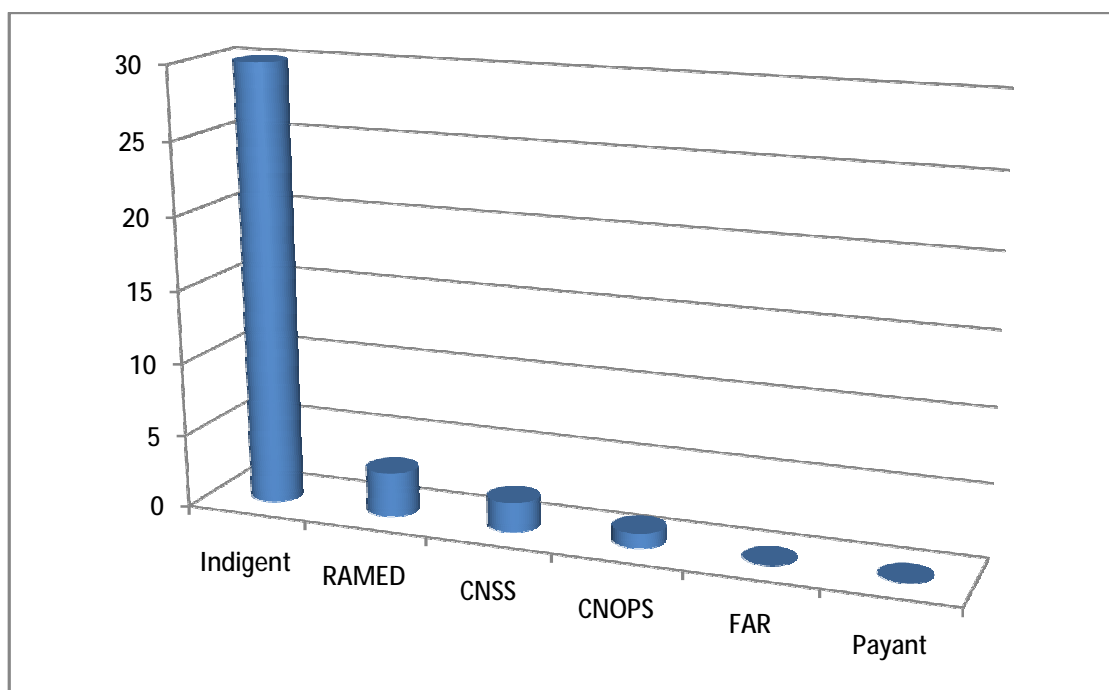


Figure 6 : Répartition des cas du SLT selon leur couverture sociale.

II. DONNEES CLINIQUES :

A. Durée d'évolution avant hospitalisation :

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec la pathologie maligne sous-jacente et l'admission a varié entre 7 jours et 12 mois avec une moyenne de 49 jours. 55,6% des patients ont consulté au cours du premier mois d'évolution, 33,2% après une durée d'évolution entre un et deux mois, 5,6% après une durée d'évolution entre deux et trois mois et 5,6% après une durée d'évolution supérieure à trois mois (Figure 7).

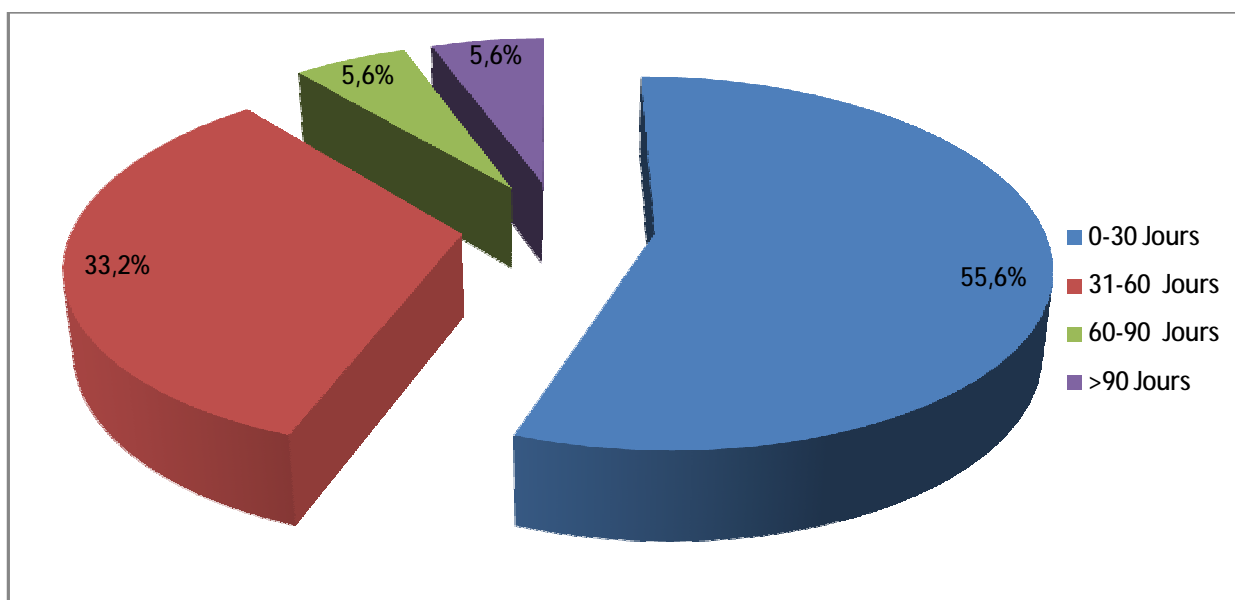


Figure 7 : Répartition des cas du SLT selon la durée d'évolution de la maladie avant l'hospitalisation.

B. Manifestations cliniques du SLT :

Les signes cliniques du SLT sont ceux associés à chacune des anomalies biologiques. Dans notre série les manifestations cliniques sont représentées par:

- Signes en rapport avec l'hyperkaliémie :
 - Manifestations digestives : Diarrhées, nausées et vomissements chez 18 patients soit 50% des cas.
 - Faiblesse musculaire, crampes et paresthésies n'ont été notés chez aucun patient (0%).
 - Troubles du rythme cardiaque à type d'extrasystole et d'arythmie cardiaque ont été notés dans 2 cas (6%).
- Signes en rapport avec l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie :
 - Surtout des signes de l'hypocalcémie : crises convulsives et tétanie chez 3 patients soit 9% des cas.
- Signes en rapport avec l'insuffisance rénale aiguë (IRA) :
 - L'oligurie a été notée dans 70% des cas, la bouffissure du visage et les œdèmes des membres inférieurs (OMI) dans 20% des cas (Figure 8).

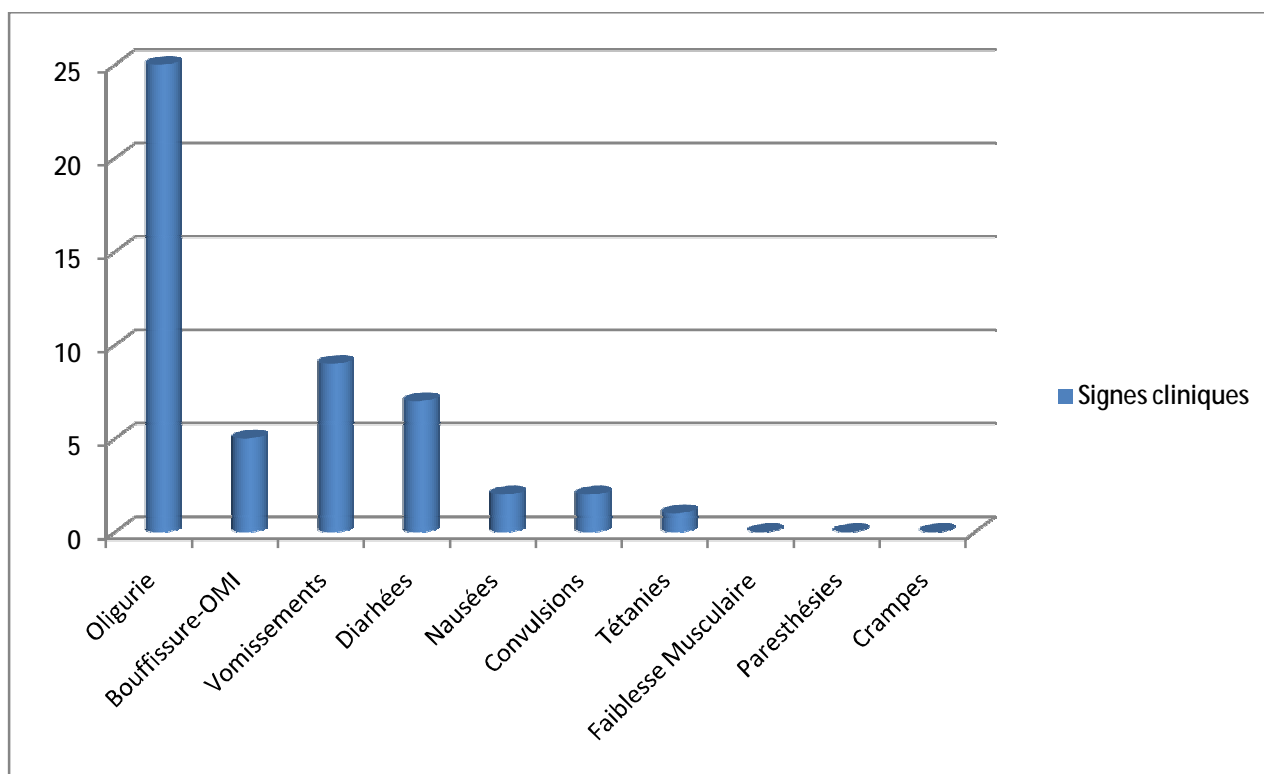


Figure 8 : Répartition des cas du SLT selon les signes cliniques.

C. Données de l'examen clinique :

L'examen clinique a objectivé :

- 50% des patients ayant des adénopathies à l'examen clinique de localisations principalement cervicale, axillaire et inguinale secondairement.
- 40% des cas ayant une masse à l'examen clinique. Dans 36% des cas la localisation est abdominale, dans 2% des cas la localisation était pelvienne, et médiastinale dans 2% des cas.
- 25% des cas avaient une hépatomégalie (HMG), et 25% avaient une splénomégalie (SMG).
- 20% des cas avaient des œdèmes (ascite, OMI) à l'examen clinique (Figure 9).

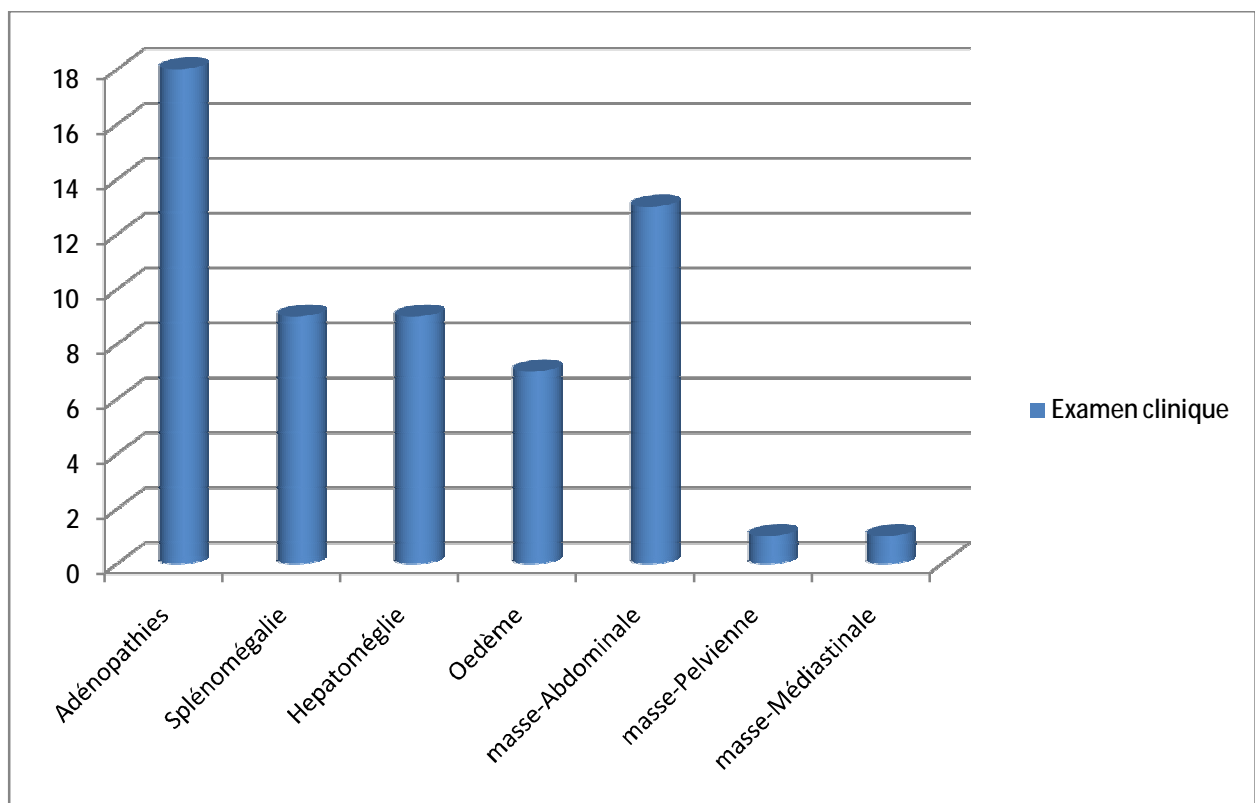


Figure 9 : Répartition des cas du SLT selon les résultats de l'examen clinique.

III. DONNEES PARACLINIQUES :

1. Bilan hydro-électrolytique :

Dans notre série, et selon la classification de Cairo et Bishop :

- L'hyperuricémie est notée chez 30 patients soit 83% des cas, le taux de l'acide urique a varié entre 70 et 367mg/l. Il est compris entre 70 et 100 mg/l dans 63% des cas, entre 100 et 200 mg/l dans 33% des cas, et >200mg/l dans 3% des cas.
- L'hyperkaliémie est notée chez 8 patients, son taux a varié entre 5,4 et 8,1 meq/l. Dans 25% des cas le taux est compris entre 5 et 6 meq/l, entre 6 et 7 meq/l dans 63% des cas, et >7 meq/l dans 12% des cas.
- 10 patients ont présenté une hypocalcémie, la valeur a varié entre 59 et 80 mg/l.
- 3 patients ont présenté une hyperphosphorémie, la valeur a varié entre 47 et 333 mg/l.

2. Fonction rénale :

25 patients ont présenté une IRA soit 70% des cas, avec un taux d'urée qui a varié entre 0,5 et 2,4 g/l, et une créatinine qui a variée entre 13 et 57 mg/l.

Le tableau suivant résume les variations des différents paramètres biologiques.

3. Lactates déshydrogénases :

Un taux élevé des lactates déshydrogénases (LDH) constitue un facteur de risque du SLT. Tous les patients de notre étude ont un taux élevé des LDH, sa valeur a varié entre 372 et 12340 UI/l.

Tableau 2 : Répartition des cas du SLT selon la variation des différents paramètres biologique.

	Nombre de cas ayant le trouble	Valeur minimale	Valeur maximale
Acide urique	30	70mg/l	367mg/l
Kaliémie	8	5,4meq/l	8,1meq/l
Calcémie	10	59mg/l	80mg/l
Phosphorémie	3	47mg/l	333mg/l
Urée	25	0,5g/l	2,4g/l
Créatinine	25	13mg/l	57mg/l

IV. PATHOLOGIES MALIGNES SOUS JACENTES :

Chez les 36 patients ayant présenté un SLT, la pathologie sous-jacente est représentée par les hémopathies malignes dans 58,3% des cas et les tumeurs solides dans 41,7% des cas (Figure 10).

Il s'agit de :

- Lymphome de Burkitt chez 10 patients, soit 27,8% des cas,
- Leucémie aigue lymphoblastique (LAL) chez 7 patients, soit 19,4% des cas,
- Lymphome lymphoblastique de type T chez 3 patients, soit 8,3% des cas,
- Maladie de Hodgkin chez 1 patient, soit 2,8% des cas,
- Les tumeurs solides chez 15 patients (41,7%) sont représentées par :
 - 6 cas de neuroblastomes; soit 16,7%,
 - 4 cas de de rhabdomyosarcomes (RMS); soit 11,1%,
 - 2 cas de néphroblastomes; soit 5,6%,
 - 2 cas de tumeurs germinales malignes (tumeur du sac vitelline); soit 5,6%,
 - Et un cas de carcinome indifférencié du cavum (UCNT); soit 2,8% (Tableau 3).

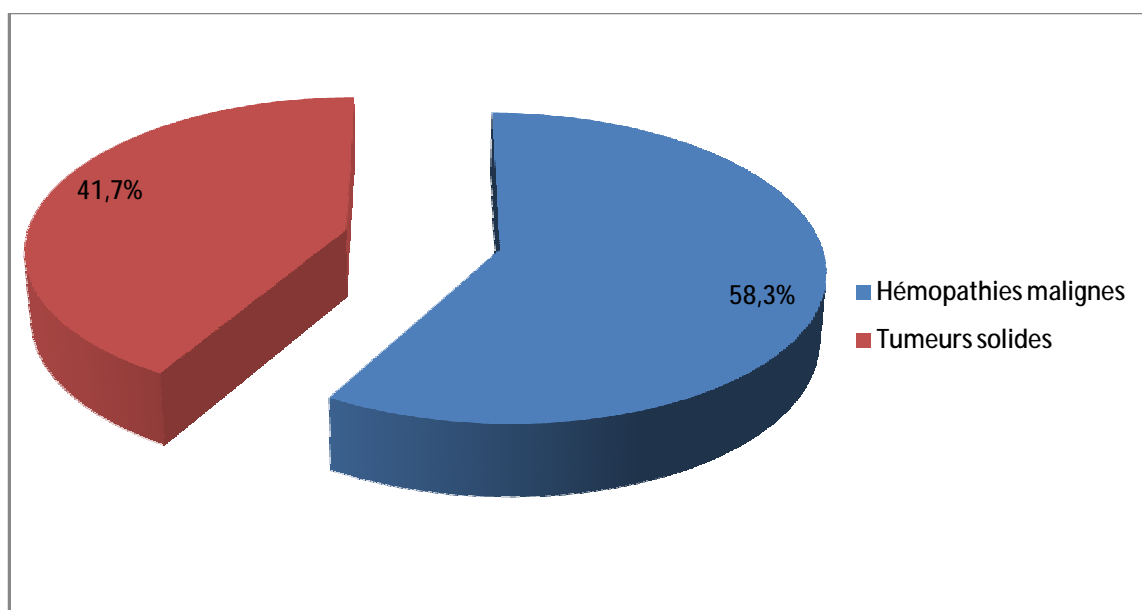


Figure 10 : Répartition des cas du SLT selon la pathologie maligne sous-jacente.

Tableau 3 : Répartition des cas du SLT selon type de cancer par année d'hospitalisation.

	Type Cancer	2011	2012	Total	Pourcentage
Hémopathies malignes	Burkitt	4	6	10	27,8%
	LAL	1	6	7	19,4%
	Lymphome Lymphoblastique	1	2	3	8,3%
	Hodgkin	1	0	1	2,8%
Tumeurs solides	Neuroblastome	1	5	6	16,7%
	RMS	1	3	4	11,1%
	Tumeur germinale maligne	1	1	2	5,6%
	Néphroblastome	1	1	2	5,6%
	UCNT	1	0	1	2,8%
	Total	12	24	36	100%

V. CLASSIFICATION DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE :

A. SLT clinique/biologique :

La classification de Cairo et Bishop a été utilisée pour classer les malades de notre série, ainsi :

- Tous les patients de notre étude ont un SLT biologique.
- 30 cas ont un SLT clinique et biologique soit 83,3% des cas.

Les critères de classification sont :

- Critères cliniques : IRA dans 25 cas, crises convulsives dans 3 cas et troubles du rythme cardiaque dans 2 cas (Tableau 4).
- Critères biologiques : hyperuricémie dans 30 cas, IRA dans 25 cas, hypocalcémie dans 10 cas, hyperkaliémie dans 8 cas, et hyperphosphorémie dans 3cas.

Les patients de notre étude avaient 2 critères dans 6 cas, 3 critères dans 18 cas, 4 critères dans 8 cas et 5 critères dans 4 cas (Figure 11).

Tableau 2 : Répartition des cas de SLT selon les critères cliniques.

Critère clinique	Nombre de cas
IRA	25
Crises convulsives	3
Troubles du rythme cardiaque	2
Total SLT clinique	30

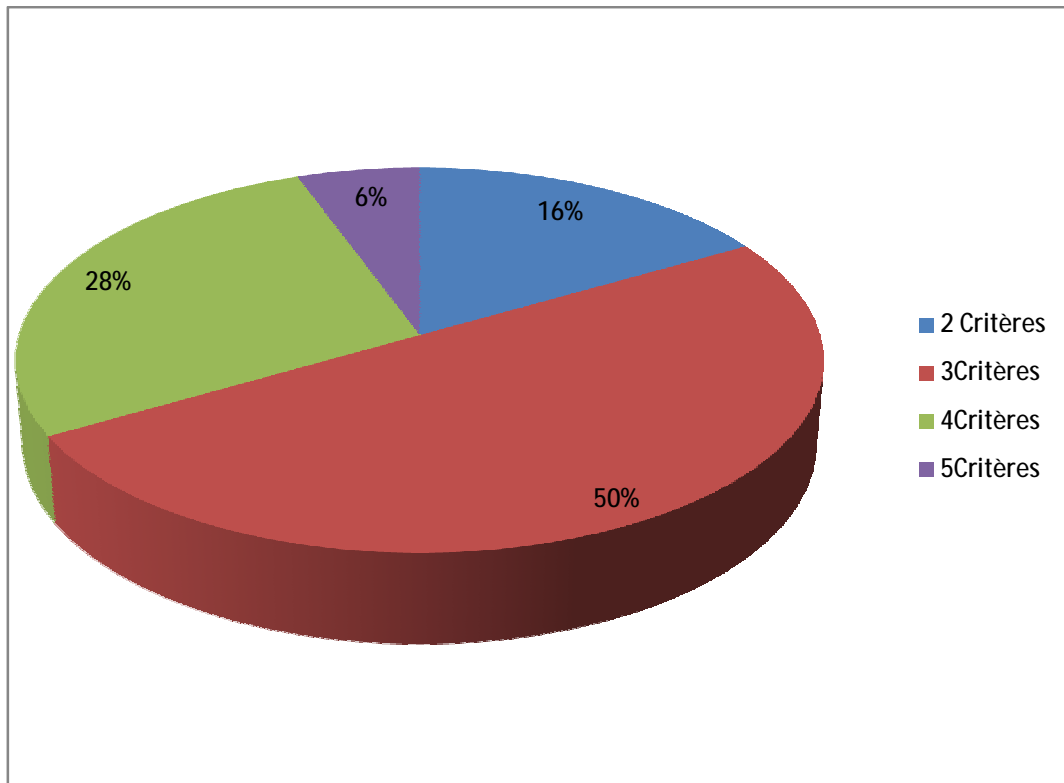


Figure 11: Répartition des cas du SLT selon le nombre de critères.

B. SLT spontané / induit :

Le SLT était spontané dans 19 cas (53%), et il était induit par la chimiothérapie dans 17 cas (47%) (Figure 12).

Les pathologies où le SLT était spontané sont représentées par :

- Lymphome de Burkitt dans 5 cas.
- LAL dans 4 cas.
- Lymphome lymphoblastique dans 3 cas.
- RMS dans 3 cas.
- Neuroblastome dans 2 cas.
- Hodgkin dans 1 cas.
- Néphroblastome dans 1 cas.

Dans le SLT induit, les pathologies sous-jacente sont représentées par :

- Lymphome de Burkitt dans 5 cas.
- Neuroblastome dans 4 cas.
- LAL dans 3 cas.
- Tumeurs germinales malignes dans 2 cas.
- RMS dans 1 cas.
- Néphroblastome dans 1 cas.
- UCNT dans 1 cas.

Les protocoles thérapeutiques inducteurs de SLT sont représentées par :

- Le protocole GFAOP/LMB 2005 dans 30% des cas.
- Le protocole SMOP-NBL1 dans 24% des cas.
- Le protocole MARALL 2006 dans 18% des cas
- Le protocole TGM 95 dans 12% des cas.
- Le protocole MMT95 dans 6% des cas.
- Le protocole GFA Nephro 2005 dans 6% des cas.
- Le protocole BEC dans 6% des cas.

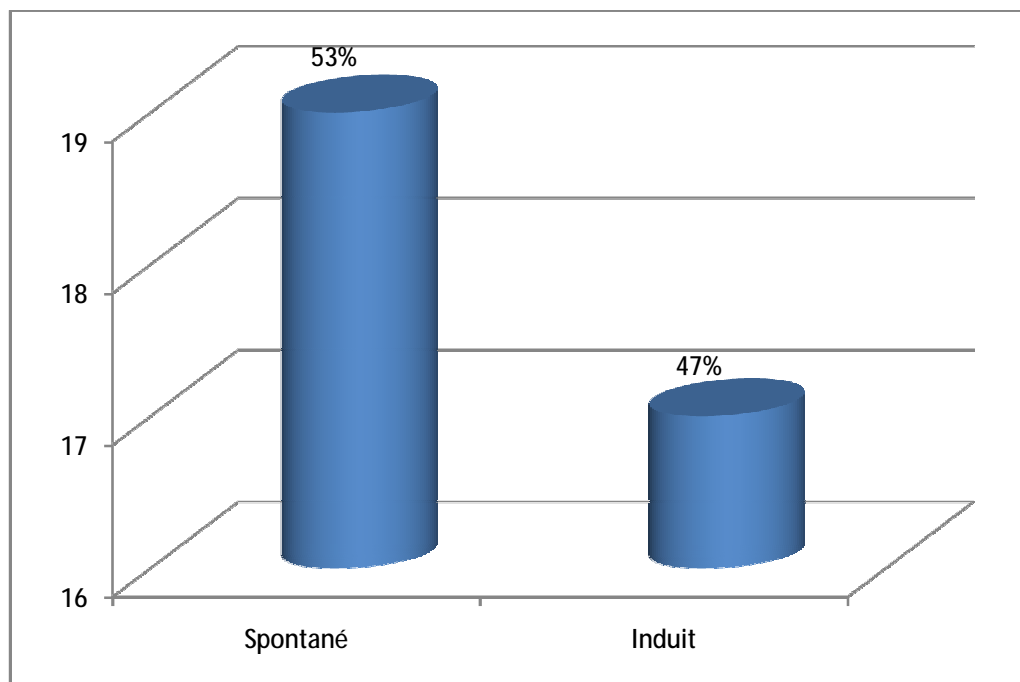


Figure 12 : Répartition des cas selon le type de SLT.

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. Délai de prise en charge :

Le délai de démarrage de la chimiothérapie est le délai entre l'admission et la date de début de la chimiothérapie, il a varié de 1 à 45 jours, avec une moyenne de 14,6 jours. 66,7% des patients ont démarré leur chimiothérapie dans les deux premières semaines après l'admission, 16,7% des patients ont démarré leur traitement entre 15 et 30 jours après l'admission et 16,7% ont démarré leur traitement après un mois d'hospitalisation. Le retard de prise en charge est dû principalement à l'absence de confirmation diagnostique, mais aussi au SLT sévère à l'admission.

Le délai de prise en charge du SLT en lui-même dépend de son type. Il est pris en charge directement dès l'admission en cas de SLT spontané, et immédiatement dès apparition de troubles au bilan biologique ou signes cliniques en cas de SLT induit. Généralement on ne note pas de retard de prise en charge du SLT, surtout qu'il est prévenu chez les patients à risque (leucémie hyperleucocytaire, lymphome de Burkitt, masse tumorale importante).

Parmi les 19 patients ayant un SLT spontané, la chimiothérapie n'a pu être démarrée à temps dans 9 cas, en rapport avec la sévérité du SLT, avec un délai d'administration variant entre 3 et 7 jours.

B. Mesures générales :

1. Hyperhydratation :

Pour prévenir ou corriger le SLT, tous les malades de notre série ont reçu une hyperhydratation alcaline à raison de 3l/m²/24h dont 2/3 de sérum glucosé (SG) 5% + électrolytes en fonction de l'ionogramme sanguin et 1/3 de bicarbonaté 14% avec si nécessaire, du furosémide pour relancer la diurèse. Une fois le taux d'acide urique est corrigé, une hyperhydratation simple est poursuivie.

Ces patients ont bénéficié d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme biquotidien et un monitoring pour détecter les signes cliniques du SLT, en plus d'une surveillance de la diurèse toutes les 04 heures pour prévenir la surcharge hydrique.

Dans notre série tous les patients ont reçu une hyperhydratation alcaline, et 18 patients ont reçu du furosémide pour relancer leur diurèse soit 50% des cas.

2. Hypouricémiants :

L'utilisation précoce d'allopurinol permet de diminuer de façon significative le risque lié à l'hyperuricémie. Dans notre série, 30 patients ont reçu l'allopurinol soit 83% des cas en association avec l'hyperhydratation. 17 patients ont présenté l'hyperuricémie dès leur admission soit 57% des cas. Aucun de nos patients n'a reçu l'uricozyme, vu sa non disponibilité dans notre contexte.

C. Mesures spécifiques :

1. Traitement de l'hyperkaliémie :

En cas d'hyperkaliémie majeure non contrôlée par l'hyperhydratation alcaline et la diurèse forcée au furosémide, on a recourt aux mesures hypokaliémiantes, principalement le kayexalate oral à la dose de 1g/kg/j en 3 prises en per os, la

perfusion de 100ml de SG 10% + 5 UI d'insuline ordinaire, ou le salbutamol intraveineux (IV) ou en aérosol, et en cas de signes d'hyperkaliémie à l'électrocardiogramme (ECG), nous avons recours à l'administration de gluconate de calcium 10% et à l'hémodialyse.

Dans notre série, 8 patients avaient une hyperkaliémie, dont 6 avaient une hyperkaliémie majeure. 2 cas ont été corrigés par l'administration de kayexalate par voie orale, et 2 cas par la perfusion de SG 10%+ insuline. Dans les 2 autres cas on a eu recours à l'utilisation du salbutamol en aérosol. 3 patients ont bénéficié d'une hémodialyse en urgence.

Les signes électriques étaient présents chez 2 patients à type d'extrasystole et d'arythmie cardiaque.

2. Traitement de l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie :

L'hyperphosphorémie majeure ou symptomatique est une indication de recours à l'hémodialyse. L'hypocalcémie est la conséquence directe de l'hyperphosphorémie.

En raison du risque majeur lié à l'apport parentéral du calcium on ne supplémente qu'en cas d'hypocalcémie importante avec présence de signes cliniques.

L'hypocalcémie majeure secondaire au SLT était observée chez 8 patients, soit 20% des cas, elle a été corrigée par majoration des apports dans la perfusion dès apparition des signes cliniques.

3. Traitement de l'insuffisance rénale :

Les critères de l'épuration extrarénale (EER) étaient :

- $k^+ > 6$ mmol/l;
- Phosphore > 10 mg/dl ou 3,2 mmol/l;
- Hypocalcémie symptomatique;
- Surcharge hydrique.

Dans notre série, 25 patients ont présenté une IRA soit 70% des cas, dont 10 patients avaient une IRA dès l'admission et 15 patients après le début d'induction. 9 patients ont une IRA sévère avec des chiffres d'urée qui dépassent 2 g/l et de créatinine qui dépasse 27 mg/l, 3 patients ont eu recourt à l'hémodialyse dont un a bénéficié de 3 séances d'hémodialyse avant de démarrer la chimiothérapie, les deux autres ont bénéficié d'une seule séance chacun.

VII. Evolution :

A. Amélioration :

L'évolution était favorable chez 31 patients, soit 86% des cas (Figure 13).

La rémission clinique était rapidement obtenue tandis que le délai moyen de rémission biologique a varié entre 4 jours et deux semaines selon les paramètres biologiques. Ainsi, 50% des corrections biologiques étaient obtenues dans un délai entre 4-7 jours, 32% des corrections étaient obtenues entre 7-10 jours et 18% des corrections au-delà de 10 jours.

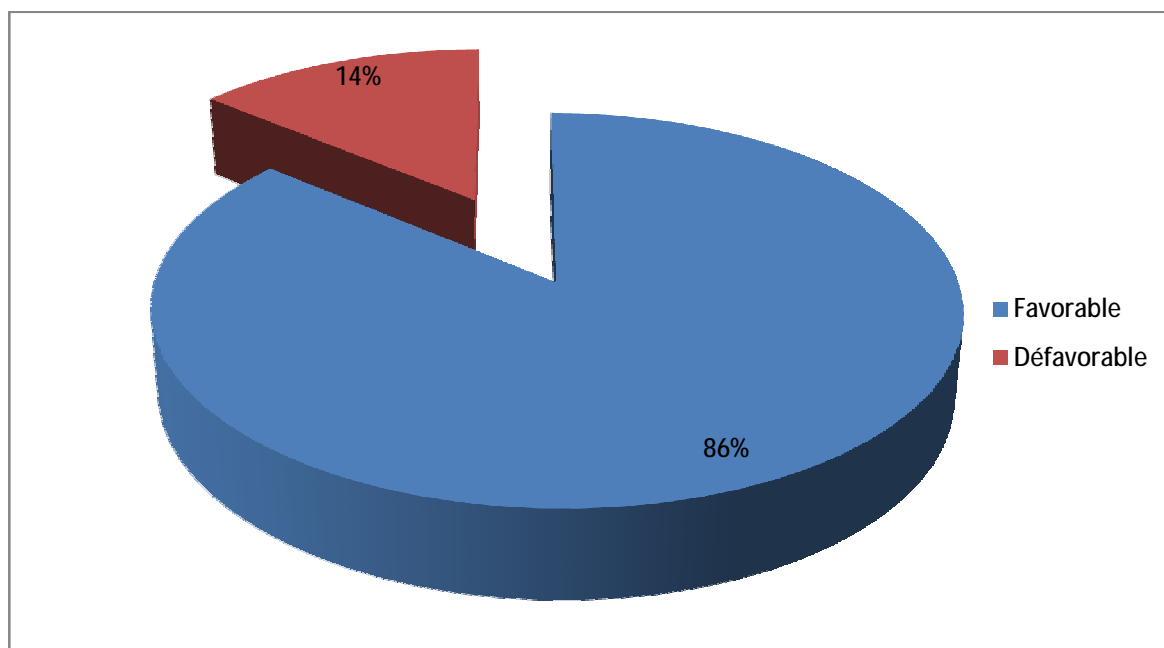


Figure 13 : Répartition des cas du SLT selon leur évolution.

B. 2^{ème} épisode du SLT :

Trois cas de réapparition du SLT dès le début de chimiothérapie (8%) ont été identifiés dans notre série :

- Un cas de lymphome de Burkitt, traité selon le protocole GFAOP/LMB 2005.

Le 2^{ème} épisode est survenu au cours de la cure COPADM1.

- Un cas de LAL hyperleucocytaire, traité selon le protocole MARALL 2006. Le 2^{ème} épisode est survenu après la préphase (au cours de l'induction).
- Le troisième cas est un neuroblastome, traité selon le protocole HR NBL MA 2010. Le 2^{ème} épisode est survenu à la fin de la 1^{ère} cure CADO.

C. Décès :

Dans notre série, l'évolution était défavorable chez 5 patients soit 14% des cas du SLT. Le décès est survenu généralement dans un délai entre 3 et 15 jours de la date d'admission. La pathologie maligne sous-jacente est représentée principalement par :

- Le lymphome de Burkitt chez 4 patients, soit 80% des cas de décès.
- La tumeur germinale maligne chez un patient, soit 20% des cas de décès.

Tous les patients décédés ont un SLT biologique et clinique, ils ont entre 4 et 5 critères selon la classification de Cairo et Bishop. Le SLT était spontané dans 2 cas et induit dans 3 cas. Parmi les 5 patients décédés, 2 patients ont bénéficié d'hémodialyse avant leur décès.

VIII. TABLEAU RECAPITULATIF :

Tableau 3 : Caractéristique des patients et leur évolution.

Patient	Sexe	Age	Pathologie maligne	SLT spontané / induit	SLT clinique/ biologique	Evolution
1	M	4 ans et demi	Lymphome lymphoblastique	Spontané	Biologique	Amélioration
2	M	2 ans	Burkitt	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
3	M	15 ans	UCNT	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
4	M	9 ans	Burkitt	Induit	Biologique + Clinique	Décès
5	F	14 ans	RMS	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
6	M	9 ans	LAL	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
7	F	4 ans	Burkitt	Induit	Biologique + Clinique	Décès
8	M	11 ans	Hodgkin	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
9	F	1 an	Tumeur germinale	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
10	F	3 ans	Néphroblastome	Induit	Biologique	Amélioration
11	M	2 ans 8 mois	Burkitt	Induit	Biologique	Amélioration
12	F	9 mois	Neuroblastome	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
13	F	11 ans	Tumeur germinale	Induit	Biologique + Clinique	Décès
14	F	5 ans	Neuroblastome	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
15	F	5 ans	Burkitt	Induit	Biologique + Clinique	Décès
16	F	2 ans 8 mois	Burkitt	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
17	F	14 ans	LAL	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration

18	F	2 ans	Neuroblastome	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
19	F	1 an et demi	LAL	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
20	M	2 ans	RMS	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
21	M	11 ans	Burkitt	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
22	M	3 ans 4 mois	LAL	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
23	F	8 mois	Neuroblastome	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
24	M	5 ans	Burkitt	Induit	Biologique	Amélioration
25	F	1 an	Néphroblastome	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
26	M	13 ans	RMS	Spontané	Biologique	Amélioration
27	F	2 ans	LAL	Induit	Biologique + Clinique	Amélioration
28	M	5 ans	LAL	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
29	F	12 ans	LAL	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
30	M	8 mois	Neuroblastome	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
31	M	11 ans	Lymphome lymphoblastique	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
32	F	1 an 4 mois	Neuroblastome	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
33	M	14 ans	Lymphome lymphoblastique	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration
34	M	4 ans et demi	Burkitt	Induit	Biologique	Amélioration
35	M	4 ans	Burkitt	Induit	Biologique + Clinique	Décès
36	M	6 ans	RMS	Spontané	Biologique + Clinique	Amélioration

DISCUSSION

I. DEFINITION-GENERALITES:

Le SLT se définit par l'ensemble des troubles métaboliques dû au relargage massif et rapide de composants intracellulaires dans la circulation sanguine, secondaire à la destruction de cellule tumorales [4]. Ce relargage dépassant les capacités d'épuration rénale, est responsable des anomalies biologiques observées associant ainsi une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie avec une hypocalcémie. Les signes cliniques sont ceux associés à chacune de ces anomalies biologiques. Les risques immédiats sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire d'acide urique et de phosphores pouvant être responsables d'une insuffisance rénale. Les désordres métaboliques et fonctionnels engendrés, principalement au niveau rénal et cardiaque, peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Le SLT se produit généralement après l'initiation de thérapies anti-cancéreuses, y compris les médicaments cytotoxiques, les agents biologiques, les corticostéroïdes, les hormones et la radiothérapie, chez des patients atteints de tumeurs malignes hématologiques ou des tumeurs solides qui sont très sensibles au traitement. Plus rarement, le SLT apparaît spontanément comme une conséquence de l'augmentation de la lyse des cellules tumorales avant initiation de tout traitement anti-tumoral. On peut distinguer le SLT biologique, définie par l'ensemble des anomalies spécifiques dans les concentrations sériques d'acide urique et/ou des électrolytes, et le SLT clinique, définie comme SLT biologique accompagné de complications symptomatiques des déséquilibres métaboliques sous-jacents. Les manifestations cliniques du SLT surviennent généralement 12 à 72 heures après le début du traitement et peuvent inclure une insuffisance rénale, des convulsions et une arythmie cardiaque [5].

En raison de la rapidité avec laquelle le SLT progresse et la gravité des conséquences cliniques courantes telles que l'IRA, le SLT est associé à une morbidité et une mortalité importantes. La prévention du SLT repose sur l'identification des patients à risque qui peuvent bénéficier d'une surveillance étroite et la mise en œuvre rapide de mesures prophylactiques. Compte tenu de la complexité de la prévention et du traitement du SLT, une approche multidisciplinaire impliquant la collaboration des oncologues médicaux, hématologues et les néphrologues a le plus grand potentiel d'assurer des résultats optimaux pour les patients.

II. HISTORIQUE :

Historiquement, le SLT a été décrit pour la première fois en 1929 par Bedrna.J et Polcak.J. Le 1^{er} cas était rapporté chez des patients suivis pour leucémie chronique présentant des précipitations intrarénale de l'acide urique [6]. Ils ont constaté que les précipitations se produisent spontanément en raison d'une augmentation du renouvellement cellulaire ou comme une complication de la chimiothérapie conduisant à la destruction cellulaire rapide, comme décrit dans les leucémies et les lymphomes [7].

Zusman a rapporté dès 1973 des cas d'hyperphosphorémie avec hypocalcémie au décours du traitement de LAL [8]. Arseneau en 1975, à partir d'une série de 30 lymphomes de Burkitt a souligné, outre la corrélation entre les taux de LDH et l'importance de la masse tumorale, le lien entre cette dernière et la survenue de complications métaboliques, en raison de la grande chimio-sensibilité des cellules néoplasiques [9]. Ettinger a décrit en 1978 un cas de néphrocalcinose au cours d'une LAL avec hyperphosphorémie, hypocalcémie, insuffisance rénale transitoire et présence d'un calcul dense à l'échographie [10]. Kanfer a décrit en 1979 un cas de lymphome peu différencié qui a développé, après chimiothérapie une IRAL liée à une hyperphosphorémie avec des lésions histologiques typiques de néphrocalcinose [11].

Le SLT est reconnu comme une entité clinique depuis 1980, première description complète, suite à la publication par Cohen L.F, de saltérations observées chez 8 patients sur une série de 37 cas atteints d'un lymphome de Burkitt traités par chimiothérapie [12]. Il a mis en évidence le rôle tenu par l'importance de la masse tumorale dans la survenue des complications métaboliques et rénales et la primauté de l'acide urique à la phase pré-thérapeutique dans la genèse de ces troubles, et celle du phosphore en post-thérapeutique. D'autres

auteurs ont cependant déjà souligné certains aspects de ces perturbations métaboliques et suggéré des mécanismes de la défaillance rénale rencontrée dans le SLT. Ainsi, la néphropathie uratique fut caractérisée la première [13-15].

Le SLT a été identifié comme l'une des complications métaboliques fréquentes et graves des traitements anticancéreux nécessitant un traitement spécifique anticipé [16]. Il est principalement décrit dans les hémopathies malignes (Burkitt, LAL) par l'identification des troubles métaboliques secondaires à la chimiothérapie : hyperkaliémie [17], hyperphosphorémie, hypocalcémie [8,18,19] et insuffisance rénale devenant ainsi « syndrome de lyse tumorale aigue » [10, 20].

Plus récemment, l'émergence de nouveaux traitements anticancéreux a permis de mettre en évidence de véritables SLT secondaires à ces nouvelles thérapeutiques de plus en plus utilisées tels les anticorps monoclonaux [21-25]. Ainsi l'introduction de certains médicaments hypouricémiants notamment la rasburicase (Fasturtec®), a créé un réel progrès permettant de supprimer les complications observées lors de la mise en place d'un traitement curatif dans certaines hémopathies et tumeurs solides. Cela n'a pas fait disparaître le SLT mais il a modifié les complications potentielles. La prévention et la surveillance restent donc nécessaires pour la bonne gestion de cette complication [26].

III. DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE :

Pour une analyse descriptive des patients de notre étude, nous avons besoin de paramètres cliniques, biologiques ainsi que l'évolution des patients au cours de leur séjour en unité d'hémo-oncologie pédiatrique. Les difficultés majeures rencontrées durant notre étude étaient principalement liées à l'exploitation des dossiers, et surtout le manque de certaines données tels que certains paramètres biologiques nécessaires pour établir le diagnostic du SLT et pour suivre l'évolution des patients.

IV. EPIDEMIOLOGIE :

L'identification des patients à risque de développer un SLT est l'un des aspects les plus importants de la prise en charge; afin d'initier des mesures préventives adaptées avant le début de la chimiothérapie [27]. L'incidence générale du SLT n'est pas très bien établie et sa détermination est difficile en raison de l'hétérogénéité des données issues des nombreuses études de la littérature quant à la définition du SLT et aux caractéristiques des populations analysées. Les critères diagnostiques de SLT n'ayant fait l'objet d'aucun consensus, les investigateurs ont pris comme référence les critères suivants :

- SLT biologique : il y a un SLT biologique si au moins deux des anomalies métaboliques suivantes surviennent dans les quatre premiers jours de traitement : une augmentation de 25 % de l'uricémie, de la phosphorémie, ou de la kaliémie, ou une diminution de 25 % de la calcémie.
- SLT clinique : il y a un SLT clinique si le SLT biologique s'accompagne d'une menace vitale pour le patient (surtout une hyperkaliémie ou une insuffisance rénale imposant la dialyse).

Une étude monocentrique a évalué le risque de SLT chez 102 patients présentant un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif (dont 9 avaient un lymphome de Burkitt). Le SLT biologique est survenu chez 42% des patients (43/102 dont 5 avec un lymphome de Burkitt). En revanche, seuls 6% des patients ont présenté un SLT clinique (dont 1 lymphome de Burkitt). Lors des leucémies myéloblastiques ou lymphoblastiques, la fréquence d'un SLT biologique est comparable aux lymphomes de Burkitt est surtout constante au cours du temps, elle est de l'ordre de 20 à 25% selon les séries. A l'inverse, le SLT clinique est rare, même avec les chimiothérapies modernes, traduisant une cinétique de prolifération tumorale assez lente dans la grande majorité des cas. Dans les séries plus récentes, si la reconnaissance du SLT est plus précoce, ce qui se traduit par une diminution de l'incidence du SLT clinique, la toxicité rénale est toujours aussi importante, puisque 25% des patients ont nécessité une hémodialyse. L'utilisation systématique d'urate oxydase (uricozyme) permet une diminution de 15 à 30% de la fréquence de survenue d'une insuffisance rénale et du recours à l'hémodialyse, l'utilisation systématique d'allopurinol (zyloric) permet d'obtenir des résultats comparables [28].

En France, dans l'étude de C. Guilhem menée à l'hôpital Robert Debré intéressant 28 cas admis pour lyse tumorale [29], le SLT biologique est survenu chez 17 patients soit 61% des cas (dont 4 cas de lymphome de Burkitt, et 7 cas de leucémie aiguë), contre 39% des cas qui ont présenté un SLT clinique (dont 3 cas de lymphome de Burkitt, et 5 cas de leucémie aiguë).

De même, dans l'étude de I. Guichard dans l'hôpital Saint-Louis en France [30], parmi les 63 patients évalués, 56% des patients ont présenté un SLT biologique (dont 21 cas de lymphome de Burkitt, et 9 cas de leucémie aiguë), le taux de SLT clinique est de 44% (dont 9 cas de lymphome de Burkitt, et 19 cas de leucémie aiguë).

Dans notre série, nos résultats sont proches à ceux de la littérature. Parmi les 36 cas évalués, tous les patients ont présenté un SLT biologique, (dont 10 cas de lymphome de Burkitt, et 7 cas de LAL), et 30 patients ont présenté un SLT clinique soit 83% des cas (Tableau 6).

Le SLT se rencontre dans de nombreuses hémopathies malignes mais avec une incidence différente selon les entités (Tableau 7). Les LAL et LNH de haut grade de malignité (essentiellement les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques) sont certainement les hémopathies où le risque de SLT est le plus élevé. Le SLT n'est observé que dans de rares cas de tumeurs solides [31].

Tableau 6 : Fréquence du SLT biologique et du SLT clinique dans les différentes séries d'études.

	Etude de C. Guilhem [29]	Etude de I. Guichard [30]	Notre étude
Nombre de cas évalués	-	621	150
Nombre de cas de SLT	28	63	36
SLT biologique	17	35	36
SLT clinique	11	28	30

Tableau 7 : Fréquence de survenue du SLT en fonction du type d'hémopathies malignes [32-33].

<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome de Burkitt • Lymphome lymphoblastique • LAL de type T • Autres leucémies aiguës 	Cas fréquents
<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome de faible grade de malignité traité par chimiothérapie, radiothérapie ou stéroïdes 	Cas reconnus
<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome de faible grade de malignité traité par interféron 	Quelques cas rapportés

- LAL et lymphome de Burkitt : Les résultats des études cliniques ayant évalué la fréquence des complications métaboliques et le risque de dialyse chez les patients atteints d'un lymphome de Burkitt ou de LAL3 diffèrent entre les pays anglo-saxons d'une part et la France d'autre part [34]. Selon les séries pédiatriques anglo-saxonnes, le risque d'IRA liée au SLT en début de traitement de ces lymphomes est de 15 à 40%, avec jusqu'à 25% des enfants nécessitant des manœuvres d'EER [20]. Ces chiffres sont très supérieurs à ceux qui sont rapportés en France, où l'utilisation de l'urate oxydase en clinique depuis plus de 20 ans, associée à une tradition fortement ancrée de prévention systématique du SLT, aboutit à des incidences de dialyse liées à un SLT inférieures à 3% [35]. Ainsi, l'expérience du United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) montre que sur 63 patients traités pour lymphome de Burkitt ou LAL 3, dix (16%) ont nécessité une dialyse en début de traitement (Tableau 8). L'expérience du Pediatric Oncologic Group (POG), rapportée sur 123 patients atteints d'un lymphome de Burkitt de stade IV ou d'une LAL3, montre elle aussi qu'une EER a été nécessaire en début de traitement chimiothérapique chez 23% des enfants du fait d'un SLT (Tableau 8). Les résultats rapportés par le St Jude Children's Research Hospital sont identiques avec là aussi un recours à la dialyse dans 25% des cas (Tableau 8). Cette dernière étude rapporte aussi que le taux de rémission complète en fin d'induction tend à être inférieur chez les patients dialysés (Tableau 9). Récemment, une analyse rétrospective allemande rapporte que sur 1192 enfants présentant un LNH, 63 patients (5%) ont développé une insuffisance rénale et/ou d'un SLT avant ou pendant le traitement initial. Notons que sur ces 63 patients, 62 présentaient un lymphome de Burkitt ou une LAL3. Vingt-cinq sur 63 (40%) patients ont dû être dialysés (tableau 9).

Dans notre série, sur les 36 patients suivis pour pathologie maligne et ayant développé un SLT durant la période d'étude, un recours à l'hémodialyse était nécessaire chez 3 patients, soit 8,3% des cas (Tableau 8). Ainsi le taux de rémission complète chez les patients dialysés ne dépasse pas 30%, tandis qu'il est de l'ordre de 70% chez les patients non dialysés (Tableau 9).

Tableau 8 : Nombre de patients traités pour un lymphome de Burkitt et dialysés en début de traitement chimiothérapique dans les études anglaises et américaines [33, 34, 36].

	UKCCSG	POG	St Jude	Notre étude
Patients	63	123	40	36
Patients dialysés	16% (10)	23% (28)	25% (10)	8,3% (3)

Tableau 9 : Taux de rémission complète obtenue dans l'expérience américaine du St Jude Children's Research Hospital [33].

	St Jude		Notre étude	
	Dialysés	Non dialysés	Dialysés	Non dialysés
Patients	10	30	3	33
Décès à l'induction	10%	0%	67%	30%
Rémission complète	40%	63%	33%	70%

- Autres hémopathies malignes : Dans les LAL autres que les LAL 3, les leucémies aiguës myéloblastiques(LAM) et les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), il n'y a pas eu d'études récentes évaluant l'incidence et les éventuelles complications liées au SLT. Les facteurs de risques de SLT identifiés dans les études étant essentiellement l'existence d'une insuffisance rénale antérieure au traitement, ainsi qu'un taux élevé des LDH sériques. Le risque pour les leucémies aiguës est réel et le SLT est classiquement prévenu lors du traitement d'induction de ces hémopathies.
- Tumeurs solides : Dans les cas des tumeurs solides, les SLT représentent un évènement rare et incompris, survenant dans de nombreux types de tumeurs avec des traitements très variables. Une analyse de la littérature a rapporté, en 1997, 25 cas de tumeurs solides ayant développé un SLT. Les facteurs de risques identifiés dans cette population de patients étaient une insuffisance rénale antérieure au traitement, un taux sérique élevé de LDH et une hyperuricémie avant traitement [31].

Pour les populations étudiées, les hémopathies malignes rencontrées dans le SLT sont représentées principalement par le lymphome de Burkitt dans 25% des cas, les LAL dans (43%) et 32% des cas sont tumeurs solides selon l'étude de C. Guilhem, dans l'étude de I. Guichard le taux des LNH est de 48%, 44% des cas sont des Leucémies aigue et 8% d'autres néoplasies.

Dans notre étude, la pathologie sous-jacente est représentée par les hémopathies malignes dans 58% des cas et les tumeurs solides dans 42% des cas, 38% des cas sont des LNH dont le lymphome de Burkitt représente 27% des cas et 19% des cas sont des LAL (Tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des cas de SLT selon la pathologie sous-jacente dans les différentes séries d'études.

	Etude de C. Guilhem [29]	Etude de I. Guichard [30]	Notre étude
LNH	25%	48%	38%
Leucémies aiguës	43%	44%	19%
Tumeurs solides	32%	8%	42%

Il existe une prédominance masculine ou le sexe ratio est de 1,3 dans la population pédiatrique, pour les adultes le sexe ratio est de 3,5. Dans notre étude, on note une légère prédominance masculine dans le SLT avec un sex-ratio M/F de 1,1.

V. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE :

1. Facteurs intervenants :

Le SLT est issu de la conjonction de facteurs dépendants de la tumeur elle-même, de l'hôte et du traitement prescrit (Figure 14). C'est sur cette dernière composante que l'on peut intervenir pour prévenir la survenue du SLT. Les conséquences sont une insuffisance rénale et/ou des troubles du rythme cardiaque [37].

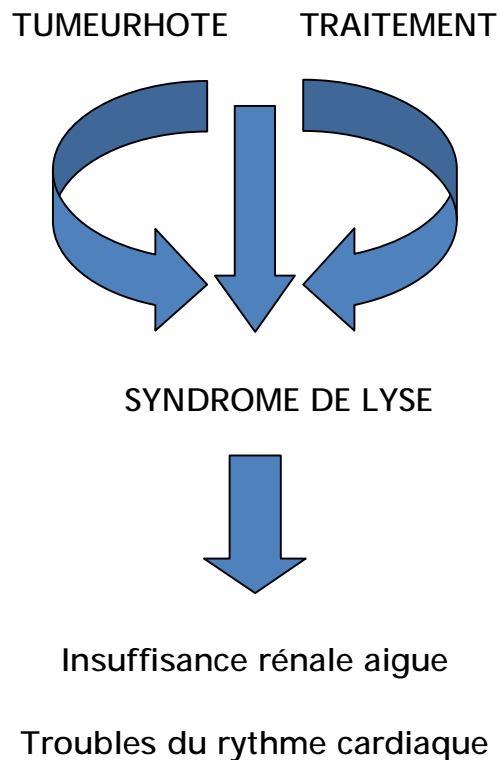


Figure 14 : Schéma résumant les facteurs intervenant dans le SLT.

1.1. La tumeur :

Trois éléments sont associés au risque de survenu d'un SLT : la taille de la tumeur, son index de prolifération et sa sensibilité à la chimiothérapie. Le risque du SLT est augmenté avec les tumeurs de grande taille. Ainsi, une tumeur lymphomateuse de plus de 10 cm est considérée comme à risque élevé. Un autre marqueur de la masse tumorale est le taux de LDH, même si sa mesure est peu spécifique au cours des pathologies malignes, un taux élevé est considéré comme un facteur de risque important. Certains ont classé le risque du SLT en fonction du taux des LDH : un taux inférieur à deux fois la normale est considéré comme à faible probabilité du SLT, à l'inverse un taux supérieur à cinq fois la normale est considéré à risque élevé. Au cours des leucémies aiguës, une hyperleucocytose est considérée comme un facteur de risque du SLT. Si la plupart des auteurs reconnaissent une hyperleucocytose comme facteur de risque, sa définition est variable, probablement du fait que les séries pédiatriques et adultes ne sont pas différenciées. En pédiatrie, un taux de leucocytes supérieur à 50.000 éléments/mm³ est un facteur de risque majeur.

Un autre facteur de risque du SLT est le temps de doublement tumoral. Une hyperleucocytose qui double en 24 à 48 heures témoigne d'une tumeur rapidement évolutive. Son identification est plus difficile au cours des lymphomes ou des tumeurs solides. Une augmentation significative de la masse tumorale à deux examens radiologiques successifs, à une semaine d'intervalle ou l'apparition de manifestations de mauvaise tolérance clinique (péricardite, syndrome cave supérieur...) sont fortement évocatrices.

Le troisième facteur qui influence la survenue d'un SLT est la sensibilité de la tumeur à son traitement. C'est probablement un facteur essentiel, comme le montre les modèles animaux. Un SLT est observé chez les souris greffées avec des cellules de lymphome de Burkitt, uniquement lorsque la tumeur est sensible à la chimiothérapie. Chez l'homme, les données sont moins concluantes, c'est pourquoi il faut toujours redouter l'apparition d'un SLT au cours d'une pathologie tumorale et en assurer sa prévention.

1.2. L'hôte :

Les facteurs dépendant de l'hôte et favorisant la survenue d'un SLT sont ceux intervenant sur l'élimination des ions et de l'acide urique. En pratique, il s'agit d'une insuffisance rénale. En dehors d'une atteinte préexistante, cette dysfonction d'organe peut s'observer dans trois circonstances : une déshydratation, une toxicité médicamenteuse ou une infiltration tumorale.

La déshydratation peut avoir de nombreuses étiologies : des troubles digestifs d'origine multifactorielle (atteinte spécifique, troubles métaboliques, chimiothérapie), un sepsis associé qui induit une perte hydrique ou un syndrome fébrile d'origine multiple pouvant évoluer depuis plusieurs semaines. La toxicité rénale est le plus souvent liée à l'administration d'une chimiothérapie. La molécule la plus néphrotoxique est probablement le méthotrexate, qui peut entraîner une IRA lorsqu'il est administré à fortes doses. À l'inverse, le méthotrexate ayant une élimination rénale nécessite un suivi thérapeutique strict en cas d'insuffisance rénale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) prescrits en cas de douleurs rebelles ou les produits de contraste iodés, administrés souvent sans contrôle de la fonction rénal, sont fréquemment incriminés.

L'infiltration rénale par la tumeur est fréquente dans les lymphomes de Burkitt, où elle peut atteindre 15% du volume de la glande. Son diagnostic repose sur l'imagerie qui objective des gros reins avec perte du rapport corticomédullaire. Des cellules tumorales peuvent parfois être identifiées dans le sédiment urinaire. Enfin, l'infiltration tumorale peut se révéler sous la forme d'une compression urétérale en rapport avec des adénopathies.

Le rôle d'une insuffisance rénale dans la survenue du SLT est bien objectivé par l'étude rétrospective du Cohen et al [20]. L'élévation de la phosphorémie, de la kaliémie et de l'uricémie, et la diminution de la calcémie sont plus importantes chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale à l'entrée à l'hôpital par rapport à une population qui n'en présente pas.

1.3. Le traitement :

Un SLT est observé essentiellement après l'initiation d'une chimiothérapie, même s'il peut parfois la précéder. Sa fréquence est importante lors des chimiothérapies aplasiantes essentiellement lorsqu'elles sont cycles-dépendantes. Dans cette catégorie, on retrouve les anthracyclines sans qu'aucune ne soit particulièrement plus toxique qu'une autre, le méthotrexate, l'etoposide (VP16), le cisplatine et les inhibiteurs des topo-isomérases. L'incidence élevée du SLT dans cette situation s'explique par la rapidité de progression de la tumeur nécessitant un traitement agressif.

La corticothérapie utilisée dans la prise en charge des tumeurs lymphoïdes est souvent responsable d'un SLT quelque soit sa voie d'administration ou sa posologie. D'autres thérapeutiques sont également impliquées dans la genèse du SLT: la radiothérapie lors des irradiations corporelles totales chez les patients qui ne sont pas en rémission complète de leur maladie ou lors des irradiations spléniques au

cours des syndromes myéloprolifératifs de type SMG myéloïde, l'interféron lors des lymphomes folliculaires, l'interleukine-2 dans l'immunothérapie des tumeurs solides ou des leucémies ou l'imatinib (Glivec®) lors de l'initiation du traitement des LMC.

Dans les autres pathologies, c'est la sensibilité ou non à la chimiothérapie qui est le facteur essentiel de survenue du SLT. Malheureusement, celle-ci est généralement peu prévisible [28].

2. Mécanismes physiopathologiques du SLT :

Le SLT trouve son origine dans la destruction massive de cellules, destruction qui suit habituellement l'instauration d'une chimiothérapie. La libération du contenu des cellules aboutit au tableau biologique du SLT, composé d'une hyperkaliémie, d'une hyperphosphorémie, d'une hypocalcémie et d'une hyperuricémie (Figure 15).

L'hyperkaliémie apparaît généralement 6 à 72 heures après le début de la chimiothérapie. Cette apparition précoce est liée à la libération d'une grande quantité de potassium cellulaire dans le liquide extracellulaire. Elle est exacerbée par une IRA ou chronique ou par une acidose métabolique associée. Elle est responsable d'un tableau neuromusculaire fait de faiblesse musculaire, de paresthésies et de crampes, auxquelles peuvent s'associer des nausées, des vomissements et une diarrhée. Les signes électrocardiographiques sont un aplatissement des ondes P, un élargissement du complexe QRS et des ondes T pointues. Le risque majeur est la survenue de troubles du rythme cardiaque, dont le plus dangereux est l'arythmie ventriculaire.

L'hyperphosphorémie est secondaire à la richesse du cytoplasme des cellules tumorales en phosphore nécessaire à leur prolifération et leur métabolisme. Elle fait également suite à la fragmentation de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

consécutives à l'administration d'une chimiothérapie, aboutissant à la mort cellulaire et à la libération de matériel nucléaire riche en phosphore. L'hyperphosphorémie apparaît lorsque la capacité d'excrétion rénale du phosphore est dépassée, ce qui est très souvent le cas. Fréquemment asymptomatique en elle-même, l'hyperphosphorémie expose au risque de précipitation de cristaux de phosphate de calcium dans différents tissus, en particulier dans le rein, provoquant une néphrocalcinose. La conséquence métabolique secondaire de l'hyperphosphorémie est une hypocalcémie. L'hypocalcémie peut être symptomatique, se manifestant par des crampes, un syndrome tétanique, voire des troubles du rythme cardiaque ou des convulsions. Elle est fréquente lorsqu'il existe une hyperphosphorémie et ne doit être corrigée qu'en cas d'expression clinique.

L'hyperuricémie est la conséquence de la libération de nucléotides des noyaux cellulaires des cellules tumorales. La voie du métabolisme des purines aboutit à la formation d'hypoxanthine, puis de xanthine et enfin d'acide urique grâce à des réactions métaboliques catalysées par l'enzyme xanthine oxydase. L'insuffisance rénale est la conséquence organique majeure du SLT. Son origine est multifactorielle, les principales causes sont : une diminution du volume extracellulaire, la précipitation d'acide urique dans les structures tubulaires (formation de cristaux intratubulaires), la précipitation de phosphate de calcium (à l'origine d'une néphrocalcinose), l'éventuelle sténose urétérale d'origine tumorale, l'infiltration du parenchyme rénal par la tumeur (notamment avec les lymphomes) et enfin des facteurs de néphrotoxicité médicamenteuse liée à la chimiothérapie, à l'administration d'AINS pour traiter la douleur ou aux produits de contraste iodés utilisés pour suivre les patients [38].

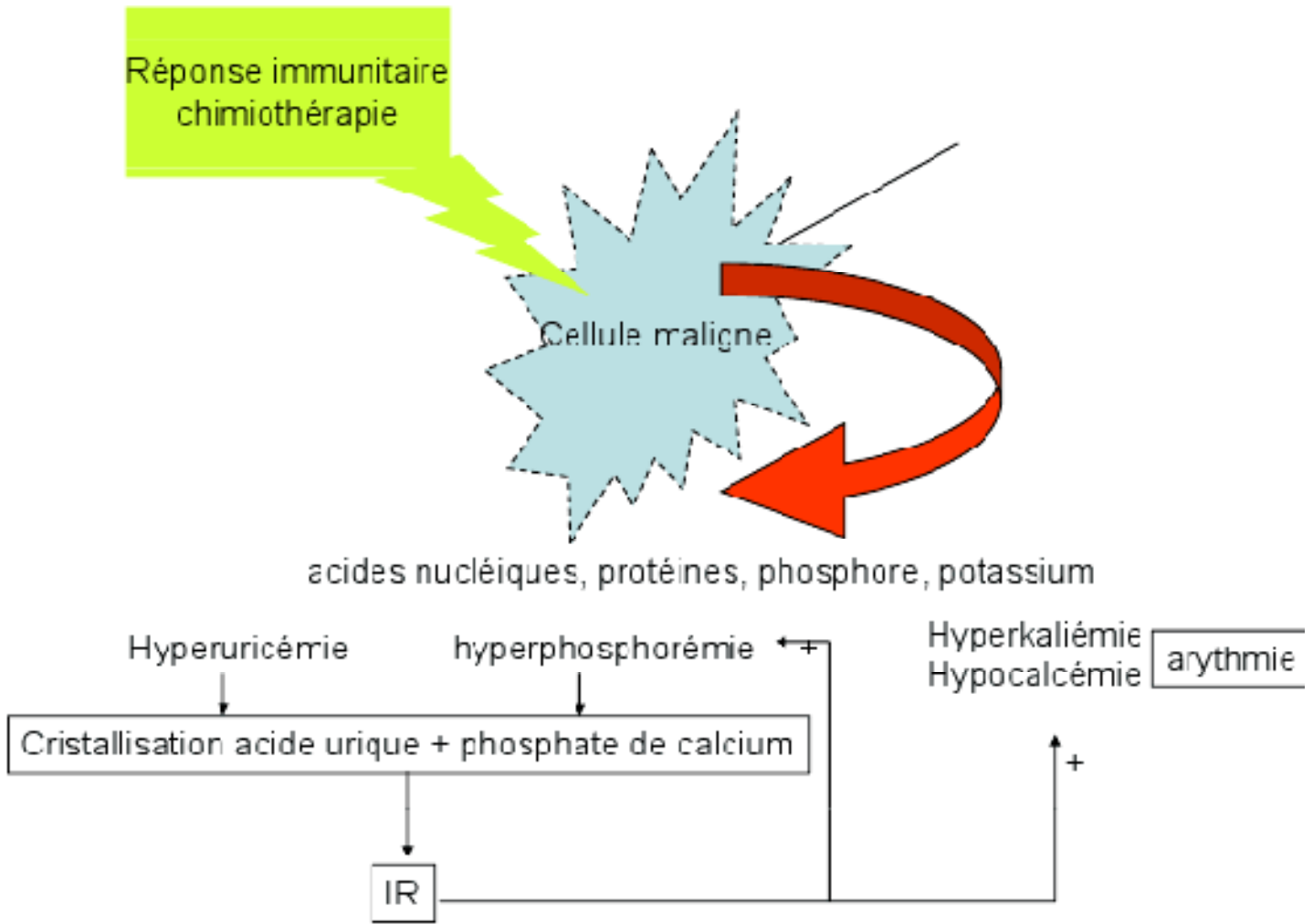


Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques du SLT.

VI. CIRCONSTANCES DE SURVENUE :

Le SLT est fréquent au cours des pathologies cancéreuses très sensibles à la chimiothérapie cytotoxique et caractérisées par des cellules dont la croissance est très rapide. Le risque est donc important lors des LNH de type B et T de haut grade de malignité [17, 20, 27], des LAL de type T et B [34,39]. LeSLT peut aussi se produire lors des LAM [40,41]. Plus rarement, il complique la prise en charge des tumeurs solides : neuroblastome [42], hépatoblastome [43], tératome sacrococcigien, RMS [44], cancer du sein et du poumon à petites cellules [45], et médulloblastome [46].

Le SLT peut se produire dans deux situations différentes : de façon spontanée, tout particulièrement dans le cas des lymphomes de Burkitt [47], ou après un traitement par chimiothérapie injectable mais aussi orale [39], après radiothérapie [48,49], hormonothérapie [50], immunothérapie [51-53] ou encore après des traitements ciblés par le rituximab (MABTHERA®) ou l'imatinib (GLIVEC®) [21,54]. Des cas particuliers de SLT ont été décrits lors du traitement palliatif,ou encore lors de greffe de moelle osseuse [55,56]. Le SLT induit par le traitement anticancéreux apparait classiquement dans les 24 à 48 h et jusqu'à cinq jours suivant la mise en route du traitement. Trois facteurs principaux prédisposent au risque de SLT :

- Une masse tumorale élevée ou/et une hyperleucocytose au diagnostic(≥ 50 G/L)[57],
- Un taux élevé des LDH avant le début du traitement (≥ 2 fois la normale),
- Des anomalies préexistantes de la fonction rénale [8,20].

L'altération de la fonction rénale peut être directement liée à la pathologie tumorale avec une infiltration lymphomateuse ou leucémique [15,58-61], une uropathie obstructive par compression ou infiltration tumorale [58,62].Cependant,

cette anomalie de la fonction rénale peut aussi avoir une étiologie indépendante du statut tumoral lors d'une hypovolémie, ou d'une toxicité médicamenteuse par exemple [26].

VII. FACTEURS DE RISQUE DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE:

Les facteurs de risque du SLT peuvent être classés selon les caractéristiques du cancer, les particularités du patient ou les modalités de sa prise en charge (Tableau 11). En ce qui concerne la masse cancéreuse, plus elle est importante, plus le nombre de cellules qui vont être détruite est élevé, et plus le risque du SLT est grand. Une masse tumorale volumineuse est reflétée par de nombreux critères comme le caractère hyperleucocytaire des leucémies aiguës (globules blancs $> 100.10^3 /\text{mm}^3$) [63], par un stade tumoral élevé pour les lymphomes, ou encore par la présence d'un envahissement massif de certains organes (hépato-splénomégalie, atteinte de la moelle osseuse) [64]. Une infiltration rénale ou une uropathie obstructive, en plus d'être le témoin d'une grosse masse tumorale, est un facteur prédisposant à la survenue d'une IRA. Les tumeurs qui ont le potentiel le plus élevé de lyse cellulaire sont celles ayant un taux de prolifération cellulaire élevé. Ce dernier est représenté biologiquement par le taux de LDH qui constitue un facteur reconnu de SLT, bien que le seuil soit variable selon les données de la littérature (LDH $> 1500 \text{ UI/l}$, LDH $> 500 \text{ UI/l}$, LDH > 2 fois la normale ou LDH > 4 fois la normale [65]). De même, la chimiosensibilité d'une tumeur est liée à son potentiel de lyse, et certains types tumoraux sont reconnus comme étant plus à risque de SLT [66], principalement les lymphomes type Burkitt ou lymphoblastiques et les leucémies aiguës (Tableau 12).

Concernant les caractéristiques initiales du patient, tout facteur prédisposant à une IRA ou à la formation de cristaux d'urate ou phosphocalciques est un facteur de risque de SLT. Une néphropathie préexistante, une déshydratation, une oligurie

[34], une hypotension artérielle, ou encore une exposition à des néphrotoxiques (vancomycine et produit de contraste radiologique) entrent dans ce cadre [67].

Enfin, concernant les mesures thérapeutiques, une hydratation inadéquate ou des apports exogènes en potassium, en phosphore et en calcium augmentent le risque du SLT. De même, plus le temps d'exposition à l'hyperuricémie est grand, plus le risque de cristallisation l'est aussi : tout délai à la mise en route d'un traitement hypo-uricémiant constitue donc un facteur de risque du SLT [64]. Les thérapies ciblées, tel que l'anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab®) utilisé dans l'induction de certains LNH-B [51], peuvent aussi être considérées comme un facteur de risque de SLT. De même, l'intensité du traitement anticancéreux initial constitue un facteur de risque.

Pour les populations étudiées, le taux moyen de LDH à l'admission est de 3034 UI/l dans l'étude de C. Guilhem, ainsi il est de l'ordre de 3110 UI/l dans l'étude de I. Guichard. Tous les patients de notre étude ont un taux élevé des LDH, sa valeur a varié entre 372 et 12340 UI/l. Les mesures préventives ont été instaurées chez tous les patients par l'administration précoce de l'hyperhydratation alcaline et l'hypouricémiant si hyperuricémie associée.

Tableau 11 : Facteurs de risque du SLT [64].

Catégorie de facteur de risque	Facteurs de risque	Commentaires
Masse tumorale	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur volumineuse ou métastase étendue. - Organes infiltrés par les cellules cancéreuses. - Atteinte de la moelle osseuse. - Infiltration rénale ou obstruction des voies excrétrices. 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus la masse tumorale ou le nombre de cellules détruites par le traitement sont grands, plus il y a un risque de SLT clinique. - HMG, SMG et néphromégalie représentent généralement la conséquence d'une infiltration tumorale dans ces organes, et donc une charge tumorale supérieure à celle des patients sans ces constatations. - Les adultes en bonne santé ont 1,4kg de moelle osseuse. Dans une moelle qui a été remplacée par des cellules leucémiques, la masse du cancer est supérieure à 1kg. Ce qui reflète une masse tumorale importante. - Les cancers qui infiltrent le rein ou obstruent le flux urinaire prédisposent à la néphropathie ou à d'autres complications comme le SLT.
Potentiel de lyse cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> - Taux élevé de prolifération des cellules cancéreuses. - Sensibilité des cellules cancéreuses au traitement. - Intensité du traitement anticancéreux initial. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le taux des LDH est un substitut de la prolifération tumorale. Plus le taux est élevé, plus le risque du SLT est grand. - Les cancers qui sont de nature plus sensibles au traitement ont un taux plus élevé de lyse cellulaire et un risque plus élevé de SLT par rapport aux autres cancers. - Plus l'intensité du traitement initial est élevé, plus le taux de lyse des cellules cancéreuses et le risque du SLT est grand.

<p>Caractéristiques de l'état du patient</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Néphropathie avant le diagnostic du cancer. - Déshydratation ou hypovolémie. - Acidité urinaire. - Hypotension - Exposition à des néphrotoxines. 	<ul style="list-style-type: none"> - Un patient présentant une néphropathie hypertensive préexistante, le diabète, la goutte ou d'autres causes a un grand risque d'IRA et de SLT. - La déshydratation diminue la vitesse d'écoulement urinaire à travers les tubules rénaux et augmente le niveau des solutés (par exemple: le phosphore et l'acide urique) qui peuvent se cristalliser et provoquer une néphropathie. - L'acide urique a une faible solubilité dans l'urine acide et se cristallise donc plus rapidement. Un patient qui présente une acidité urinaire ou une hyperuricémie, a généralement déjà des cristaux d'acide urique ou microcristaux dans les tubules rénaux. - L'hypotension diminue le débit urinaire et augmente le niveau des solutés qui peuvent se cristalliser. L'hypotension peut également causer indépendamment une IRA. - Vancomycine, aminoglycosides, produits de contraste radiologiques, et d'autres néphrotoxines augmentent le risque d'IRA et de lyse des cellules cancéreuses.
<p>Les thérapies de soutien</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hydratation insuffisante - Potassium exogène. - Phosphore exogène. - Elimination retardée de l'acide urique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Un bolus initial de soluté salin isotonique jusqu'à ce que le patient soit euvoémique suivie d'une perfusion intraveineuse appropriés à deux fois le taux de maintenance, ce qui augmente la vitesse d'écoulement urinaire à travers les tubules rénaux, diminue le niveau des solutés qui peuvent se cristalliser et causer l'IRA, et diminue le temps que ces solutés restent dans les tubules de sorte que même s'il y a formation de microcristaux, ils ne vont pas avoir le temps pour se regrouper en cristaux cliniquement importants avant d'être enlevé par le haut débit urinaire. - Sauf si le patient a une hypokaliémie sévère ou une arythmie cardiaque, le potassium ne doit pas être rajouté dans la perfusion intraveineuse (pris à partir de l'alimentation ou des médicaments), il doit être minimisé jusqu'à ce que la période à risque pour le SLT passe. - Restriction du phosphore alimentaire et l'ajout d'un chélateur de phosphore pour réduire la charge du phosphore exogène, de sorte que les reins vont excréter seulement la charge endogène de phosphore libéré par la lyse des cellules cancéreuses. - L'allopurinol empêche la formation de nouveau acide urique en inhibant la xanthine oxydase, et prévient la conversion de xanthine en acide urique, il ne supprime pas l'acide urique existant et n'augmente pas l'excrétion urinaire de xanthine, qui peut se cristalliser et provoquer une néphropathie. La Rasburicase est une enzyme qui élimine rapidement l'acide urique par conversion en allantoiné, qui est très soluble et facilement excrété dans l'urine. Plus le taux d'acide urique est élevé, plus il y a risque de formation de cristaux et d'IRA.

Tableau 12 :Risque de survenue de SLT selon type de cancer [26].

Haut risque	Risque intermédiaire ou faible	Cas rapportés
<ul style="list-style-type: none"> . LNH de haut grade. . LAL et LAM. 	<p>Risque intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> . Myélome. . LNH de bas grade. .Carcinome pulmonaire à petites cellules. <p>Risque faible</p> <ul style="list-style-type: none"> . Médulloblastome. .Séminome métastatique .Carcinome mammaire ou gastrique. 	<ul style="list-style-type: none"> . RMS. . Carcinome vulvaire. . Carcinome ovarien. . Thymome. . Sarcome des tissus mous. . Mélanome. . Tumeur prostatique. . Hépatoblastome. . Hépatocarcinome. .Carcinome colique. . Phéochromocytome.

VIII. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DE LYSE TUMORALE :

Le SLT a été décrit pour la première fois en 1929; cependant, malgré des tentatives de standardisation des critères diagnostiques [68], aucun consensus n'existait jusqu'à récemment [4]. Afin de différencier une lyse tumorale simple, une lyse tumorale à haut risque de complications et une lyse tumorale grave, certaines définitions ont été affinées avec le temps. Ainsi, actuellement, on différencie un SLT biologique et un SLT clinique [27], ce qui permet de distinguer les patients chez qui le traitement préventif va permettre un contrôle des manifestations du SLT, des patients chez qui le SLT n'est pas contrôlé avec des perturbations métaboliques croissantes. Le diagnostic d'un SLT biologique repose sur la mesure du taux sérique des électrolytes : potassium, phosphore, calcium ou acide urique qui doit être supérieure à la normale (ou inférieure dans le cas du calcium). Quant au diagnostic clinique, il nécessite la présence du SLT biologique ainsi la présence d'au moins un des critères suivants : insuffisance rénale, arythmie cardiaque ou mort subite et convulsions[69].

Le tableau suivant donne les différentes valeurs usuelles des concentrations plasmatiques en électrolytes chez l'adulte et l'enfant (Tableau 13).

Tableau 13 : Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques en électrolytes [26].

Electrolyte	Valeur usuelle
Kaliémie	3,5-4,9 mmol/l
Uricémie	Homme : 210-420 $\mu\text{mol/l}$ Enfant : 120-300 $\mu\text{mol/l}$ Femme : 150-360 $\mu\text{mol/l}$ $\mu\text{mol} \times 0,168 = \text{mg}$
Phosphorémie	Adulte : 0,8-1,45 mmol/l Enfant : 1,28-1,98 mmol/l $\text{mmol} \times 31 = \text{mg}$
Calcémie	2,25-2,60 mmol/l $\text{mmol} \times 40 = \text{mg}$
Créatininémie	Homme : 60-120 $\mu\text{mol/l}$ Enfant : 20-90 $\mu\text{mol/l}$ Femme : 45-100 $\mu\text{mol/l}$ $\mu\text{mol} \times 0,113 = \text{mg}$

1. Premières classifications du SLT :

Si une définition très large du SLT est acceptée, aucune classification clinico-biologique n'a été utilisée de façon uniforme dans les différentes études. Les premières classifications remontent à 1993, Hande-Garrow a proposé une classification qui définit le SLT par la présence des critères suivants :

- Seuils à 25% au dessus de la limite supérieure de la normale (Phosphore, K^+ ou acide urique) ou au dessous (Ca^{2+}),
- Au moins 2 valeurs modifiées,
- Dans les 4 jours suivant la chimiothérapie [27].

2. Définition de Cairo et Bishop :

Depuis 2004, la définition retenue du SLT est celle de Cairo et Bishop [68]. Elle a permis, par sa définition claire et consensuelle, d'améliorer l'homogénéité des groupes étudiés dans la littérature et donc de mieux les comparer. Elle souligne de plus la rapidité évolutive potentielle du SLT en introduisant la notion que 25% d'augmentation d'une donnée biologique sélectionnée représente un critère diagnostique à part entière (Tableau 14,15). Ainsi, le SLT biologique est défini par l'association d'au moins deux des troubles suivants :

- Uricémie ≥ 476 mmol/l ou augmentée de 25% par rapport à la valeur de base du malade.
- Kaliémie ≥ 6 mmol/l ou augmentée de 25% par rapport à la valeur de base du malade.
- Phosphorémie $\geq 2,1$ mmol/l (chez l'enfant) et $\geq 1,45$ mmol/l (chez l'adulte) ou augmentée de 25% par rapport à la valeur de base du malade.
- Calcémie = 1,75 mmol/l ou diminuée de 25% par rapport à la valeur de base du malade.

Le SLT clinique est défini par un SLT biologique associé à au moins un des critères suivants :

- Créatininémie supérieure ou égale à 1,5 fois la limite supérieure de la normale selon l'âge et le sexe,
- Arythmie cardiaque ou mort subite,
- Convulsions.

La classification de Cairo et Bishop a été utilisée pour classer les malades de notre série, ainsi :

- Tous les patients de notre étude ont un SLT biologique : on a noté une hyperuricémie dans 30 cas, une IRA dans 25 cas, une hypocalcémie dans 10 cas, une hyperkaliémie dans 8 cas, et une hyperphosphorémie dans 3 cas.
- 30 cas ont un SLT clinique et biologique :IRA dans 25 cas, crises convulsives dans 3 cas, et troubles du rythme cardiaque dans 2 cas.

Les patients de notre étude avaient 2 critères dans 6 cas, 3 critères dans 18 cas, 4 critères dans 8 cas et 5 critères dans 4 cas.

Tableau 14 : SLT biologique selon la classification de Cairo et Bishop [68].

SLT biologique si 2 critères biologiques ou plus sont présents parmi les suivants (Dans les 3 jours précédents ou les 7 jours suivant l'initiation de la chimiothérapie)	
Uricémie	<ul style="list-style-type: none"> • > 476 $\mu\text{mol/l}$ ou • + 25% des chiffres de bases
Kaliémie	<ul style="list-style-type: none"> • > 6 mmol /l ou • + 25% des chiffres de bases
Phosphorémie	<ul style="list-style-type: none"> • > 2,1 mmol/l (enfants) • > 1,45 mmol/l (adultes)
Calcémie	<ul style="list-style-type: none"> • < 1,75 mmol/l ou • - 25% des chiffres de bases

Tableau 15 : SLT clinique selon la classification de Cairo et Bishop adaptée à une population pédiatrique [68].

SLT clinique (association d'un SLT biologique + au moins 1 critère sous jacent)	
Manifestation rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale définie comme : <ul style="list-style-type: none"> ○ Créatininémie > 1,5×N et/ou ○ Diurèse < 0,5 ml/kg/h sur 6h
Manifestation cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble du rythme ou • Mort subite
Manifestation neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Crises convulsives

* : Si la normale de la créatininémie n'est pas spécifiée, une insuffisance rénale sera définie par la présence d'une créatininémie > 61,6 $\mu\text{mol/l}$ (< 12 ans) ; > 88 $\mu\text{mol/l}$ (12 ans-16 ans) ; > 105,6 $\mu\text{mol/l}$ (filles > 16 ans) et > 114,4 $\mu\text{mol/l}$ (garçons > 16 ans).

A partir de ces définitions, une classification avec 6 niveaux de gravité a été proposée, de grade 0 à grade 5 (Tableau 16).

- Grade 0 : pas de SLT biologique, le taux de créatinine est $<1,5$ la limite normale supérieure (LNS), pas de manifestations cliniques cardiaques ou neurologiques.
- Grade 1 : présence du SLT biologique avec un taux de créatinine = $1,5$ la LNS, pas de crises convulsives et l'arythmie cardiaque ne nécessite pas d'intervention médicale.
- Grade 2 : présence du SLT biologique avec un taux de créatinine $>1,5$ à 3 la LNS, l'arythmie cardiaque nécessite une intervention médicale mais non urgente, et les manifestations neurologiques sont à type de convulsions brèves généralisées bien contrôlées par les antiépileptiques.
- Grade 3 : SLT biologique avec créatininémie >3 à 6 la LNS, l'arythmie cardiaque est symptomatique et non contrôlée par les médicaments ou le défibrillateur, l'aggravation des manifestations neurologiques par l'apparition de convulsions avec altération de la conscience, qui ne sont pas contrôlées par les antiépileptiques et qui se généralisent malgré l'intervention médicale.
- Grade 4 : SLT biologique avec créatininémie > 6 la LNS, aggravation de l'arythmie cardiaque et mise en jeu du pronostic vital, les convulsions vont être intenses et difficiles à contrôler.
- Grade 5 : état de mort apparente [26].

Tableau 16 : Classification du SLT selon Cairo et Bishop [68].

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
SLT biologique	-	+	+	+	+	+
créatininémie	< 1,5 LNS	1,5 LNS	>1,5 à 3 LNS	> 3 à 6 LNS	> 6 LNS	Décès
Arythmie cardiaque	-	Pas d'intervention médicale nécessaire	Intervention médicale nécessaire mais non urgente	Symptomatique et non contrôlée médicalement ou techniquement (défibrillateur)	Mise en jeu du pronostic vital (par exemple arythmie associée à une syncope, état de choc, hypotension, insuffisance cardiaque congestive)	Décès
convulsions	-	-	Brève convulsion généralisée ; convulsion bien contrôlée par les anti-épileptiques	Convulsion avec altération de la conscience ; mauvais contrôle des convulsions par les anti-épileptiques ; convulsions généralisées malgré intervention médicale	Convulsion de tout type, prolongée, répétée ou difficile à contrôler (par exemple état de mal)	Décès

- : trouble non présent + : trouble présent LNS : limite normale supérieure

3. Définition de Howard :

La définition du SLT de Cairo et Bishop a récemment été remise en question, car elle reste peu spécifique de la population à haut risque de complications cliniques. En 2011, Howard et al ont proposé une nouvelle définition plus sélective, fondée uniquement sur la survenue d'anomalies métaboliques simultanées et non sur la variation de 25% de deux valeurs biologiques [64].

Tableau 17 : Définition biologique et clinique du SLT selon Howard*.

Anomalies Métaboliques	Critères de classification du SLT biologique	Critères de classification du SLT clinique
Hyperuricémie	Acide urique >8.0 mg/dl (475.8 µmol/l) chez l'adulte, ou au-dessus de la limite supérieure de la normale selon l'âge chez l'enfant.	
Hyperphosphorémie	Phosphore >4.5 mg/dl (1.5mmol/l) chez l'adulte ou >6.5 mg/dl (2.1 mmol/l) chez l'enfant.	
Hyperkaliémie	Potassium >6.0 mmol/l	Troubles du rythme cardiaque ou mort subite probablement ou certainement causés par une hyperkaliémie.
Hypocalcémie	Calcium corrigé <7.0 mg/dl (1.75 mmol/l) ou calcium ionisé <1.12mg /dl (0.3 mmol/l)**.	Troubles du rythme cardiaque, mort subite, irritabilité neuromusculaire (tétanie, paresthésie, contractions musculaires, spasme, signe de Trousseau, signe de Chvostek, laryngospasme ou bronchospasme), hypotension, ou une insuffisance cardiaque probablement ou certainement causée par une hypocalcémie.
IRA***		Augmentation du taux de la créatinine sérique à 0,3mg/dl(26,5mmol/l) (ou une seule valeur >1,5 fois la limite supérieure de la tranche d'âge normalement appropriée si aucune référence de mesure de la créatinine est disponible), ou la présence d'une oligurie définie comme une diurèse moyenne de <0,5 ml/kg/h pendant 6 heures.

*Dans le SLT biologique, deux anomalies métaboliques ou plus doivent être présentes au cours de la même 24 heures, dans les 3 jours avant le début du traitement ou jusqu'à 7 jours après. Le SLT clinique exige la présence d'un SLT biologique plus un taux de créatinine élevé, des convulsions, des troubles du rythme cardiaque, voire une mort subite.

**Le taux de calcium corrigé en mg/dl = calcémie mesurée en mg/dl + 0,8 × (4 – albumine en g/dl).

***L'IRA est définie comme une augmentation du taux de la créatinine d'au moins 0,3mg/dl (26,5µmol /l) ou une période d'oligurie d'une durée de 6heures ou plus. Par définition, si l'IRA est présente, le patient a un SLT clinique [70].

IX. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :

La lyse rapide, induite ou spontanée, des cellules cancéreuses engendre une libération massive des composants intracellulaires dans le secteur vasculaire et va rapidement dépasser les capacités d'épuration rénale. Il va s'ensuivre une augmentation plasmatique d'acide urique, de phosphore et de potassium ainsi qu'une diminution de la calcémie. L'ensemble de ces perturbations peut entraîner l'apparition d'une IRA et conduire à des manifestations cliniques menaçant le pronostic vital (convulsions, troubles du rythme cardiaque, mort subite).

1. Hyperkaliémie :

Le potassium est présent dans l'organisme de manière prédominante en intracellulaire, avec un gradient transmembranaire maintenu par la pompe énergie dépendante Na^+/K^+ ATPase. Un stress affectant le métabolisme de la cellule tumorale, comme par exemple la chimiothérapie [71], la radiothérapie, ou simplement une corticothérapie [72], en baissant la concentration d'adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire, va entraîner une libération massive du potassium dans le secteur intravasculaire. Ceci explique le pic plasmatique précoce du potassium, précédant la destruction complète des cellules tumorales [73]. L'hyperkaliémie va, bien entendu, être exacerbée par une diminution de l'excrétion rénale du potassium secondaire à une pathologie rénale préexistante ou une IRA ainsi que par une augmentation de son transport extracellulaire liée à une acidose [74].

Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie sont rares dans ce contexte et peu spécifiques : une faiblesse musculaire, des paresthésies, des crampes, des nausées, des vomissements, une diarrhée et une anorexie. Par ailleurs, il existe de fausses hyperkaliémies liées à la lyse cellulaire dans le tube de prélèvement [75], surtout dans les cas de leucémies aiguës très hyperleucocytaires

(>300.000GB/mm³). Par contre, l'existence de manifestations électrocardiographiques est souvent assez spécifique d'une vraie hyperkaliémie aiguë : élargissement du QRS, onde T pointue, voire arythmie cardiaque conduisant parfois à une mort subite. Ces complications cardiaques peuvent même être potentialisées par une hypocalcémie fréquemment associée.

2. Hyperphosphorémie et hypocalcémie :

Les cellules malignes ont une concentration intracellulaire de phosphores organiques et inorganiques jusqu'à quatre fois supérieure à celle des cellules non cancéreuses [76]. Le relargage massif de cet excès de phosphores peut rapidement dépasser la capacité du rein à les excréter, d'autant plus en cas de néphropathie à l'acide urique associée. Une fois le seuil de réabsorption rénal dépassé, l'excrétion de phosphore est principalement liée au taux de filtration glomérulaire. De manière concomitante, les corticoïdes (base du traitement d'induction d'une grande partie des hémopathies malignes) en inhibant l'excrétion tubulaire du phosphore, vont participer à l'augmentation rapide du phosphore circulant [8]. Cette hyperphosphorémie apparaît dans les 24 à 48 heures après le début de la chimiothérapie [74].

L'hypocalcémie est la conséquence directe de l'hyperphosphorémie. En effet, l'excès de phosphores libres dans la circulation va entraîner la formation de cristaux phosphocalciques dans les tissus mous (Figure 16), dont le système tubulaire rénal, entraînant une néphrocalcinose ou des lithiases rénales conduisant parfois à une IRA [75]. Les manifestations cliniques sont principalement liées à l'hypocalcémie (tétanie, crampes, convulsion, troubles du rythme cardiaque) témoignant souvent d'une atteinte rénale importante.

Une étude princeps a montré que le risque de précipitation est très élevé quand le produit phosphocalcique (PPC) sérique $\{Ca^{2+}(mmol/l) \times H_3PO_4(mmol/l)\}$ est supérieur à 4,6 $mmol^2/l^2$ [77]. Ce critère, servant très fréquemment de référence dans une grande partie de la littérature, est même considéré par certaines unités de réanimation adulte comme un facteur de risque majeur de survenue d'une IRA au cours d'un SLT, voire de mise en route d'une EER préventive [21]. Cependant, selon les données de la littérature, l'utilisation du PPC comme facteur d'orientation est critiquable. Ce PPC calculé est issu d'une étude physiologique ancienne, sur 22 patients adultes et en dehors de tout contexte du SLT, dont la méthodologie est contestable [77]. Il s'agit en effet d'une évaluation du PPC au-delà duquel une baisse significative de la calcémie est observée. Or, la présence d'une hypocalcémie, même avec PPC inférieur à 4,6 témoigne déjà d'un certain degré de précipitation et il semble peu probable que l'on puisse l'extrapoler à une cohorte pédiatrique. De plus, il n'existe aucune donnée permettant de faire une corrélation directe entre ce chiffre de 4,6 et le risque de survenue de néphropathie phosphocalcique [78]. Enfin, la précipitation de ces cristaux est plurifactorielle (pH urinaire, débit de filtration glomérulaire...) et ne saurait être limitée au seul PPC. Par cette controverse, il est utilisé par certains auteurs comme facteurs de risque d'atteinte rénale, mais il n'est présent dans aucune des différentes définitions du SLT issues de la littérature.

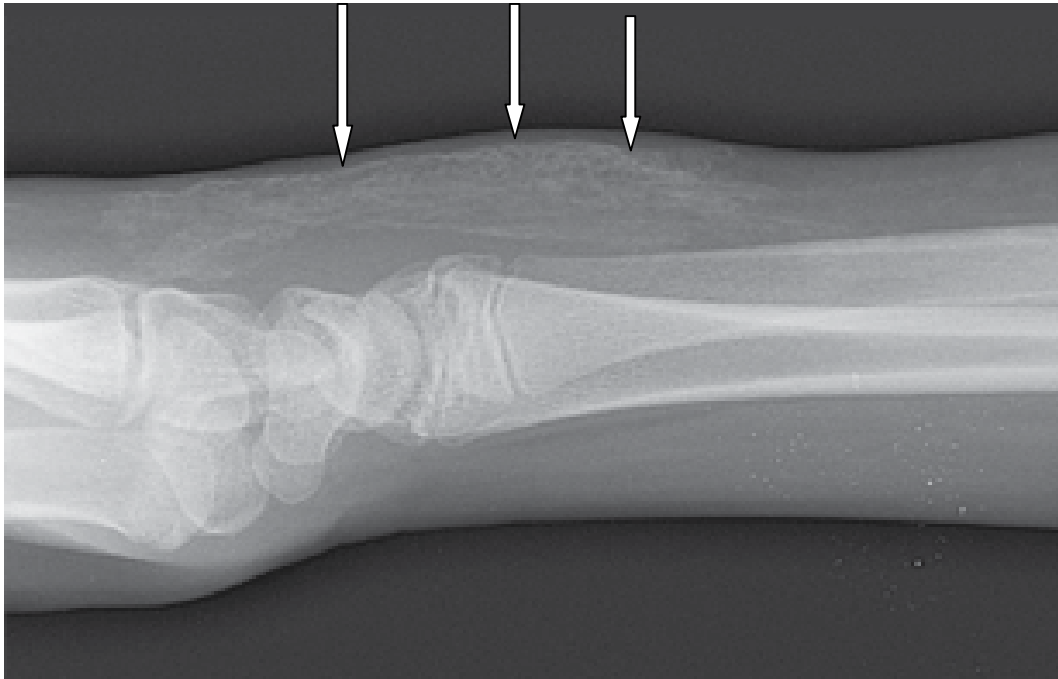


Figure 16 : Calcification des tissus mous de la face dorsale de l'avant-bras distal (flèche) chez un garçon de 15 ans atteint de LAL avec SLT ayant développé une hyperphosphorémie et une hypocalcémie symptomatique, plusieurs semaines après traitement de l'hypocalcémie avec des doses multiples de carbonate de calcium administré par voie IV au moyen d'un cathéter IV périphérique dans le dos de la main [79].

3. Hyperuricémie :

Les cellules tumorales contiennent une grande quantité d'acides nucléiques, d'autant plus que leur taux de renouvellement cellulaire est important [74]. L'hyperuricémie peut préexister à tout traitement et se développer dans les 48 à 72 heures après le début de la chimiothérapie [80]. Elle est la conséquence directe du catabolisme des acides nucléiques libérés par la désintégration des cellules tumorales, sous forme de bases puriques (adénine et guanine) et transformés en acide urique par la xanthine oxydase.

De manière physiologique, l'acide urique est filtré par le glomérule, partiellement réabsorbé par le tubule proximal et enfin excrété par le tubule distal [81,82]. La solubilité de l'acide urique est treize fois supérieure à pH neutre (pH = 7) qu'à pH acide (pH = 5) [83]. Quand le relargage d'acides nucléiques est massif et incontrôlé, les voies d'homéostasie métabolique vont être dépassées, entraînant une augmentation de la concentration de l'acide urique dans le plasma et dans les tubules rénaux distaux. Lorsqu'il est en excès, il se cristallise sous forme d'urate (Figure 17,18), particulièrement dans l'environnement acide que constituent les tubules rénaux distaux, et cela accélère l'évolution vers une IRA obstructive [37]. La clairance de l'urate étant directement liée au débit de filtration glomérulaire, une déshydratation ou une insuffisance rénale associée aggravent ce processus [73]. La néphropathie uratique est la conséquence de l'association d'une hyperuricémie, d'une oligurie et d'un pH urinaire acide.

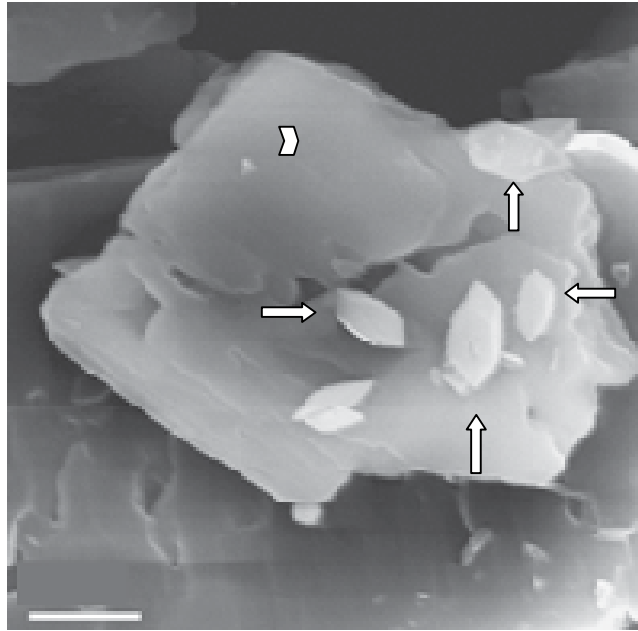


Figure 17 : Microscopie électronique à balayage montrant de gros cristaux d'acide urique (pointe de flèche) qui ont servi de semences pour la formation de cristaux d'oxalate de calcium (flèches) [84].

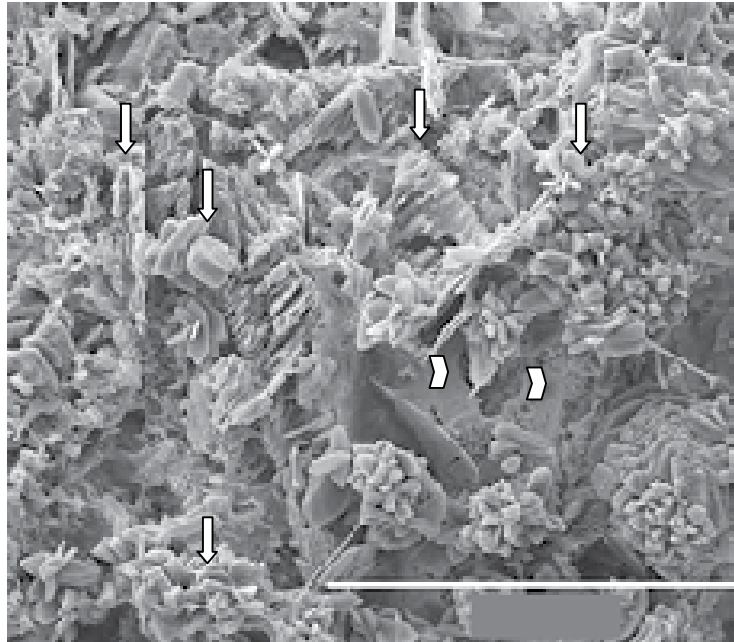


Figure 18 : Microscopie électronique à balayage montrant des petits cristaux d'oxalate de calcium (flèches) formés sur les grands cristaux d'acide urique (pointes des flèches) [85].

4. Acidose lactique :

De nombreux cas d'hémopathies malignes s'associant à une acidose lactique ont été publiés [86]. Il existe deux types d'acidose lactique [86]. La première (dite de type A) est liée à un déficit d'apport en oxygène. L'activation de la glycolyse anaérobie est alors directement responsable de la production de lactates. La seconde (ou acidose lactique de type B) existe même en l'absence d'hypoxie. En effet, toute altération de la phosphorylation oxydative va s'accompagner de la production de lactate. Ces altérations ont de multiples étiologies (erreurs innées du métabolisme, médicaments) et peuvent être retrouvées dans certaines hémopathies malignes. Une étude récente a montré que c'est la mise en jeu des mécanismes d'apoptose, induite par les agents anticancéreux, qui est à la base de l'acidose lactique non hypoxie dépendante et retrouvée dans le SLT, en induisant la perte du potentiel membranaire mitochondrial dans les cellules leucémiques [87]. Par ailleurs, une infiltration tumorale du foie pourrait s'accompagner d'acidose lactique secondaire à une insuffisance hépatocellulaire spécifique par défaut d'élimination et par ischémie liée à un défaut de néovascularisation [88].

5. Insuffisance rénale :

La principale caractéristique de l'IRA au cours du SLT est d'être multifactorielle, et ses nombreuses causes sont souvent intriquées les unes aux autres. Elle représente surtout un tournant évolutif dans le SLT. Outre ses conséquences métaboliques pouvant menacer le pronostic vital, une IRA peut modifier les délais d'initiation de la chimiothérapie ou une diminution des doses administrées [89]. On peut retrouver toutes les grandes classes d'IRA liée au cancer dans le cadre d'un SLT [90].

Une cause «prérénale» est souvent évoquée, authentifiée par une osmolarité urinaire et un rapport urée sur créatinine plasmatiques élevés. Les symptômes fréquents au moment du diagnostic du cancer (tels que: vomissements, diarrhées, anorexie, augmentation des pertes insensibles, etc.) engendrent une déshydratation extracellulaire [74]. De même, un sepsis associé, dans cette population à risque accru d'infection bactérienne, est susceptible d'entraîner une hypovolémie efficace.

Dans les causes dites «intrarénales», on retrouve la Nécrose Tubulaire Aigue (NTA) ischémique, par hypoperfusion rénale liée à un déficit de vascularisation. Elle peut aussi être secondaire à l'utilisation concomitante d'agents néphrotoxiques [67,91]. Enfin, une coagulation intra vasculaire disséminée(CIVD), retrouvée surtout dans les LAM, peut elle même être responsable d'une NTA [92,93].

La néphrite interstitielle aigue est aussi largement représentée dans le SLT, que ce soit par infiltration tumorale (facteur décrit d'IRA spontanée [34]) ou par néphrocalcinose, conséquence terminale de l'hyperphosphorémie majeure avec précipitation de complexes phosphocalciques qui se déposent dans la lumière tubulaire et dans l'interstitium rénal [94]. Dans des modèles expérimentaux récents, l'hyperuricémie, même modérée et en l'absence de dépôts intratubulaires de cristaux d'urate, serait responsable d'une IRA liée à la production de molécules oxydatives et pro-inflammatoires systémiques et in-situ aboutissant à une atteinte rénale vasculaire et parenchymateuse (Figure 19) [95].

Enfin, on retrouve les causes d'IRA «post rénale», par obstacle intra-rénal (Figure 20) (cristaux d'urate) ou par compression extrinsèque d'une masse tumorale.

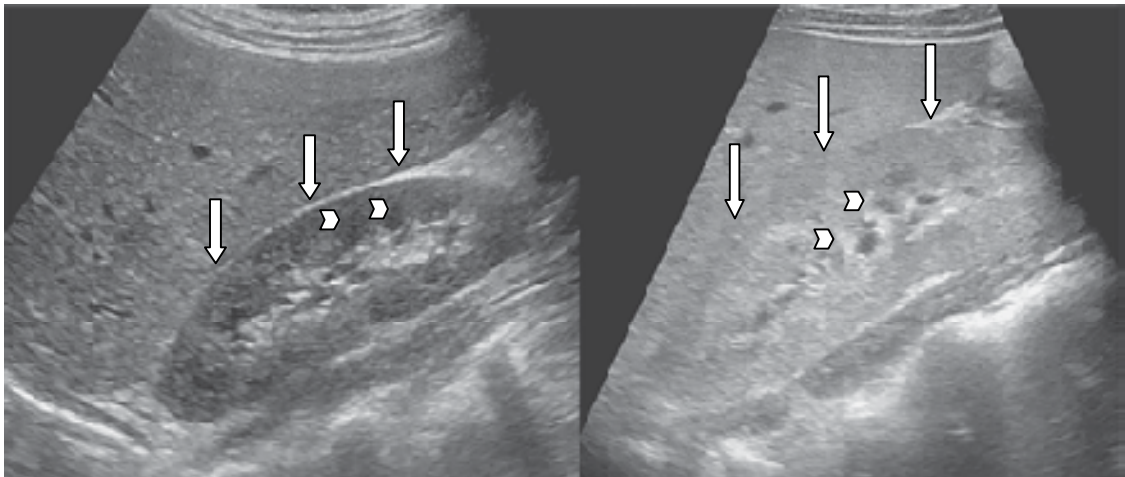


Figure 19 : A gauche: le rein normal, les pyramides médullaires sont visibles en profondeur dans le rein (pointes des flèches) et sont entourés par le cortex rénal (flèches). A droite: l'image échographique montre le rein d'un patient avec SLT, dans lequel il y a une perte de la différenciation corticale normale (pointes des flèches) et une mauvaise visualisation des pyramides rénales et le rein est anormalement agrandis (flèches) [64].

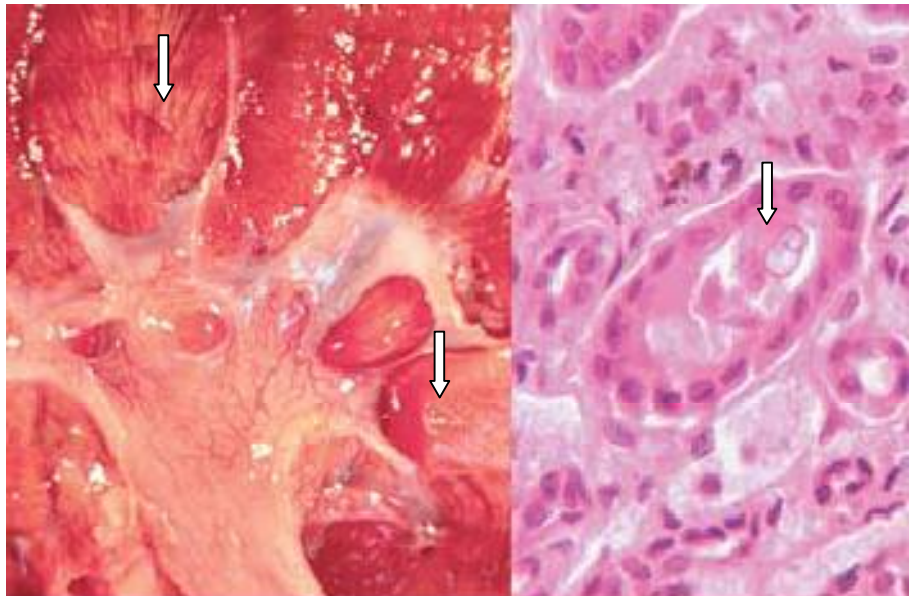


Figure 20 : Rein examiné suite à l'autopsie d'un garçon de 4 ans qui avait un LNH de haut grade et est décédé d'un SLT aigue. Les flèches de l'image à gauche montrent des trainées d'acide urique précipitées dans la médullaire rénale. Dans l'image à droite la flèche montre un tube contenant des cristaux d'acide urique [79].

Dans notre série, les manifestations cliniques sont représentées par :

- Signes en rapport avec l'hyperkaliémie :
 - Manifestations digestives : diarrhées, nausées et vomissements chez 18 patients soit 50% des cas.
 - Faiblesse musculaire, crampes et paresthésies n'ont été notés chez aucun patient (0%).
 - Troubles du rythme cardiaque à type d'extrasystole et d'arythmie cardiaque dans 2 cas (6%).
- Signes en rapport avec l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie :
 - Surtout des signes de l'hypocalcémie : crises convulsives et tétanie chez 3 patient soit 9% des cas.
- Signes en rapport avec l'IRA :
 - L'oligurie a été notée dans 70% des cas, la bouffissure du visage et les œdèmes des membres inférieurs (OMI) dans 20% des cas.

Les manifestations biologiques des patients de notre série sont représentées par:

- L'hyperuricémie chez 30 patients soit 83% des cas, le taux d'acide urique a varié entre 70 et 367mg/l. Il est compris entre 70-100 mg/l dans 63% des cas, entre 100-200 mg/l dans 33% des cas, et >200mg/l dans 3% des cas.
- L'hyperkaliémie est notée chez 8 patients, son taux a varié entre 5,4 et 8,1 meq/l. Dans 25% des cas le taux est compris entre 5-6 meq/l, entre 6-7 meq/l dans 63% des cas et >7 meq/l dans 12% des cas.
- 10 patients ont présenté une hypocalcémie avec une valeur a varié entre 59 et 80 mg/l.
- 3 patients ont présenté une hyperphosphorémie, avec une valeur entre 47 et 333 mg/l.
- 25 patients ont présenté une IRA(70% des cas), avec un taux d'urée qui a varié entre 0,5 et 2,4 g/l, et une créatinine entre 13 et 57 mg/l.

X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques du SLT a permis d'en modifier nettement l'approche thérapeutique durant les dernières décennies. Les principes du traitement reposent sur l'élaboration de critères de classement permettant d'individualiser les patients à haut risque de SLT lors de leur présentation initiale, la mise en route précoce des mesures prophylactiques et l'utilisation de nouveaux médicaments uricosuriques performants, la surveillance biologique et clinique rapprochées des patients sous chimiothérapie et enfin l'initiation d'un traitement plus invasif dès que nécessaire [96].

Le but principal du traitement est la préservation de la fonction rénale, essentielle à l'élimination efficace de l'excès massif d'acide urique, de phosphore et de potassium, associée à la prévention des arythmies cardiaques et de l'irritabilité neuromusculaire [64].

Le traitement doit être initié le plus précocement possible, afin de limiter au maximum le délai d'initiation des chimiothérapies efficaces, qui est un facteur pronostic majeur [97].

1. Mesures thérapeutiques générales :

1.1. Surveillance clinique et biologique :

La stratification des patients suivant le risque du SLT clinique potentiel permet de les orienter vers un service capable d'assurer une surveillance clinique et biologique adaptée. En effet, les patients à haut risque vont nécessiter une hospitalisation en unités de surveillance continue pour éventuelle évaluation des paramètres cliniques (constantes vitales, conscience, symptômes spécifiques) et biologiques (acide urique, potassium, phosphore, calcium, créatinine, urée, pH, hémostase) de façon rapprochée (bilan de lyse toutes les 4 à 6 heures pendant les

48 premières heures de chimiothérapie) : La surveillance clinique et biologique se fait au moins 2 fois par jour (examen clinique, poids, diurèse, ionogramme sanguin +/- urinaire, urée sanguine, créatininémie, phosphorémie, calcémie, uricémie, LDH, pH urinaire/12h qui doit être maintenu supérieur à 7 en cas d'hyperuricémie ou inférieur à 7 en cas d'hyperphosphorémie prédominante) pour adapter la réanimation (si PH <7, rajouter 6ml/kg de sérum bicarbonaté 14‰ ou 1 ml/kg de sérum bicarbonaté 84‰ si non, donner des gélules de bicarbonate de soude 1meq/kg). Une surveillance ECG en continu est utile.

Les patients risquant de développer une IRA pourraient bénéficier de l'initiation de la chimiothérapie dans un service où existe un accès rapide à une EER [4]. Enfin, une vigilance accrue dans la prévention de la néphrotoxicité iatrogène doit être une priorité.

1.2. Hyperhydratation :

L'hyperhydratation et l'hyperdiurèse sont fondamentales pour la prévention et le traitement du SLT. La combinaison d'une hydratation massive et d'une augmentation du flux urinaire favorise l'excrétion d'acide urique et de phosphore en augmentant le volume intravasculaire, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire [37]. Ceci permet également de diminuer l'acidose qui aggrave la précipitation d'urate.

Tant en pédiatrie que chez l'adulte, on administre environ 3l/m²/24h (ou 0,2l/kg/jour dans le cas des enfants de ≤10kg; volume adapté à l'âge du patient, la fonction cardiaque, et la production d'urine) dont 2/3 de SG 5% + électrolytes en fonction de l'ionogramme sanguin (en raison des risques concomitants de l'hyperkaliémie, hyperphosphorémie, et/ou précipitation du phosphate de calcium, le potassium, le calcium et le phosphore doivent être retenus initialement à partir des fluides d'hyperhydratation, si nécessaire on rajoute le NaCl à dose de 2-3g/l, calcium

à dose de 500 mg à 1g/m²/j, et ne pas ajouter du Kcl au départ) et 1/3 de bicarbonaté 14‰ [98].

Aussi, on doit s'assurer que le flux urinaire soit maintenu entre 80 et 100ml/m²/heure (ou à ≥ 3 ml/kg/h pour les enfants de ≤ 10 kg) [4]. L'hyperhydratation doit précéder le traitement de 12 à 24 heures et doit être poursuivie en moyenne 3 à 7 jours jusqu'à la disparition de l'hyperleucocytose et/ou du syndrome tumoral.

Pour l'hydratation des patients insuffisants rénaux, des précautions particulières doivent être appliquées. Les patients présentant une oligurie qui n'est pas censée être causée par une déplétion du volume ou ne répond pas à l'expansion volumique devraient avoir une évaluation immédiate par un néphrologue. Cela permettra une évaluation complète de la présence de potentielles lésions rénales aiguës et d'identifier les meilleures options thérapeutiques basées sur l'état du volume et d'autres paramètres cliniques et biologiques. Il aidera aussi à déterminer le rôle des diurétiques et les avantages potentiels de la conversion d'un oligurique établi à un non-oligurique car cela peut permettre une gestion temporaire tandis que la thérapie de substitution rénale est envisagée [5].

1.3. Hyperdiurèse et diurétique :

Si, malgré une hyperhydratation adéquate et en l'absence d'uropathie obstructive, la diurèse reste inférieure aux données attendues, l'utilisation de diurétiques peut être envisagée. Leur utilisation est controversée dans la littérature car elle pourrait diminuer le taux de filtration glomérulaire et l'excrétion des métabolites en excès [37]. De plus, en dehors du contexte du SLT, leur utilisation ne diminue pas le recours à une EER et serait délétère en cas d'association avec un produit de contraste radiologique [91,99].

Malgré les controverses récentes de la littérature [100], leur utilisation de manière appropriée (hydratation adéquate, perfusion rénale préservée, etc...) dans le contexte du SLT est une pratique clinique courante sans qu'en aient notés des effets délétères [64]. De plus, dans des modèles expérimentaux, les diurétiques de l'anse (furosémide) ont montré leur efficacité quant à la prévention de l'IRA dans le SLT [101], et leur utilisation reste recommandée par certains auteurs [64,102]. Enfin, ils peuvent avoir un intérêt dans le contexte du SLT, en aidant à maîtriser l'hyperkaliémie.

En pratique, les diurétiques peuvent être ajoutés afin de maintenir un flux urinaire adéquat si ce dernier n'est pas suffisant avec l'hydratation intraveineuse seule. La diurèse doit être maintenue à 400-500 ml/m²/4h avec du furosémide à la dose de 1 à 2 mg/kg/injection si nécessaire. En cas d'oligo-anurie, on rajoute le furosémide à la dose de 5mg/kg en perfusion de 30 min renouvelable une fois. Cependant, il est contre-indiqué d'administrer les diurétiques en cas d'hypovolémie ou d'uropathie obstructive (ex. cristaux d'acide urique dans les tubules rénaux) [98].

1.4. Alcalinisation des urines :

Historiquement, l'alcalinisation des urines avec du bicarbonate de sodium était recommandée pour le traitement du SLT, dans le cadre de la prévention de la néphropathie uratique [103], en se basant sur le fait que la solubilité de l'acide urique est 13 fois supérieure à pH 7.0 qu'à pH 5.0 et qu'une hyperhydratation alcaline permettrait d'augmenter l'élimination d'acide urique soluble en ajoutant 20-75 meq/litre de bicarbonate de sodium IV ou un bolus de 0,5-1,0 meq/kg pour le pH urinaire <7,0 [83]. Une étude a montré qu'en fait le rôle de l'alcalinisation des urines était une mesure mineure comparée à l'augmentation du débit du flux urinaire pour la prévention de la néphropathie uratique [101].

De plus, en cas de traitement par allopurinol, il apparaît une accumulation des métabolites précurseurs, xanthine et hypoxanthine, qui sont eux plus solubles à pH acide [68], pouvant conduire à une uropathie obstructive [4], l'hypoxanthine et l'acide urique dans l'urine varie au dépend du pH urinaire [79]. La solubilité de l'acide urique est faible et augmente à mesure que le pH urinaire devient plus alcalin. Bien que l'hypoxanthine est soluble, la solubilité de la xanthine augmente à un degré moindre dans l'urine alcaline pour donner son maximum par rapport à l'acide urique [104].

Depuis l'utilisation de l'urate oxydase (Fasturtec®) comme hypo-uricémiant, la néphropathie uratique n'est plus au premier plan, et l'alcalinisation expose à une augmentation du risque de précipitation des cristaux de phospho-calciques dans les tubules rénaux avec des hypocalcémies symptomatiques [105].

Enfin, le risque de survenue de complications liées à la précipitation de cristaux de phosphate de calcium et le manque d'évidence prouvant son efficacité fait que l'utilisation de bicarbonate de sodium n'est plus recommandée dans la prise en charge du SLT, surtout dans une population pédiatrique où l'urate oxydase est fortement recommandée (l'alcalinisation peut être envisagée chez les patients traités par allopurinol qui ont modérément augmenté les niveaux d'acide urique, mais sans hyperphosphorémie associée) [4, 98].

2. Mesures Thérapeutiques spécifiques :

2.1. Traitement hypo-uricémiant :

Le traitement hypo-uricémiant est indiqué chez les patients ayant une hyperuricémie initiale, ou à moyen et haut risque de SLT. L'allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase) et l'urate oxydase (forme recombinante) représentent une

alternative thérapeutique, en interagissant avec le catabolisme des purines (Figure 21,22).

2.1.1. Allopurinol :

L'allopurinol (Zyloric®), transformé in vivo en oxypurinol, bloque la conversion de la xanthine et de l'hypoxanthine en acide urique, par son activité d'inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase [83]. La solubilité de la xanthine et de l'hypoxanthine est 10 fois supérieure à celle de l'acide urique [102], et permet donc de diminuer l'incidence d'uropathie obstructive urate dépendante chez des patients ayant un SLT [106,107]. Il existe plusieurs limitations à son utilisation. L'allopurinol est incapable de dégrader l'acide urique produit avant l'initiation du traitement et l'élimination de cristaux d'urate rénaux présents prend au moins 10 jours. Ceci peut donc entraîner un délai dans l'initiation de la chimiothérapie [35]. De plus, son utilisation entraîne une augmentation massive de la concentration sérique et du flux urinaire d'hypoxanthine et de xanthine, qui, même si elles sont plus solubles, peuvent conduire à la formation de cristaux intraplasmatiques et intratubulaires et être à l'origine de néphropathie [108,109]. Les multiples interactions médicamenteuses de l'allopurinol, notamment avec certaines chimiothérapies en raison de son activité inhibitrice du cytochrome P450 (6-mercaptopurine et azathioprine) [110], empêchent leur utilisation conjointe dans certains protocoles [111]. Il existe également des réactions allergiques fréquentes à l'allopurinol et parfois graves [112,113]. Enfin, par son élimination exclusivement rénale, ce médicament nécessite un ajustement de la posologie à la filtration glomérulaire et un monitoring de la fonction rénale.

Chez les patients pédiatriques, l'allopurinol (Zyloric®) est administré à une dose de 50 à 100 mg/m² toutes les 8 heures par voie orale (dose maximale de 300 mg/m²/jour) ou 10 mg/kg/jour fractionnées toutes les 8 heures (dose maximale de

800 mg/jour). Pour les patients incapables de prendre l'allopurinol par voie orale, l'administration IV peut être considéré, à une dose de 200 à 400 mg/m²/jour en une à trois doses fractionnées (dose maximale de 600 mg/j) [114].

2.1.2. Urate oxydase :

C'est une enzyme, absente à l'état physiologique chez l'homme, qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique (produit final du catabolisme des purines) en allantoiné, métabolite inactif d'élimination urinaire, qui est cinq à dix fois plus soluble que son précurseur [111]. Sa forme non recombinante, commercialisée en France et en Italie jusqu'en 2002, responsable de réactions anaphylactiques fréquentes et parfois sévères [115], a montré une grande efficacité dans le contrôle de l'hyperuricémie et dans la prévention de sa néphropathie [116]. En effet, dans une étude pédiatrique comparant la chimiothérapie d'induction des lymphomes de Burkitt stade IV et des LAL, l'utilisation d'urate oxydase entraînait neuf fois moins de recours à une EER que dans un groupe de patients sans urate oxydase [35].

Disponible depuis plus de 10 ans sous forme recombinante (Fasturtec®), produite à partir d'un ADNc d'une souche d'*Aspergillus Flavus*, elle est responsable de réactions allergiques minimales et moins fréquentes [117-119]. Deux des grands avantages de l'urate oxydase sont qu'on ne lui connaît pas d'interaction médicamenteuse et qu'elle ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Sa supériorité vis-à-vis de l'allopurinol, par sa capacité à contrôler l'hyperuricémie dans les quatre heures suivant son administration [120,121], lui permet d'être un médicament de choix dans un contexte de SLT potentiellement rapidement évolutif. L'urate oxydase fait désormais partie des recommandations de l'ASCO (American Society Of Clinical Oncology) et de la SFCE (Société Française des Cancers de l'Enfant) pour le traitement préventif du SLT chez les patients à risque élevé, voire intermédiaire chez l'enfant (grade de

recommandation A des « Evidence Based Guidelines ») ainsi que dès la présence d'un SLT biologique [4,65,122,123].

Le principal risque de l'urate oxydase est son utilisation chez des patients porteurs d'un déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD). En effet, le catabolisme de l'acide urique va entraîner la production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), responsable d'un stress oxydatif lui-même à l'origine, chez les patients porteurs d'un déficit en G6PD, de la survenue de méthémoglobinémie et dans les cas sévères d'anémie hémolytique [97]. Dans la population où le déficit en G6PD est fréquent (Afrique, bassin méditerranéen et Asie du sud-est), il est donc préconisé de réaliser un dosage enzymatique pré-thérapeutique [124], surtout chez les patients à faible et moyen risque de SLT, voire d'administrer une dose initiale réduite, et de poursuivre à dose normale si aucune complication n'apparaît [125].

La dose d'urate oxydase recombinante (Rasburicase FASTURTEC®) recommandée est de 0,20 mg/kg/j en IV de 30min jusqu'à obtention d'une phosphorémie à 1,5 X normale, ce qui permet maintenant un contrôle rapide en quelques heures d'une éventuelle hyperuricémie. Elle doit être adaptée à la masse tumorale (une seule injection ou une demi dose peut être suffisante en cas de masse tumorale peu importante, une ou plusieurs injections supplémentaires peuvent être nécessaires en cas de volume tumoral très important, en adaptant aux chiffres d'uricémie).

Le tableau suivant donne les dernières recommandations concernant l'utilisation des agents hypo-uricémiants.

Tableau 16 : Agents hypouricémiants [4 ,126]

Agent	Recommandation	Durée de traitement
Allopurinol	PO : 50-100mg/m ² /dose toutes les 8 heures (max : 300mg/m ² /j) ou 10mg/kg/j divisé toutes les 8 heures (max: 800mg/j) IR : Ajustement requis	12 h à 3 jours avant l'induction de la thérapie cytotoxique jusqu'à 7 jours après l'induction
Rasburicase	IV : 0,1-0,2mg/kg/j* en une seule prise Après reconstitution de la fiole, diluer la dose requise dans 50 ml de NaCl 0,9% sans bactériostatique. Perfuser en 30 minutes. Stable 24h en 2°-8° C *Ajuster la dose selon les taux d'acide urique	1 à 7 jours*, avec en moyenne 3 jours de traitement. Administrer aux moins 4h avant l'induction de la chimiothérapie *Ajuster selon le taux d'acide urique

IR: insuffisance rénale (<20mL/min)

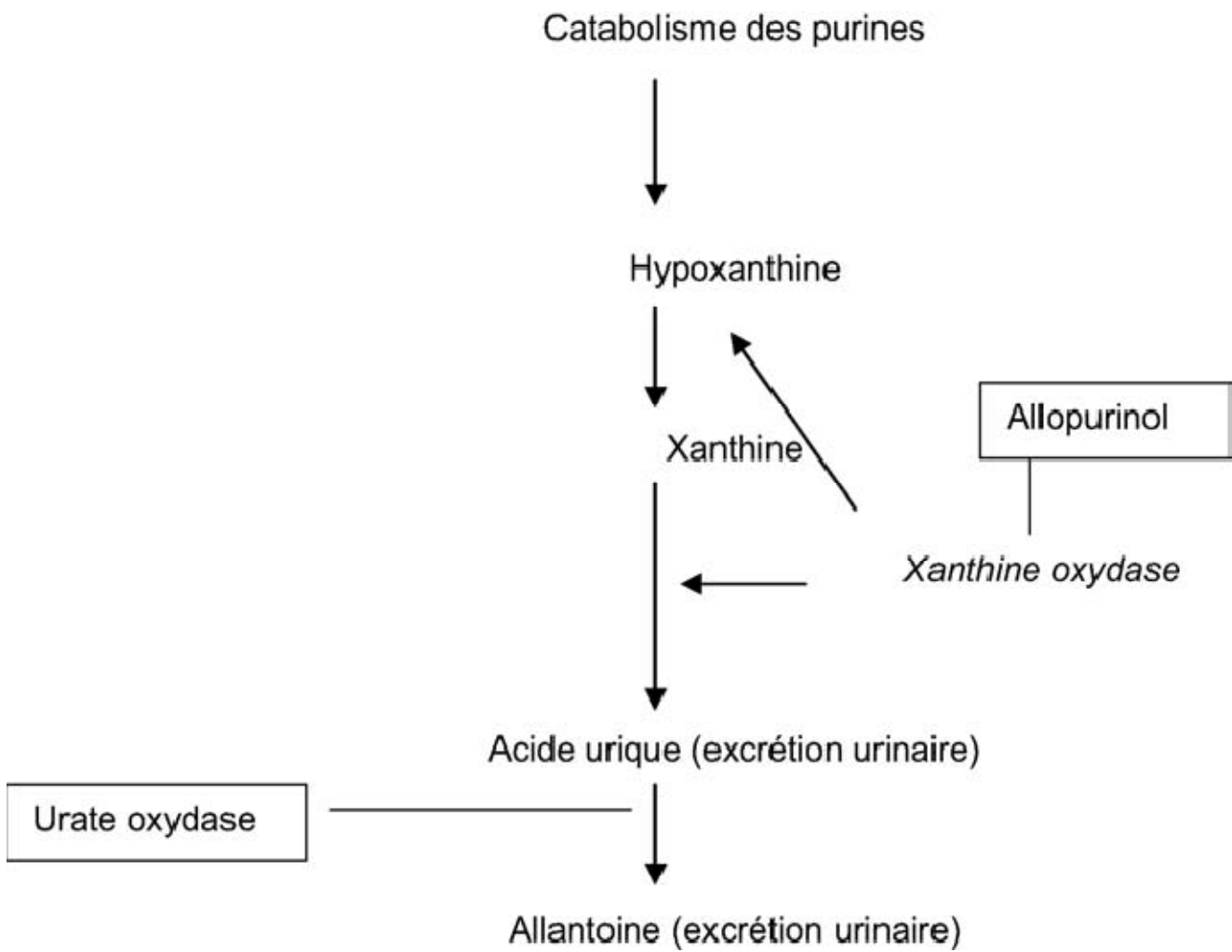


Figure 21 : Métabolisme des bases puriques et mode d'action des médicaments hypo-uricémiants [31].

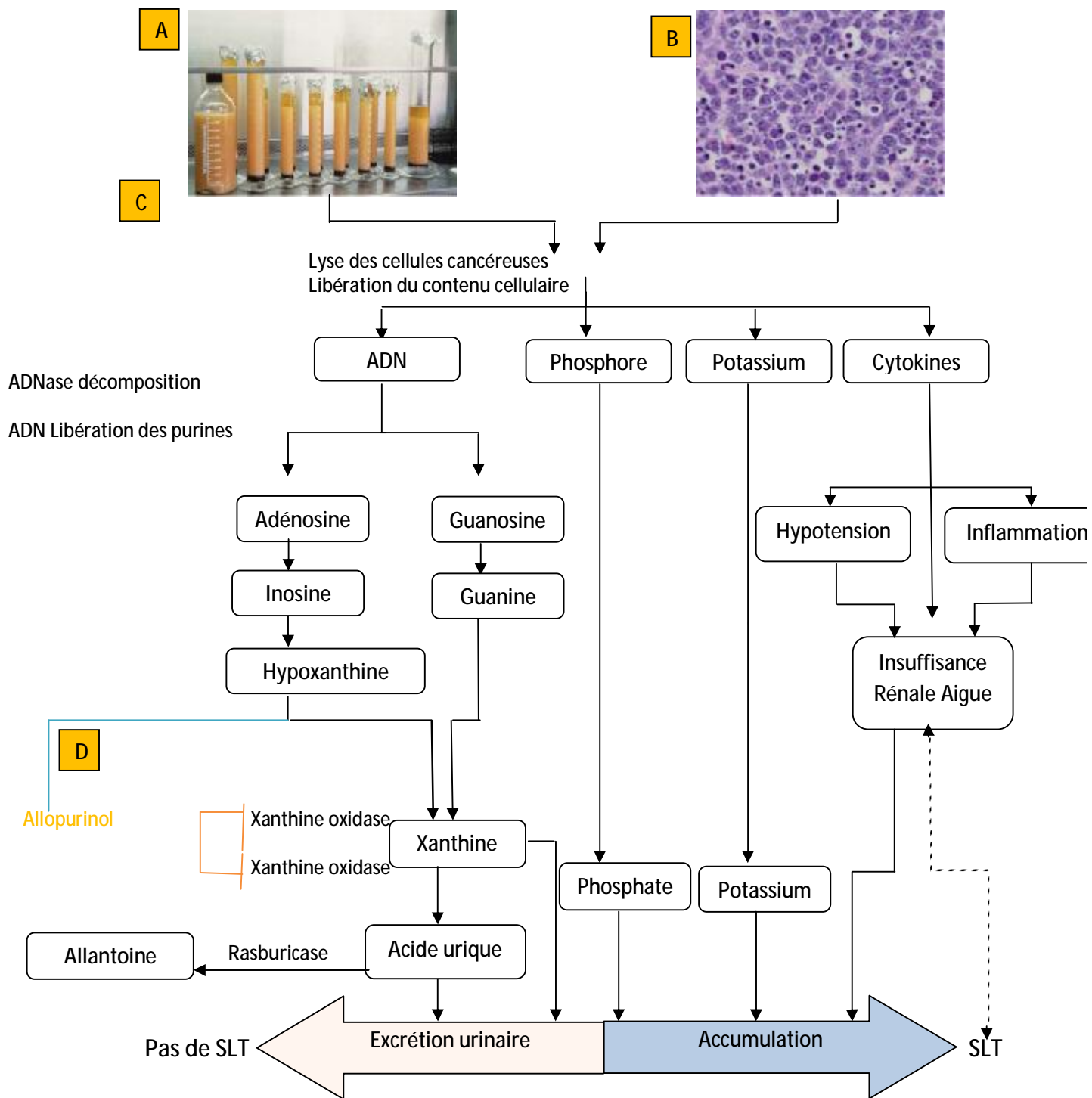


Figure 22 : Schéma représentant la genèse du SLT et les différents niveaux d'action des médicaments hypo-uricémiants [64].

A : Cylindres gradués contenant des cellules leucémiques prélevés d'un patient atteint de LAL hyperleucocytaire.

B : Coupe histologique d'un lymphome de Burkitt montrant sa nature hautement cellulaire.

C : Lyse des cellules cancéreuses et libération de l'ADN, phosphore, potassium, et des cytokines.

D : mécanisme d'action des médicaments hypouricémiants.

2.2. Equilibre métabolique :

2.2.1. Hyperkaliémie

En cas d'hyperkaliémie, le patient doit être hospitalisé dans un service où peut être effectuée une surveillance cardiaque continue (scope) et biologique très rapprochée, voire la mise en route d'une EER. La place des chélateurs du potassium (résines type Kayexalate®) est importante, en cas d'hyperkaliémie non symptomatique et même avant la survenue d'une hyperkaliémie en cas d'IRA présente d'emblée [64]. Les diurétiques de l'anse peuvent alors être associés [74], en s'assurant d'une hydratation appropriée. En cas d'hyperkaliémie symptomatique, les traitements d'urgence recommandés font appel à l'association glucose-insuline et aux β_2 mimétiques par voie respiratoire ou IV [64,68]. Le gluconate de calcium ne peut être considéré que comme une mesure d'attente d'une EER en raison du risque majeur de précipitation IV dans ce contexte [64].

En cas d'hyperkaliémie symptomatique, un monitoring cardiaque en continu et un dosage des électrolytes chaque 4 à 6 heures est nécessaire, ainsi que des mesures pratiques à prendre :

- Arrêter l'apport de K⁺.
- Alcalinisation sur 15 min puis mise en place d'une hyperhydratation alcaline.
- Si hyperkaliémie majeure non contrôlée par l'hyperhydratation alcaline et la diurèse forcée au Furosémide :
 - KAYEXALATE® oral 1 g/kg/j en 3 prises en lavement ou en peros.
 - Perfusion de 100 ml de SG 10% + 5UI d'insuline ordinaire: donner 2 ml/kg en 30 min puis perfusion prolongée: 1 à 2 ml/heure.
 - Salbutamol IV: 4 à 5 µg/kg en 15 à 20 min, renouvelable.
 - Salbutamol Aérosol: 2,5 mg/kg si poids < 25 kg, 5 mg/kg si poids >25 kg.
 - Si signes à l'ECG : Gluconate de calcium 10% (100mg/ml) à la dose de 5mg/kg de ou 0.5 ml/kg en IV lente.
- L'émergence d'hyperkaliémie est en soi une indication d'initier la dialyse, en particulier si les mesures énumérées ci-dessus n'ont pas diminué le niveau de K⁺ [127].

2.2.2. Hyperphosphorémie :

L'utilisation des chélateurs de phosphore peut être une aide, principale, mais il n'existe pas de recommandation dans le contexte du SLT [128]. L'hyperphosphorémie majeure ou symptomatique est une indication de recours à une EER [129,130]. La réduction du taux de phosphore sérique est obtenue avec:

- L'hydratation, la mesure la plus efficace,
- L'insuline avec dextrose hypertonique, comme ci-dessus,
- Les chélateurs de phosphore par voie orale, tels que l'hydroxyde d'aluminium (Rénagel® 50-150 mg/kg/j, divisées chaque 4-6 h) et sevelamer [71].
- La dialyse, si les mesures ci-dessus n'ont pas diminué le taux de phosphore sérique.

2.2.3. Hypocalcémie :

Une hypocalcémie asymptomatique est fréquente en cas de SLT. Elle doit être tolérée, puisque tout apport parentéral de calcium augmente le risque de précipitation dans ce contexte d'hyperphosphorémie [71], mais aussi parce qu'elle est résolutive avec le traitement du SLT [97]. Toute mesure visant à augmenter le taux de calcium sérique augmente le produit calcium/phosphate à plus de 60, ce qui conduit à des calcifications métastatiques. La supplémentation calcique par du gluconate de calcium est réservée uniquement aux malades symptomatiques (tétanie, arythmie cardiaque, convulsions) à plus basse dose possible (50-100 mg/kg perfusion IV lente sous surveillance cardiaque), pour soulager les symptômes [4]. Avant l'administration de gluconate de calcium, il faut faire attention à :

- Toxicité du calcium au niveau du réseau veineux périphérique.
- Ne pas mélanger sur la même voie veineuse les solutés alcalines et calciques car risque de précipitation.
- Ne pas compenser de façon intempestive la calcémie (risque de dénécrocalcinoïse).

2.3. Traitement de l'insuffisance rénale :

Malgré les avancées liées à une approche stratifiée du risque de SLT, conduisant à une utilisation rationnelle des mesures de prophylaxie et des traitements réduisant son incidence, environ 6% des patients à risque, pédiatriques ou adultes, recevant une chimiothérapie d'induction sont susceptibles de développer une IRA [102].

2.3.1. Traitement préventif :

Le monitoring prudent et précis de l'hydratation et de la diurèse, la détection et le traitement précoce des troubles hydro-électrolytiques et enfin la surveillance et la gestion de l'hypertension artérielle sont à la base de la prise en charge de l'IRA

liée au SLT. Parallèlement, le traitement de l'hyperuricémie et la prévention de la formation des cristaux d'urate et de xanthine (néphropathie uratique) et des dépôts phosphocalciques (néphrocalcinose) sont importants [68]. Enfin, la prévention de la « néphrotoxicité iatrogène » est fondamentale, en réduisant le recours aux médicaments néphrotoxiques, en adaptant leur posologie à la fonction rénale et en évitant l'utilisation des produits de contraste iodés (intérêt de l'échographie [34]).

2.3.2. Traitement curatif :

Même si l'utilisation de la rasburicase a permis de réduire le recours à l'EER, environ 3% des patients (1,5% chez l'enfant et 5% chez l'adulte) atteints de SLT vont nécessiter le recours à l'épuration [4]. La dialyse péritonéale, connue pour entraîner une amélioration clinique lente [131], présente de nombreuses contre-indications (tumeur abdominale, hépato-splénomégalie, anomalies métaboliques aiguës et menaçantes, risque infectieux) à son utilisation dans un contexte de SLT [98,73,75].

L'hémodialyse intermittente est la technique la plus efficace pour la correction rapide d'un désordre hydroélectrolytique potentiellement mortel telle l'hyperkaliémie [73]. Elle réalise de plus la clairance de l'acide urique la plus élevée. Mais, par son risque d'hypotension artérielle non négligeable, elle peut être source d'aggravation du pronostic rénal et peut être plus à risque en cas de troubles hémodynamiques préexistants, élément non rare en cas de SLT sévère [89]. Enfin, par son caractère intermittent, il est parfois nécessaire de répéter la procédure plusieurs fois par jour, d'autant plus qu'il existe des effets rebonds [34].

La principale caractéristique du SLT est la présence d'un relargage massif et surtout continu des métabolites à épurer. Plus le temps du traitement passe, plus le relargage des phosphores augmente. La mise en place rapide, même en présence d'instabilité hémodynamique, d'une technique d'EER doit être réalisée. Dans ce cas, une EER continue, en général mieux tolérée, semble actuellement être préconisée

[64,132]. Dans la littérature, on retrouve plusieurs cas pédiatriques d'utilisation de l'hémofiltration veino-veineuse continue dans la prise en charge de l'IRA du SLT, toujours sous forme de "cas clinique" ou de "petites séries" colligeant au maximum 2 à 5 enfants [129,130, 133-136].

Le tableau suivant résume les différents schémas thérapeutiques des différents troubles métaboliques du SLT en fonction des manifestations cliniques :

Tableau 17 : Traitement des symptômes cliniques liés aux troubles métaboliques du SLT [68,137]

Troubles métaboliques	Symptômes cliniques	Traitements
Hyperkaliémie	<ul style="list-style-type: none"> • Neuromusculaires : paresthésies, crampes, • Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, • Cardiaque : arythmies pouvant aboutir à un arrêt cardiaque. 	<ul style="list-style-type: none"> - Modérée et asymptomatique (≥ 6 mmol/l) : <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'apport IV ou per os de potassium • Administration de polystyrène de sodium (KAYEXALATE®) : 1 à 1,5 g/kg/j en 1 ou 2 prise par jour, per os ou en lavement ou CALCIUM SORBISTERIT® : 2 g/kg/j • Surveillance continue du rythme cardiaque - Sévère (≥ 6 mmol/l) et/ou symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> En plus de l'attitude ci-dessus, • Gluconate de calcium IV • Et/ou insulinothérapie et perfusion glucosée • Si besoin, recours à la dialyse
Hyperuricémie	<ul style="list-style-type: none"> • Digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol : 10 mg/kg/jour toutes les 8 heures • Rasburicase : 0,20 mg/kg/j en IV de 30min
Hyperphosphémie	Plutôt liés à l'hypocalcémie concomitante.	<ul style="list-style-type: none"> - Modérée ($\geq 2,1$ mmol/l) : <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'apport IV de phosphore • Administration de chélateurs per os (RENAGEL®) - Sévère (≥ 4 mmol/l) et/ou symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> • Recours à la dialyse
Hypocalcémie	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculaires : hypotension, arythmie ventriculaire, bloc cardiaque. • Neuropsychiques : tétanie, crampes, paresthésies, laryngo-spasme, confusion, délire, hallucinations, convulsions. 	Administration de gluconate de calcium IV
IRA	Oligurie ou anurie, œdème, et hypertension.	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptation des apports hydriques et des électrolytes • Adaptation de la posologie des médicaments éliminés par voie rénale • Dialyse

Tous les malades de notre série ont reçu une hyperhydratation alcaline, et 50% des cas ont reçu du furosémide pour relancer la diurèse. Une fois le SLT est corrigé, une hyperhydratation simple est poursuivie. Ces patients ont bénéficié d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme biquotidien et un monitoring pour détecter les signes cliniques du SLT, en plus d'une surveillance de la diurèse toutes les 04 heures pour prévenir la surcharge hydrique.

Dans notre série 30 patients ont reçu l'allopurinol soit 83% des cas en association avec l'hyperhydratation. 17 patients ont présenté une hyperuricémie dès leur admission soit 57% des cas. Aucun de nos patients n'a reçu l'uricozyme, vue sa non disponibilité dans notre contexte.

Huit patients avaient une hyperkaliémie, dont 6 avaient une hyperkaliémie majeure. 2 cas ont été corrigés par l'administration de kayexalate par voie orale, et 2 cas par la perfusion de SG 10%+ Insuline. Dans les 2 autres cas on a eu recourt à l'utilisation du salbutamol en aérosol. 3 patients ont bénéficié d'une hémodialyse. Les signes électriques étaient présents chez 2 patients à type d'extrasystoles et d'arythmie cardiaque.

L'hypocalcémie majeure secondaire au SLT était observée chez 8 patients, soit 20% des cas, et a été corrigée par majoration des apports dans la perfusion dès l'apparition des signes cliniques.

25 patients ont présenté une IRA(70% des cas), dont 10 patients avaient une IRA dès l'admission et 15 patients après le début d'induction. 9 patients ont une IRA sévère avec des chiffres d'urée qui dépassent 2 g/l et de créatinine qui dépasse 27 mg/l, 3 patients ont eu recourt à l'hémodialyse dont un patient a bénéficié de 3séancesd'hémodialyse avant de démarrer la chimiothérapie, les deux autres ont bénéficié d'une seule séance chacun.

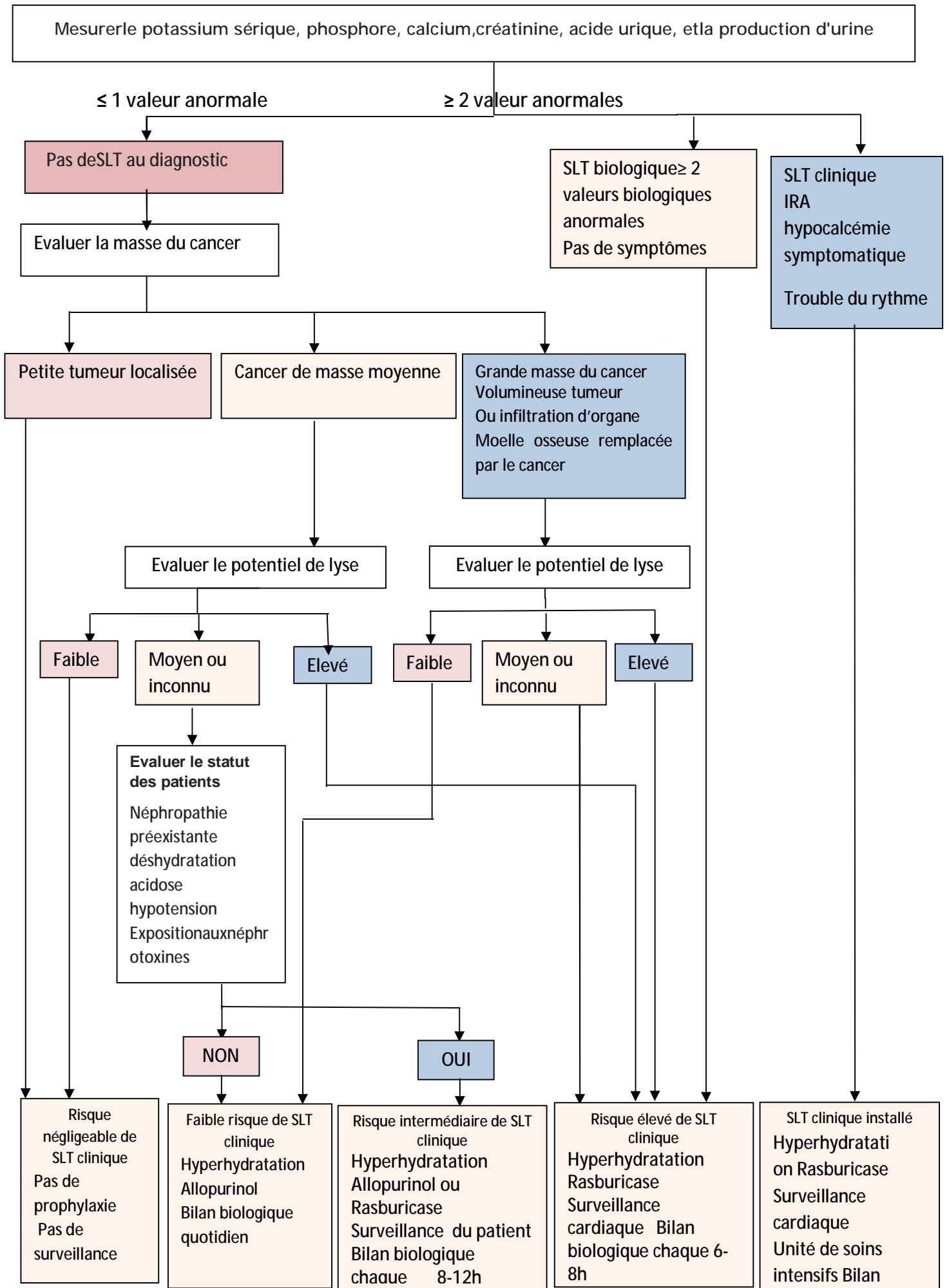
3. Protocole de Prise en charge :

L'algorithme suivant présente un guide pour prendre en charge le patient à l'admission. Les mesures ultérieures dépendent de la manière dont le patient progresse. Le SLT se développe de façon inattendue chez certains patients qui sont à faible risque et qui nécessitent un traitement plus agressif, et certains patients à haut risque qui n'ont aucune preuve du SLT après quelques jours de traitement et nécessitent moins de soins intensifs après la période initiale.

L'évaluation des facteurs de risque pour le SLT nécessite un jugement clinique. Il n'est pas toujours clair si une déshydratation légère ou transitoire devrait compter, si une masse tumorale est moyenne ou grande, ou si le potentiel de lyse des cellules d'un cancer particulier avec un traitement particulier est moyen ou élevé. Dans les cas équivoques, autres critères peuvent être utiles pour préciser le degré de risque : une élévation du niveau des LDH (> 2 fois la limite supérieure de la normale) et une élévation de l'uricémie est associée à une augmentation du risque du SLT et peut être utilisé pour aider à classifier les cas limites dans un groupe à risque approprié.

S'il est difficile de faire la distinction entre les deux catégories, traiter le patient comme s'il est dans la catégorie à haut risque. Parce que l'algorithme présenté est conçu pour être utilisé par les oncologues et non-oncologues, une approche conservatrice est présentée pour maximiser la sécurité.

Figure 23 : Evaluation initiale et gestion du SLT [64].



XI. EVOLUTION-COMPLICATIONS :

1. Evolution :

Le pronostic exact du SLT est difficile à préciser, car ce type de données manque dans les séries publiées. Il faut évidemment séparer les SLT isolés des formes survenant dans le cadre de défaillances multiviscérales, mais, surtout, il faut distinguer le pronostic rénal du pronostic vital et hématologique.

Le pronostic à long terme des SLT dialysés est mal connu. La mortalité globale des IRA admises en réanimation et dialysées est d'environ 60% [138]. Ainsi, toutes les équipes s'accordent à dire que le pronostic rénal est bon avec 90 à 100% de récupération en cas de survie [34,139,140]. Le délai de récupération n'est généralement pas mentionné dans les publications, mais en moyenne il est de l'ordre de $11,5j \pm 7j$.

Si certaines séries mentionnent la mortalité à la phase aiguë de l'IRA, elles n'apportent que très rarement des informations concernant l'impact de ce phénomène sur la stratégie et l'efficacité des traitements chimiothérapeutiques dont doivent bénéficier ces patients. L'administration de chimiothérapie devient difficile du fait du nombre d'études limitées concernant les adaptations posologiques des agents anticancéreux en cas d'IRA. Vue l'index thérapeutique étroit de ces médicaments, l'IRA expose donc à la fois à un risque de sous dosage, et donc de moindre efficacité, ou de surdosage, avec une toxicité importante dans ce contexte. La manipulation des autres traitements associés (antibiotiques, antifongiques, antalgiques) est aussi plus complexe.

A plus long terme, la persistance d'une fonction rénale altérée peut remettre en question des schémas thérapeutiques ultérieurs, notamment les chimiothérapies intensives avec auto ou allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

Le pronostic vital immédiat est bon, avec une mortalité précoce liée aux hyperkaliémies et aux défaillances multiviscérales [36,141]. Par contre, le pronostic à court terme semble médiocre sur les séries publiées, avec une mortalité toutes causes confondues à 1 mois qui dépasse les 40%, bien supérieure à la mortalité précoce attendue, même dans ces hémopathies agressives [20,36]. De plus, un certain nombre de données indiquent que la survenue d'un SLT sévère s'accompagne d'une diminution significative de la survie sans maladie [34,142], suggérant que, même après récupération, le retentissement du SLT sur les possibilités de guérison est probablement très sous-estimé.

Ainsi, on peut résumer les principaux facteurs de mauvais pronostic par la présence de : une IRA, une néphrocalcinose et des troubles du rythme cardiaque qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. Ils peuvent être prévenue si prise en charge adéquate du SLT par l'utilisation précoce des mesures d'hyperhydratation et de traitement hypouricémiant chez chaque patient susceptible de développer un SLT.

2. Complications :

Le risque du SLT doit être considéré de principe lors du traitement d'hémopathie à risque. L'IRA est la conséquence organique majeure du SLT. Plusieurs mécanismes participent à l'IRA [138]:

- La néphropathie uratique, liée à l'hyperuricémie, semble en être la principale complication chez les patients porteurs d'hémopathie maligne. Caractérisée par un rapport uraturie/créatininurie > 1, elle est directement liée à la précipitation intratubulaire d'acide urique, les deux facteurs aggravants étant l'oligurie, qui augmente la concentration en acide urique des urines et l'acidité urinaire, qui abaisse son seuil de cristallisation [143]. La précipitation massive de cristaux d'acide urique se fait aussi bien dans le néphron (tubes et interstitium) que dans

la voie excrétrice (calices, bassinet, uretères). Elle est prévenue par l'hyperhydratation, l'alcalinisation des urines et l'allopurinol ou l'urate oxydase. Chez les patients sous allopurinol, l'accumulation de xanthine (le précurseur de l'acide urique) peut conduire à la précipitation de cristaux de xanthine dans les tubes rénaux. Ces cristaux sont peu solubles même à pH alcalin.

- L'hyperphosphorémie participe au SLT par la néphrocalcinose aiguë par le biais de la précipitation tissulaire diffuse de complexe calcium-phosphore. La responsabilité de ce mécanisme est sous-estimée dans la littérature du SLT. La néphrocalcinose aiguë est devenue la première cause du SLT nécessitant la dialyse. L'hyperphosphorémie s'accompagne d'une hypocalcémie parfois sévère liée à la précipitation du phosphate de calcium dans les tissus.
- Outre ces deux mécanismes, l'administration concomitante ou dans les jours qui précèdent l'induction de néphrotoxiques (AINS, produit de contraste iodé, inhibiteur de l'enzyme de conversion, aminosides...) participe également souvent à la sévérité du SLT, de même que toutes les causes d'hypovolémies, fréquentes chez ces patients (fièvre, diarrhée...).
- L'adénosine libérée par les cellules tumorales favorise la vasoconstriction rénale.
- Enfin, l'infiltration rénale tumorale ou la compression des voies excrétrices (en particulier dans les LAL et lymphomes de Burkitt) contribuent de manière plus rare, mais non négligeable à la sévérité du SLT.

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 31 patients soit 86% des cas. La rémission clinique a été rapidement obtenue tandis que le délai moyen de rémission biologique a varié entre 4 jours et deux semaines selon les paramètres biologiques. L'évolution était défavorable chez 5 patients soit 14% des cas de SLT. Le décès est survenu généralement dans un délai entre 3 et 15 jours de la date d'admission.

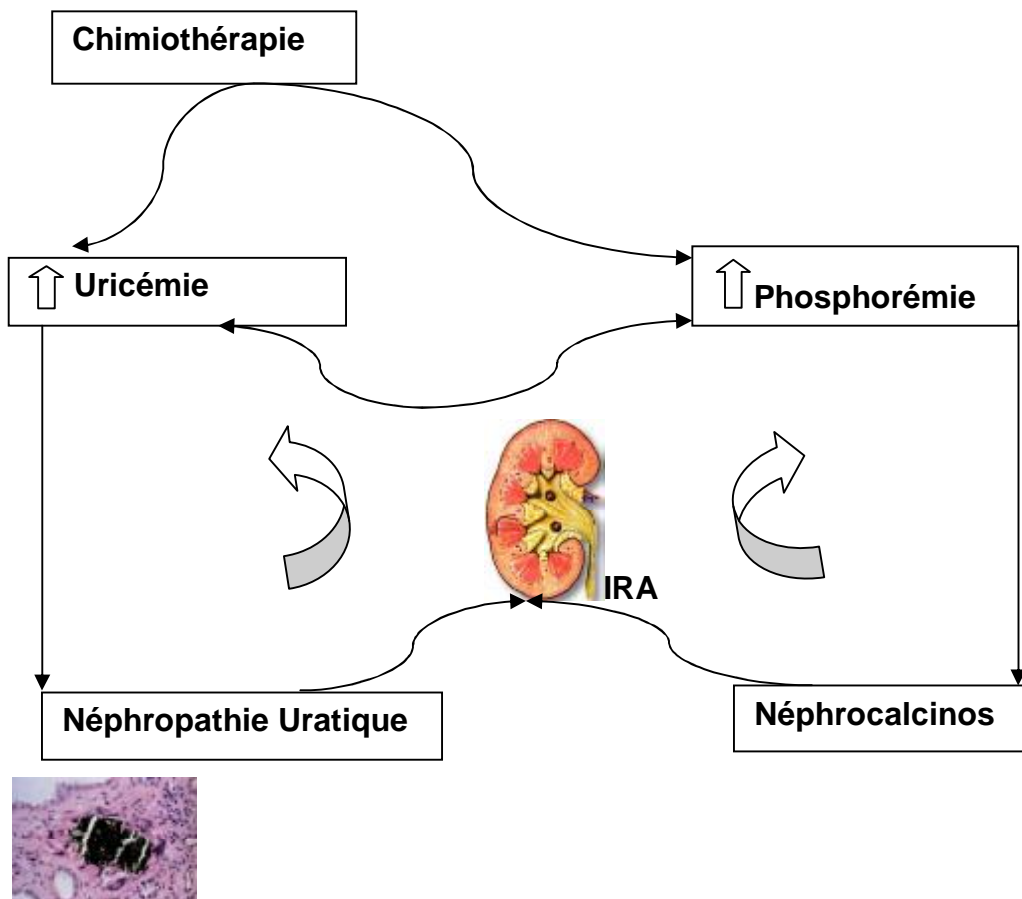


Figure 24 : Schéma représentant les deux cercles vicieux du SLT.

CONCLUSION

Le SLT est l'une des urgences médicales liées au cancer la plus fréquemment rencontrée par les hémato-oncologues. Son pronostic a bénéficié de l'amélioration des connaissances sur sa physiopathologie, de l'utilisation de nouvelles thérapies hypo-uricémiantes et la meilleure identification des groupes pouvant développer un SLT, permettant un traitement préventif renforcé et précoce chez les patients les plus à risque de complications cliniques.

La gravité du SLT réside dans la mise en jeu du pronostic vital immédiat par hyperkaliémie, et du pronostic fonctionnel rénal par IRA. La clé d'une meilleure gestion du SLT pédiatrique comprend :

- Une bonne connaissance du SLT, de ses causes et de ses complications.
- Une approche multidisciplinaire impliquant la collaboration étroite des hématologues/oncologues et des néphrologues pédiatres.
- L'identification précoce des patients à haut risque de développer le SLT.
- La mise en œuvre de mesures prophylactiques appropriées.
- La nécessité de guetter le SLT au moment du diagnostic et en début de chimiothérapie.
- L'instauration d'une surveillance clinique étroite et une surveillance biologique rigoureuse.
- L'utilisation récente de molécules anticancéreuses avec de nouveaux modes d'action, et de nouvelles thérapies hypo-uricémiantes telle que l'urate oxydase.

Ces mesures auront un impact sur les résultats pour les patients en général et la fonction rénale en particulier.

Notre étude a mis en évidence le pronostic favorable à long terme des patients hospitalisés en unité d'hémo-oncologie pédiatrique ayant développé un SLT. Nos résultats plaident pour une prise en charge rapide des patients à haut risque, surtout en phase d'induction, afin d'optimiser le traitement et d'être rapidement réactif en cas d'apparition de désordres métaboliques ou d'insuffisance rénale et d'initier, si nécessaire, une EER.

RESUME

RESUME

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une complication métabolique observée lors du traitement de certains cancers associant une masse tumorale importante et/ou un temps de doublement rapide. Il traduit la libération par une cellule tumorale de ses constituants cellulaires, à l'origine de perturbations biologiques et cliniques pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur l'ensemble des patients suivis au sein de l'unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 2 ans (allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012), et ayant développé un SLT. Notre objectif est de déterminer la prévalence du SLT chez les enfants atteints de cancer, d'identifier les principales pathologies responsables du SLT, de déterminer les facteurs responsables du retard de la prise en charge et évaluer l'évolution de ces patients.

Trente-six malades sont diagnostiqués comme ayant développé un SLT durant cette période. La moyenne d'âge est de 6 ans, le sexe ratio M/F est de 1,1. 70% des cas ont présenté des signes cliniques en rapport avec l'insuffisance rénale aigue, 50% des patients ont présenté des manifestations digestives, 9% des cas ont présenté des signes neurologiques et 6% des cas ont présenté des troubles du rythme cardiaque. Sur le plan biologique, 83% des cas ont présenté une hyperuricémie, 70% des cas ont présenté une insuffisance rénale aigue, 27% des cas ont présenté une hypocalcémie, 22% des cas ont présenté une hyperkaliémie et 8,3% des cas ont présenté une hyperphosphorémie. La classification de Cairo et Bishop a été utilisée pour classer les malades de notre série, ainsi, tous nos patients ont un SLT biologique et 83% des cas ont un SLT clinique.

Les principales pathologies malignes incriminées sont représentées par les hémopathies malignes dans 58,3% des cas (principalement le lymphome de Burkitt (27,8%) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (19,4%)), et les tumeurs solides dans 41,7% des cas. Le SLT était spontané dans 53% des cas, et induit par la chimiothérapie dans 47% des cas. Tous nos patients ont reçu une hyperhydratation alcaline et 50% des cas ont reçu du furosémide pour relancer leur diurèse, 83% des cas ont reçu l'allopurinol. L'hyperkaliémie était corrigée par l'administration de kayexalate chez 2 patients, par l'insuline dans 2 cas et le salbutamol dans 2 cas. Trois patients ont bénéficié d'une hémodialyse. L'évolution était favorable dans 86% des cas, 8% des cas ont présenté une réapparition du SLT dès le début de la chimiothérapie et 14% des cas sont décédés.

A la lumière de ces résultats, le SLT chez l'enfant est une complication de la chimiothérapie potentiellement grave. La prévention systématique, la prise en charge rapide et la surveillance étroite permettent une évolution favorable des patients, d'où l'intérêt du diagnostic précoce et de la multidisciplinarité.

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome (TLS) is a metabolic complication observed during the treatment of some cancers combining a large tumor mass and/or a rapid doubling time. It reflects the release by a tumor cell of its cellular components, causing biological and clinical disturbances involving life threatening of the patient.

This work is a retrospective study of all patients followed in the hematology-oncology unit of the Department of Pediatrics of the university hospital Hassan II in Fez, over a period of 2 years (from 1st January 2011 to 31st December 2012), and has developed a TLS. The aim of our study is to determine the prevalence of TLS in children with cancer, to identify the main diseases responsible for the TLS, to determine the factors accountable of the delay management and to assess the outcome of these patients.

Thirty-six patients were diagnosed as having developed a TLS during this period. The median age was 6 years, the sex ratio M/F was 1.1. 70% of cases presented clinical signs relevant to the acute kidney injury, 50% of patients presented digestive symptoms, 9% of cases presented neurological signs and 6% of cases presented cardiac dysrhythmia. Biologically, 83% of cases presented hyperuricemia, 70% of cases presented an acute kidney injury, 27% of cases presented hypocalcemia, 22% of cases presented hyperkalemia and 8.3% of cases presented hyperphosphatemia. The Cairo and Bishop classification was used to classify patients in our series, so, all our patients have a biological TLS and 83% of cases have a clinical TLS.

The main malignant pathologies were represented by malignant hemopathies in 58.3% of cases (mainly Burkitt's lymphoma (27.8%) and acute lymphoblastic leukemia (19.4%)), and solid tumors in 41.7% of cases. TLS was spontaneous in 53% of cases, and induced by chemotherapy in 47% of cases. All our patients received an

alkaline hyperhydration and 50% of cases received furosemide to stimulate their diuresis, 83% of cases received allopurinol. The hyperkalemia was corrected by the administration of kaexalate in 2 patients, by the infusion of the insulin in 2 cases and by the salbutamol in 2 cases. Three patients received hemodialysis. The outcome was favorable in 86% of cases, 8% of cases presented recurrence of TLS at the beginning of chemotherapy and 14% of cases died.

In the light of these results, the TLS in children is a potential serious complication of chemotherapy. The systematic prevention, the fast management and the close monitoring allow a favorable outcome of patients, hence the importance of early diagnosis and multidisciplinary.

ملخص :

تعد متلازمة التحلل الورمي من بين المضاعفات الاستقلابية الملاحظة خلال علاج بعض الأورام السرطانية التي تجمع بين الكتلة الكبيرة للورم و/أو مدة تضاعف سريعة. وهي تنتج عن تحرير الخلية الورمية لمكوناتها الخلوية، مما يحدث اضطرابات بيولوجية وسريرية الشئ الذي يمكن أن يؤدي بحياة المريض. هذا العمل هو عبارة عن دراسة رجعية أجريت حول مجموع المرضى المتابعين داخل وحدة أورام الأطفال بمصلحة طب الأطفال في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال مدة سنتين (من فاتح يناير 2011 إلى 31 دجنبر 2012) والذين أصيبوا بمتلازمة التحلل الورمي.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد نسبة متلازمة التحلل الورمي عند الأطفال المصابين بأورام سرطانية، تعريف أهم الأمراض المسؤولة عن ظهور متلازمة التحلل الورمي، تحديد العوامل المسؤولة عن تأخر الدعم و تقييم تطور هؤلاء المرضى.

تم تشخيص ستة و ثلاثون حالة اصابة بمتلازمة التحلل الورمي خلال هذه المدة. متوسط العمر هو ست سنوات، و نسبة الجنس هي 1, 1. ظهرت لدى 70% من الحالات علامات سريرية متعلقة بالفشل الكلوي الحاد، لدى 50% من الحالات ظهرت أعراض هضمية، لدى 9% من الحالات ظهرت أعراض عصبية ولدى 6% من الحالات ظهرت اضطرابات بضربات القلب. على المستوى البيولوجي، لدى 83 % من الحالات حدث ارتفاع مستوى حمض اليوريك في الدم، 70 % من الحالات أصيبت بفشل كلوي حاد، لدى 27% من الحالات حدث انخفاض مستوى الكالسيوم في الدم، لدى 22% من الحالات حدث ارتفاع مستوى البوتاسيوم في الدم و لدى 8,3% من الحالات حدث ارتفاع مستوى الفوسفور في الدم. تم استعمال تصنيف كايرو- و بيشوب لتصنيف مرضى السلسلة، بحيث لدى جميع المرضى متلازمة التحلل الورمي كانت بيولوجية ولدى 83% من الحالات متلازمة التحلل الورمي كانت سريرية.

اهم الأمراض الورمية المسؤولة كانت عبارة عن أورام دموية خبيثة بنسبة 58,3% (التمثلة أساسا في سرطان الغدد اللمفاوية بيركيت (27,8%) وسرطان الدم اللمفاوي الحاد (19,4%)) ، بالإضافة إلى أورام صلبة بنسبة 41,7% . متلازمة التحلل الورمي كانت عفوية في 53 % من الحالات وناجئة عن العلاج الكيميائي في 47 % من الحالات.

تلقى جميع المرضى تمييزه أساسي و 50% من الحالات تلقت فيروزيמיד لإدرار البول، 83% من الحالات تلقت ألوبيرينول. تم تصحيح ارتفاع نسبة البوتاسيوم في الدم بإعطاء كايكسلات لمريضين، تمرير الأنسولين لمريضين واستعمال ساليينامول لصالح حالتين. تم اللجوء إلى الغسيل الكلوي لدى ثلاثة مرضى. تطور المرض كان إيجابيا لدى 86% من الحالات، بينما سجل لدى 8% من الحالات عودة ظهور متلازمة التحلل الورمي بعد بدء العلاج الكيميائي، في حين 14% من الحالات توفوا. على ضوء هذه النتائج، تعد متلازمة التحلل الورمي لدى الطفل من بين المضاعفات الخطيرة للعلاج الكيميائي. تمكن الوقاية المنتظمة، بالإضافة إلى الدعم السريع وكذا المراقبة الدقيقة من التطور الايجابي للحالات المرضية، و منه الدور الهام للتشخيص المبكر وتعدد التخصصات.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. N. Penel, H. Kouto, C. Ala-Eddine, M. Degardin
Syndrome de lyse tumorale avec hyperuricémie symptomatique après une première cure de chimiothérapie pour carcinome indifférencié du cavum
Revue de médecine interne 2002 ; 23 : 336-7
- [2]. O. El Mesbahi, A. Beaudoin, C. Louvet, A. De Gramont
Syndrome de lyse tumorale après chimiothérapie pour carcinome colique endocrine à petites cellules
Revue de médecine interne 25 (2004) 764-772
- [3]. N. Kekre, B. Djordjevic, C. Touchie
Spontaneous tumour lysis syndrome
Canadian Medical Association May 15; 2012; 184 (8)
- [4]. B. Coiffer, A. Altman, C-H. Pui, A. Younes, MS. Cairo
Guidelines for the management of pédiatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review
J. Clin. Oncol. 2008 juin 1; 26 (16): 2767-78
- [5]. I. Tazi, H. Nafil, J. Elhoudzi, L. Mahmal, M. Harif
Management of pediatric tumor lysis syndrome
Arab journal of nephrology and transplantation 2011 sept, 4 (3): 147-54
- [6]. J. Bedrna, J. Polcak
Akuter harnleiterverschluss nach bestrahlung chronister leukamien mit rontgenstrahlen
Med Klin. 1929; 25: 1701
- [7]. AR. Al-Tawheed, KA. Al-Awadi, EO. Kehinde, H. Abdul-Halim, A. Al-Hunayan, Y. Ali, AH. Mohammed
Anuria secondary to hot weather-induced hyperuricemia: Diagnosis and management
Annals of Saudi Medicine, 2003; 23 (5): 283-290.

- [8]. J. Zusman, D. M. Brown, M. E. Nesbit
Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia.
N. Engl. J. Med. 1973 dec. 20, 289 (25): 1335-40.
- [9]. J. C. Arsenau, G. P. Canellos, P. M Banks, C. W. Berard, H. R. Gralnick, V. T. JR
De Vita
American Burkitt 's lymphoma: A clinicopathologic study of 30 cases.
I .Clinical factors relating to prolonged survival
Am. J. Med. 1975, 58, 314
- [10]. D.S. Ettinger, W.G. Harker, H.W. Gerry, R.C. Sanders, R. Saral
Hyperphosphatemia, hypocalcemia and transient renal failure.Results of cytotoxic treatment of acute lymphoblastic leukemia.
JAMA, 1978 juin 9, 239 (23): 2472 -4.
- [11]. A .Kanfer, G. Richet, J. Roland, F. Chatelet
Extreme hyperphosphatemia causing acute anuric nephrocalcinosis in lymphosarcoma
Br. Med. J. 1979, 2, 1320.
- [12]. JB. Romero, IC. Fernandez, CH. Saez, JL. J. Morales, F. G. De La Llana
Sindrome de lisis tumoral espontaneo en una paciente con linfoma no hodgkin
An. Med. Interna (Madrid) 2005;22: 387-389
- [13]. Y.S. Kanwar, J.R. Manaligod
Leukemic urate nephropathy
Arch. Pathol. 1975, 99, 467
- [14]. C.M. Kjellstrand, D.C. Campbell, B. Von Hartitzsch, TH.J.Buselmeier
Hyperuricemic acute renal failure
Arch. Intern. Med 1974,133, 349

- [15]. R.E. Lynch, C.M. Kjellstrand, P.F. Coccia
Renal and metabolic complications of Childhood non- HodgKin's lymphoma
Sem. Oncol. 1977,4 :325-34.
- [16]. P.Silverman, C.W.Distelhorst
Metabolic emergencies in clinical oncology.
Semin. Oncol. 1989 dec ; 16(6) : 504-15
- [17]. J.C. Arseneau, C.M. Bagley, T. Anderson, G.P. Canellos.
Hyperkalaemia, a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma
Lancet. 1973 janv6 ; 1(7793) : 10-4
- [18]. H.D. Brereton, T.Anderson, R.E. Johnson, P.S. Schein
Hyperphosphatemia and hypocalcemia in Burkitt lymphoma: Complications of
chemotherapy
Arch Intern. Med. 1975 fev ; 135(2) :307-9
- [19]. E.C. Cadman, W.B. Lunberg, J.R. Bertino.
Hyperphosphatemia and hypocalcemia : accompanying rapid cell lysis in a
patient with Burkitt's lymphoma and Burkitt cell leukemia
Am .J. Med. 1977 fev ; 62(2) : 283-90
- [20]. L.F. Cohen, JE Balow, IT Magrath, DG poplack, JL Ziegler.
Acute tumor lysis syndrome: A review of 37 patients with BurKitt's lymphoma
Am. J. Med. 1980 avr, 68(4) : 486-91
- [21]. H. yang, MH Rosove, RA. Figlin
Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in
lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and
chronic lymphocytic leukemia.
Am .J. Hematol. 1999 dec, 62(4) : 247-50.

- [22]. M. Jensen, U. Winkler, O. Manzke, V. Diehl, A. Engert.
Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an antic-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab).
Ann. Hematol. 1998 août, 77 (1-2) : 89-91.
- [23]. E.J. Dann, R. Fineman, JM. Rowe.
Tumor lysis syndrome after STI571 in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.
J. Clin. Oncol. 2002 janv. 1 ; 20(1) :354-5.
- [24]. C. Keane, A. Henden, R. Bird.
Catastrophic tumor lysis syndrome following single dose of imatinib.
Eur. J. Haematol. 2009 mars, 82, (3) :244-5.
- [25]. E. Terpos, M. Politou, A. Rahemtulla.
Tumor lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration.
J. Cancers, Res. Clin. Oncol. 2004 oct. 130 (10) : 623-5.
- [26]. N. le Guyader, G. Leverger, B. Coiffier, MC. Husson.
Syndrome de lyse tumorale : prise en charge thérapeutique
Dossier du CNHIH, Avril 2006, Tome XX VII, 2, p : 3-22.
- [27]. KR. Hande, GC. Garrow.
Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma
Am. J. Med. 1993 fév. 94(2) : 133-9.
- [28]. D'après la communication de F. Dreyfus
Syndrome de lyse tumorale : épidémiologie et facteurs de risque
Réanimation 14 (2005) S217-S220

- [29]. C. Guilhem
LE syndrome de lyse tumorale en réanimation pédiatrique : A propos de 28 cas consécutifs de 2006 à 2011
Thèse d'exercice 2011.
- [30]. I. Guichard
SLT aigue chez les patients d'hématologie admis en réanimation
Thèse d'exercice 2008.
- [31]. E. Jabbour, V. Ribrag
Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale
La revue de médecine interne 26 (2005) 27-32
- [32]. TC. Griffin, WP. Bowman, NJ. Winick, GR. Buchanan.
Treatment of advanced stage diffuse, Small non-cleaved cell lymphoma in Childhood: further experience with total therapy B.
Med Pediatr Oncol 1994,23 :393-9.
- [33]. WP. Bowman, JJ, shuster, B. Cook, T. Griffin, F. Behm, J. Pullen, et al.
Improved survival for children with B- cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study
J clin Oncol 1996, 14(4) : 1252-61
- [34]. FB. Stapleton, DR. Strother, S. Roy 3rd, RJ. Wyatt, CP. Mckay, SB. Murphy.
Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma.
Pediatrics 1988, 82(6): 863-9.

- [35]. C. Patte, C. Sakiroglu, S. Ansoborlo, A. Baruchel, E. Plouver, H. Pacquement, et al.
Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Urate oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 Protocol.
Ann Oncol 2002,13 :789-95
- [36]. A. Atra, M. Gerrard, R. Hobson, JD Imeson, S. Ashley, CR. Pinkerton
Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-All) and stage IV B-Cell non-hodgkin's lymphoma (B-NHL)-results of the UKCCSG 9003 Protocol.
Br J Cancer 1998,77(12) :2281-5
- [37]. DP. Jones, H. Mahmoud, RW. Chesney.
Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management
Pediatr Nephrol 1995,9 :206-12
- [38]. D'après la communication de G. Friedlander
Syndrome de lyse tumorale : physiopathologie
Réanimation 14 (2005) S221_S223
- [39]. G. Larsen, M. Loghman-Adham
Acute renal failure with hyperuricemia as initial presentation of leukemia in children.
J. Pediatr Hematol Oncol 1996,18 :191-4
- [40]. M. Lotfi, JM. Brandwein
Spontaneous acute tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia ? A single case report with discussion of the literature.
Leuk Lymphoma 1998, 29 :625-8

- [41]. MD. Seftel, H. Bruyere, M. Copland, DE. Hogge, DE. Horsman, SH. Nantel et coll.
Fulminant tumour lysis syndrome in acute myelogenous leukaemia with inv(16) (p13, q22).
Eur J Haematol 2002,69: 193-9
- [42]. RD. Hain, L. Rayner, S. Weitzman, A. Lorenzana.
Acute tumour lysis syndrome complicating treatment of stage IVS neuroblastoma in infants Under six months old.
Med Pediatr Oncol 1994,23 :136-9.
- [43]. TE. Lobe, MS. Karkera, MD. Custer, RE. Shenefelt, EC. Douglass.
Fatal refractory hyperkalemia due to tumor lysis during primary resection for hepatoblastoma.
J Pediatr Surg 1990,25 :249-50
- [44]. G. Nicoline.
Emergencies and their management
Eur J Cancer 2002, 38 :1365-79
- [45]. RC. Chasty, JA Liu-Yin.
Acute tumour lysis syndrome
Br. J Hosp Med 1993,49 :488-92
- [46]. L. Baeksgaard, JB. Sorensen.
Acute tumor lysis syndrome in solid tumors-a case report and review of the literature.
Cancer Chemother Pharmacol 2003,51 :187-92
- [47]. AM. Jasek, HJ. Day.
Acute spontaneous tumor lysis syndrome
Am J Hematol 1994,47 :129 :31.

- [48]. AY. Rostom, G. El-Hussainy, A.Kandil, A. Allam
Tumor lysis syndrome following hemi-body irradiation for metastatic breast cancer.
Ann On col 2000,11 :1349-51
- [49]. T. Schifter, A. Cohen, UH. Lewinski
Sever tumor lysis syndrome following splenic irradiation.
Am J Hematol1999, 60 :75-6.
- [50]. P. Cech, JB. Block, LA. Cone, R. Stone
Tumor lysis syndrome after tamoxifen flare.
N Engl J Med 1986,315 :263-4
- [51]. RO. Dillman.
Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy
Cancer Metastasis Rev.1999, 18 :465-71
- [52]. M. Jensen, U. Winkler, O. Manzke, V. Diehl, A. Engert.
Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab).
Ann Hematol 1998,77 :89-91
- [53]. L. Kunkel, A. Wong, T. Maneatis, J. Nickas, T. Brown, A. Grillo-lopez et coll.
Optimizing the use of rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma : a benefit-risk update.
Semin Oncol 2000, 27:53-61
- [54]. A. Vora, M. Bhutani, A. Sharma, V. Raina.
Sever tumor lysis syndrome during treatment with STI 571 in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase
Ann Oncol 2002; 13 :1833-4

- [55]. Al. Shamseddine , AM. Khalid, MH. Wehbeh.
Acute tumor lysis syndrome with squamous cell carcinoma of the vulva.
Gynecol Oncol 1993,51 :258-60.
- [56]. B. Pulla, YM. Barri, E. Anaissie
Acute renal failure following bone marrow transplantation.
Ren Fail 1998,20 : 421-35.
- [57]. HH. Hsu, CL. Lin, YC. Chen, JT. Fang, CC. Huang
An enormous abdominal mass associated with acute renal failure
Ren Fail 2001,23 :721-5.
- [58]. CH. Coggins.
Renal failure in lymphoma.
Kidney Int 1980,17 :847-55.
- [59]. MF. Fer, TD. McKinney, RL. Richardson, KR. Hande, RK. Oldham, FA. Greco.
Cancer and the kidney : complications of neoplasms
Am J Med 1981,71 : 704-18.
- [60]. MB. Garnick, RJ. Mayer.
Acute renal failure associated with neoplastic disease and its treatment.
Semin Oncol, 1978,5 :155-65.
- [61]. D. Glicklich, MW. Sung, M. Frey.
Renal failure due to lymphomatous infiltration of the kidneys. Report of three
new cases and review of the literature.
Cancer 1986, 58 :748-53.
- [62]. WF. 3rd Whitmore, AT. Skarin, DS. Rosenthal.
Urological presentations of non Hodgkin's lymphomas.
J Urol 1982, 128 :953-6.

- [63]. R. Seth, AS. Bhat.
Management of common oncologic emergencies.
Indian J pediatr 2011, juin, 78 (6) :709-17
- [64]. SC. Howard, DP. Jones, C-H. Pui.
The tumor lysis syndrome.
N. Engl. J. Med 2011 mai 12,364(19) : 1844-54.
- [65]. MS. Cairo, B. Coiffer, A. Reiter, A. Younes.
Recommandations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adultes and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus
Br. J .Haematol. 2010 mai, 149 (4): 578-86
- [66]. RC. Chasty, JA. Liu-Yin.
Acute tumor lysis syndrome
Br. J. Hosp. Med 1993 avr 7; 49 (7) : 488-92
- [67]. BT. Fisher, TE. Zaoutis, KH. Leckerman, R. Localio, R. Aplenc.
Risk factors for renal failure in pediatic patients with acute myeloid leukemia : a retrospective cohort study.
Pediatre Blood Cancer. 2010 oct; 55 (4) : 655-61.
- [68]. MS. Cairo, M. Bishop.
Tumor lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification.
Br. J. Haematol.2004, 127 (1) :3-11.
- [69]. E. Bachand-Duval
Prévenir et traiter l'hyperuricémie dans le syndrome de lyse tumorale
Bulletin d'information du centre d'information sur le médicament 2011,
volume 11, Numéro 1, p 1-5

- [70]. A. Levin, DG. Warnock, RL. Mehta, et al.
Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative.
Am. J. kidney Dis 2007, 50 : 1-4.
- [71]. C.D. Flombaum.
Metabolic emergencies in the cancer patient
Semin Oncol. 2000 juin, 27 (3) :322-34.
- [72]. A. Duzova, M. Cetin, F. Gumruk, S. Yetgin.
Acute tumor lysis syndrome following a single-dose corticosteroid in children
with acute lymphoblastic leukaemia.
Eur J. Haematol 2011 juin, 66 (6) : 404-7.
- [73]. AA. Yarpuzlu.
A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis
syndrome
Clin. Chim. Acta.2003 juill 1,333(1) :13-8
- [74]. MB. Davidson, S. Thakkar, JK. Hix, ND. Bhandarkar, A. Wong, MJ. Schreiber.
Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of Tumor lysis
syndrome.
Am.J.Med.2004 avr 15,116(8) :546-54.
- [75]. A. Will, E. Tholouli.
The clinical management of tumor lysis syndrome in haematological
malignancies.
Br. J. Haematol.2011 juill,154(1) :3-13
- [76]. ML. Duerst, ME. Jump, EE. Osgood, DA. Rigas.
The nucleic acids and other phosphorus compounds of human leukemic
leukocytes : relation to cell maturity.
J.Lab.Clin.Med.1956 sept, 48 (3) :356-78.

- [77]. LA. Hebert, J. Jr. Lemann, JR. Petersen, EJ. Lennon.
Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration.
J.Clin.Invest.1966dec, 45 (12):1886-94
- [78]. WC.O'Neill.
The fallacy of the calcium-phosphorus product.
Kidney Int.2007 oct, 72(7) :792-6.
- [79]. SC.Howard,RC.Ribeiro,C-H.Pui.
Acute complications. In: C-H. Pui, ed. childhood leukemias.
2nd ed. New York: Cambridge university press, 2006 :709-8
- [80]. F. Locatelli, F. Rossi.
Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome.
Contrib Nephrol.2005, 147 :61-8.
- [81]. RW. Berliner, JG. Hilton, TF. YU, TJ. Kennedy.
The renal mechanism for urate excretion in man.
J.Clin.Invest.1950 avr,29(4) :396-401.
- [82]. AB. Gutman, TF.YU, L. Berger.
Tubular secretion of urate in man.
J.Clin.Invest.1959 oct, 38 :1778-81.
- [83]. KR. Hande, CV. Hixson, BA. Chabner.
Postchemotherapy purine excretion in lymphoma patients receiving allopurinol.
Cancers res.1981 juin, 41(6) :2273-9
- [84]. C. Bouropoulos, N. Vagenas, PG. Klepetsanis, N. Stavropoulos, N. Bouropoulos.
Growth of calcium oxalate monohydrate on uric acid crystals at sustained supersaturation.
Cryst Res Technol 2004, 39 :699-704.

- [85]. F. Grases, P. Sanchis, B. Isern, J. Perello, A. Costa-Bauza.
Uric acid as inducer of calcium oxalate crystal development.
Scand. J. Urol Nephrol 2007, 41:26-31
- [86]. FH. Chan, D. Carl, LJ. Lyckholm.
Severe lactic acidosis in a patient with B-Cell lymphoma: a case report and review of the literature.
Case report Med.2009, 2009:534-561.
- [87]. M. Tiefenthaler, A. Amberger, N. Bacher, BL. Hatmann, R. Margreiter, R. Kofler, et al.
Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells.
Br.J.Haematol.2001 sept, 114 (3) :574-80.
- [88]. CJ. Lettieri, BW. Berg.
Clinical features of non-Hodgkin's lymphoma presenting with acute liver failure: a report of five cases and review of published experience.
Am.J.Gastroenterol.2003 juill,98(7) :1641-6.
- [89]. AK. Abu-Alfa, A. Younes.
Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management.
Am. J. Kidney Dis 2010 mai,55(5 suppl3) :S1-13, quiz S 14-9.
- [90]. M. Darmon, M. Ciroldi, G. Thiery, B. Schlemmer, E. Azoulay.
Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients.
Crit care 2006, 10 (2) :211
- [91]. R. Solomon, C. Werner, D. Mann, J. D'Elia, P. Silva.
Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents.
N. Engl. J. Med 1994 nov 24,331(21) :1416-20.

- [92]. H. Uchiumi, T. Matsushima, A. Yamane, N. Doki, H. Irisawa, T. Saitoh, et al.
Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation.
Int. J. Hematol. 2007 août, 86 (2):137-42.
- [93]. M. Franchini, MN. Dario Di Minno, A coppola.
Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies.
Semin Thromb. Hemost. 2010 juin, 36 (4) :388-403.
- [94]. M. Haas, I. Ohler, H. Watzke, G. Bohming, R. Prokesch, W. Druml.
The spectrum of acute renal failure in tumor lysis syndrome.
Nephrol. Dial. Transplant 1999 mars, 14 (3) : 776-9
- [95]. M. Shimada, RJ. Johnson, WS. Jr. May, V. Lingegowda, P. sood, T. Nakagawa, et al.
A. novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumor lysis syndrome.
Nephrol. Dial. Transplant. 2009 oct. 24 (10) :2960-4.
- [96]. J. Hochberg, MS. Cairo
Tumor lysis syndrome: current perspective.
Haematologica 2008 janv, 93 (1) : 9-13.
- [97]. S. Jeha
Tumor lysis syndrome.
Semin. Hematol 2001 oct, 38 (4 suppl 10) : 4-8.
- [98]. LD. Kennedy, VO. Ajiboye.
Rasburicase for the prevention and treatment of hyperuricemia in tumor lysis syndrome.
J. Oncol. Pharm practica 2010, 6(3) : 205-13.

- [99]. V. Karajala, W. Mansour, JA. Kellum.
Diuretics in acute kidney injury.
Minerva Anesthesiol 2009 mai, 75 (5) : 251-7.
- [100].CM. Nzerue
The tumor lysis syndrome
N. Engl .J. Med. 2011 août 11, 365 (6): 573, author replay 573-4
- [101].JD. Conger, SA. Falk.
Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy.
J. Clin. Invest. 1977 mai, 59(5) ; 786-93.
- [102].TI. Mughal, AA. Ejaz, JR. Foringer, B. Coiffier.
An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome.
Cancer Treat. Rev. 2010 avr, 36 (2) : 164-76.
- [103].AD. Ten Harkel, JE. Kist-Van Holthe, M. Van Weel, MM. Van Der Vorst.
Alkalinization and the tumor lysis syndrom.
Med. Pediatr. Oncol. 1998 juill, 31 (1) : 27-8.
- [104].JE. Seegmiller.
Xanthine stone formation
Am. J. Med. 1968 : 45 (5) : 780-73
- [105].H. Van Den Berg, AM. Reintsema.
Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalinisation.
Ann. Oncal. 2004 janv, 15 (1) : 175-6.
- [106].IH. Krakoff, RL. Meyer.
Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma: use of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor.
JAMA. 1965 juill 5,193: 1-6.

[107].RC. De Conti, P. Calabresi.

Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease.

N. Engl. J. Med. 1966 mars 3, 274(9): 481-6.

[108].SP. Andreoli, JH. Clark. WA. Mcguire, JM. Bergstein.

Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol : relationship to acute renal failure.

J. Pediatr. 1986 aout, 109(2): 292-8.

[109].PR. Band, DS. Silverberg, JF. Henderson, RA. Ulan, RH. Wensel, TK. Banerjee, et al.

Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol.

N. Engl. J. Med. 1970 aout 13, 283(7): 354-7.

[110].J. Hochberg, Ms. Cairo.

Rasburicase: future directions in tumor lysis management.

Expert Opin Biol Ther. 2008 oct, 8 (10): 1595-604.

[111].LA. Stucky.

Acute tumor lysis syndrome: assessment and nursing, implications.

Oncol Nurs Forum. 1993 fev, 20 (1): 49-57.

[112].RV. Smalley, A. Guaspari, S. Haase-Statz, SA. Anderson, D. Cederberg, JA. Hohneker.

Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia,

J. Clin. Oncol. 2000 avr, 18 (8): 1758-63.

- [113].A. Gutierrez-Macias, E. Lizarralde-Palacios, P. Martinez-Odriozola, F. Miguel-De La Villa.
Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricemia.
BMJ. 2005 sept 17, 331 (7517): 623-4.
- [114].J. Feusner, MS. Farber.
Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome.
Semin Oncol. 2001, 28 (Suppl 5): 13-8.
- [115].CH. Pui, MV. Relling, F. Lascombes, PL. Harrison, A. Struxiano, JM. Mondesir, et al.
Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies.
Leukemia 1997 nov, 11 (11) : 1813-6.
- [116].CH. Pui, S. Jeha, D. Irwin, B. Camitta.
Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial.
Leukemia 2001 oct, 15 (10): 1505-9.
- [117].BT. Yim, RP. Sims-Mccallum, PH. Chong.
Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia.
Ann Pharmacother. 2003 aout, 37 (7-8): 1047-54.
- [118].BD. Cheson, BS. Dutcher.
Managing malignancy-associated hyperuricemia with rasburicase.
J. Support Oncol. 2005 avr, 3 (2) : 117-24.

- [119].CH. Pui, HH-Mahmoud, JM. Wiley, GM. Woods. G. Leverger, B. Camitta, et al.
Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma.
J. Clin. Oncol 2001 fev 1, 19 (3) : 697-704.
- [120].SC. Goldman, JS. Holcenberg, JZ. Finklestein, R. Hutchinson, S. Kreissman, FL. Johnson, et al.
A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis.
Blood. 2001 mai 15, 97 (10): 2998-3003.
- [121].DK. Cheuk, AK. Chiang, GC. Chan, SY. Ha.
Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer.
Cochrane Database Syst Rev 2010, (6): CD 006945.
- [122].Y. Bertrand, F. Mechinaud, B. Brethon, V. Mialou, A. Auvrignon, B. Nelken, et al.
SFCE (Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) recommendations for the management of tumor lysis syndrome (TLS) with rasburicase : an observational survey.
J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2008 avr, 30 (4): 267-71
- [123].R. Harbour, J. Miller.
A new system for grading recommendations in evidence based guidelines.
BMJ 2001 aout 11, 323 (7308) : 334-6.
- [124].LA. Browning, JA. Kruse.
Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration.
Ann pharmacother 2005 nov, 39 (11): 1932-5.

[125].JM. Elinoff, RB. Salit, HC. Ackerman.

The tumor lysis syndrome

N. Engl. J. Med 2011 aout 11,365 (6): 571-2, author reply 573-4

[126].Association des pharmaciens du canada.

[http : // w w w.e-therapeutics. Ca](http://www.e-therapeutics.ca)

[127].A. Rajendran, D. Bansal, R. K. Marwaha, S.C. Singhi.

Tumor lysis syndrome

Indian .J. pediatr 2013 january, 80 (1): 50-54.

[128].M. Tonelli, N. Pannu, B. Manns.

Oral phophate binders in patieuts with kidney failure.

N. Engl. J. Med 2010 avr 8, 362 (14): 1312-24.

[129].A. Sakarcan, R. Quigley.

Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno- venous hemofiltration.

Pediatr. Nephrol 1994 juin, 8 (3): 351-3

[130].D. Heney, A. Essex-Cater, JT. Brocklebank, CC. Bailey, IJ. Lewis.

Continuous arteriovenous haemofitration in the treatement of tumor lysis syndrome.

Pediatr. Nephrol. 1990 mai, 4 (3): 245-7.

[131].GE. Deger, RD. Wagoner.

Peritoneal dialysis in acute uric acid nephropty.

Mayo Clin. Proc. 1972 mars, 47 (3): 189-92.

[132].J.P. Gutzwiller, D. Schneditz, AR. Huber, C. Schindler, F. Gutzwiller, CE. Zehnder.

Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quautify dialysis dose.

Nephrol.Dial. Transplant 2002 juin, 17 (6): 1037-44.

- [133].TH. Jaing, C. Hsueh, YL. Tain, IJ .Hung, SH. Hsia, CC. Kao.
Tumor lysis syndrome in an infant with Langerhans cell histiocytosis
successfully treated using continuous arteriovenous hemofiltration.
J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2001 fevr, 23 (2): 142-4.
- [134].NA. Bishof, TR. Welch, CF. Strife, FC. Ryckman.
Continuous hemodiafiltration in children.
Pediatrics. 1990 mai, 85 (5): 819-23.
- [135].TE. Bunchman, NJ. Maxvold, J. Barnett, A. Hutchings, MR. Benfield
Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate
anticoagulation
Pediatr. Nephrol. 2002 mars, 17 (3): 150-4.
- [136].SL. Saccente, EC. Kohaut, RL. Berkow.
Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous
hemofiltration.
Pediatr. Nephrol. 1995 oct, 9 (5): 569-73.
- [137].HH. Mahomoud, G. Leverger, C. Patte, E. Harvey, F. Lascombes.
Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia.
Br. J. Cancer 1998, 77: 18-20.
- [138].PG. Metnitz, CG. Krenn, H. Steltzer, T. Lang, J. Ploder, K. Lenz, et al.
Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in
critically ill patients.
Crit Care Med 2002, 30 :2051-8.
- [139].GC. Tsokos, JE. Balow, RJ. Spiegel, IT. Magrath.
Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic
lymphomas.
Medicine 1981, 60: 218-29.

[140].CM. Kjellstrand, DC. Compbell, B. Von Hartitzsch, TJ. Buselmeier.

Hyperuricemic acute renal failure.

Arch Intern Med 1974, 133 : 349-59.

[141].JD. Conger.

Acute uric acid nephropathy

Med Clin North Am 1990, 74 : 859-71.

[142].K. seidemann, U. Meyer, P. Jansen, E. Yakisan, K. Rieske, M. Fuhrer et al.

Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non- Hodgkin's lymphoma and B-All.

Observations from the BFM-trials. Klin Pediatr 1998, 210: 279-84.

[143].J. Kelton, WN. Kelley, EW. Holmes.

A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy.

Arch Intern Med 1978, 138: 612-5.