



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 26

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/03/2015

PAR

Mlle. **Lamia OULKADI**

Née Le 03 octobre 1988 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Chimiothérapie-hémopathies malignes-insuffisance rénale
syndrome de lyse tumorale.

JURY

Mr. **M. HARIF**

Professeur d'hématologie

PRESIDENT

Mme. **L. CHABAA**

Professeur de biochimie

RAPPORTEUR

Mme. **J. EL HOUDZI**

Professeur agrégée d'hématologie pédiatrique

Mme. **W. FADILI**

Professeur agrégée de néphrologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je
m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes
malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

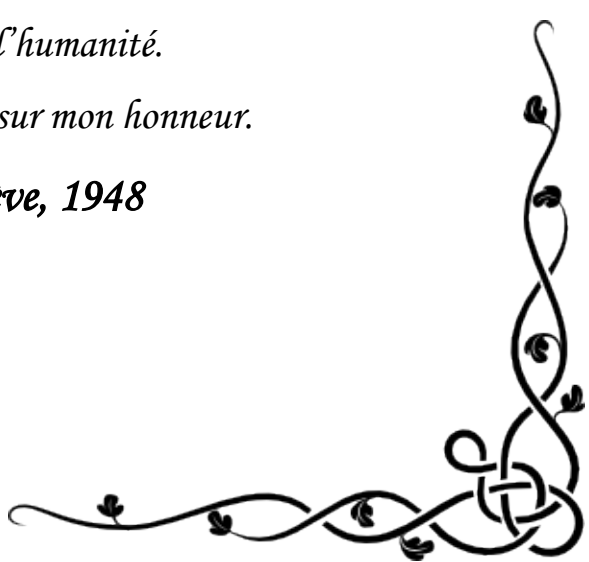
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon
contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL	Hématologie –

		Lahoucine	clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie– chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato– orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation

PROFESSEURS AGREGES

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie-	KHALLOUKI	Anesthésie-

	clinique	Mohammed	réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISI Khalid (Militaire)	Traumato– orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie – Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo– phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique

BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie– réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie– générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie

EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine	LAFFINTI Mahmoud	Psychiatrie

	physique et réadaptation fonctionnelle	Amine (Militaire)	
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro– entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo– phtisiologie

EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse ...



Au bon Dieu, Tout puissant

*Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

Aux meilleurs parents du monde,

*A ceux qui m'ont donné la vie,
A ceux qui m'ont toujours tout donné sans jamais rien compter,
Les mots se font pauvres et impuissants pour vous exprimer ce que je ressens en écrivant ces quelques
lignes*

*Chère maman, sans toi, je ne suis qu'un corps sans âme. Je respire ton amour au quotidien. Tu es la
lanterne qui illumine mon chemin, ma boussole quand je perds le nord. Ma mère est un puits inépuisable
d'amour, un océan de tendresse et un ouragan d'émotions. Tu es l'incarnation de la bonté, tu as toujours
su donner et donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là
sans toi. Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin. Pour toutes les peines que tu as endurées en
m'accompagnant durant ce long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue. Ces quelques
mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et
t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*Cher papa, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération
pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être. Je me rappelle de tous les
moments où tu m'as poussé à travailler et à réussir. J'ai vécu dans l'admiration de ta bonté et de ta
générosité infinie. J'espère que mon travail sera le témoignage de mon respect et mon amour le plus
profond.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te
rendre un minimum de ce que je te dois.*

A mes très chères sœurs Amal et Hanane

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni ma gratitude et ma reconnaissance envers
les innombrables et immenses encouragements durant toutes les années de mes études, vous avez
toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. Je suis très fière de vous. Je vous
offre ce travail, Qui est le votre avant d'être le mien,*

A ma très chère amie Dounia

*Tu as été là pendant tous les moments durs et les périodes difficiles que j'ai traversé, Tu as
supporté mon stress, mes caprices et mes sauts d'humeur,
Tu as toujours su trouver les mots pour me faire sourire quand je pleurais, et pour me motiver
quand je baissais les bras,
Je te dédie ce travail qui ne serait accompli sans tes renforts,
Puisse le bon Dieu te protéger et te bénir.
Je t'aime beaucoup.*

A la mémoire de ma grand mère Lala Jmia AIT YOUSSEF

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

*Le destin ne nous a pas permis de se voir et nous a pas donner le temps pour jouir ce bonheur ensemble. J'aurais tant aimé que vous soyez présente aujourd'hui.
Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis*

À ma chère grand-mère paternelle

*Que dieu vous préserve de tout mal et vous accorde une longue vie.
À la mémoire de mes grands-pères
Que dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.*

A mes deux adorables petites nièces Sahar et Aicha

*Vous êtes une source de bonheur et de douceur,
Je remercie le bon Dieu de votre présence et je le prie de vous protéger.*

A mon très chère cousin Abderrahim

*Veuillez accepter l'expression de mon respect, ma gratitude pour votre soutien, compréhension et encouragements.
Je vous souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et prospérité.*

À Alaa JOUADI ,

Hicham SAHI et à toutes la famille OULKADI, la familles MERZOUGUI ABDOU

En témoignage de mon affection et mon profond respect.

A mes chères amies Hasna BENTAHHER, Raouya KAMRANI, Meriem

RABITATEDDIN, Ibtissam OULD ITTOU, Zineb NACIRI

Je souhaite vous avoir toujours autour de moi

***A mes très chers professeur Mr Omar AMAHMID, Mr Zakaria BENHADDA ,
Mr Hicham , Mme BELFHILI et à tous mes Professeurs***

*Vous m'avez éduqué et enseigné.
Chacun de vous m'a appris un jour une lettre ou un mot.
C'est par vos cours et votre instruction que j'ai gravi
les échelons de la vie
C'est par les mots que vous m'avez appris que je rédige aujourd'hui cette thèse,
Peut être vous n'êtes pas aujourd'hui ici,
Mais mes pensées sont à vous,
Mes chers professeurs !*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

REMERCIEMENTS

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR M.HARIF
PROFESSEUR DE D'HEMATOLOGIE ET DIRECTEUR DU CHU MOHAMED VI MARRAKECH**

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Veillez, Cher Maître trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR L.CHABAA
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE
CHU MOHAMED VI- MARRAKECH**

Vous m'avez consacré votre temps précieux et votre aimable sollicitude, sans réserve.

Vous m'avez toujours reçu avec beaucoup de gentillesse et avec spontanéité.

Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordée.

Quels que soient les mots utilisés, je ne saurais vous exprimer suffisamment mes remerciements et mon témoignage de ma profonde estime, ma haute considération et ma très haute admiration.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR S.CHELLAKH
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE**

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour la simplicité avec laquelle vous nous avez accueillis

Veillez accepter, Chère Maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR J.ELHOUDZI
PROFESSEUR AGREGÉ D'HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE**

Vous nous faites l'honneur de vous intéresser à notre travail et de bien vouloir siéger dans notre jury.

Nous vous remercions pour votre bienveillance ainsi que les précieux conseils promulgués pour la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR W.FADILI
PROFESSEUR AGREGÉ DE NEPHROLOGIE

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous avons pu, au cours du stage de 5^{ème} année passé au service de néphrologie, apprécier vos qualités
humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques.*

*Veuillez trouver ici, Chère Maître, le témoignage de notre grande
estime et de notre sincère reconnaissance.*

*LISTE DES
ABBREVIATIONS*

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASCO	: American society of clinical oncology
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIVD	: coagulation Intra-vasculaire disséminée
COPAD	: cyclophosphamide, oncovin (vincristine), prednisone, adriamycine
COPADM	: cyclophosphamide, oncovin, adriamycine ,méthotrexate
COP	: cyclophosphamide, oncovin, prednisone
CYVE	: cytarabine, etoposide
EER	: Epuration extra-rénale
IRA	: Insuffisance rénale aigue
IVA	: Vincristine,Actinomycine,Ifosfamide
IV	: Intraveineux
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigue myéloblastique
LDH	: Lactate déshydrogénase
LMC	: Leucémie myéloïde chronique
LNH	: Lymphome non hodgkinien
LNS	: Limite normale supérieure
OMI	: Œdèmes des membres inférieurs
POG	: Pediatric oncologic group
PPC	: Produit phosphocalcique
SFCE	: Société française des cancers de l'enfant
SG	: Sérum glucosé
SLT	: Syndrome de lyse tumorale
UKCCSG	: United kingdom children cancer study group

*LISTE
DES FIGURES*

LISTE DES FIGURES

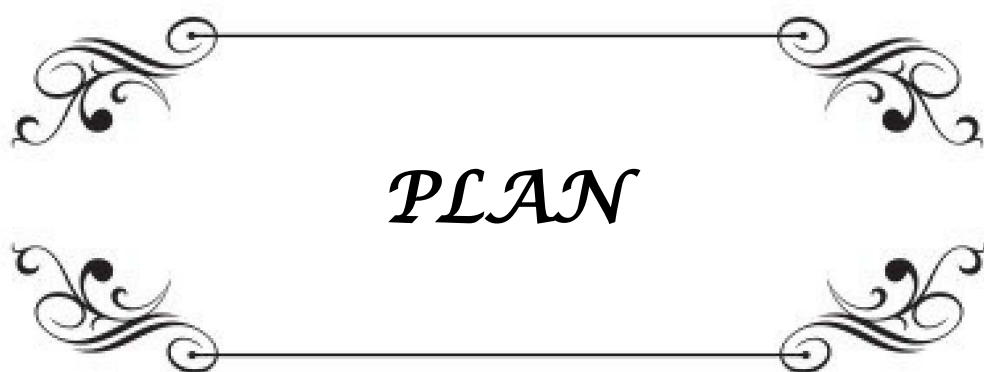
- Figure 1** : Répartition des patients selon l'âge.
- Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 3** : Répartition des cas du SLT selon l'hémopathie maligne sous-jacente.
- Figure 4** : Répartition des hémopathies malignes chez les enfants.
- Figure 5** : Répartition des hémopathies malignes chez les adultes.
- Figure 6** : La fréquence des anomalies biologiques du SLT.
- Figure 7** : Physiopathologie du SLT.
- Figure 8** : Facteurs intervenants dans le SLT.
- Figure 9** : Mécanismes physiopathologiques du SLT.
- Figure 10** : Cristaux d'acide urique en cristallographie (vue de gauche) ou en microscopie électronique (vue de droite).
- Figure 11** : Schéma représentant les deux cercles vicieux du SLT.
- Figure 12** : Métabolisme des bases puriques et mode d'action des médicaments hypouricémiants.

*LISTE
DES TABLEAUX*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Répartition du SLT chez les enfants selon les années.
Tableau II	: Répartition du SLT chez les adultes selon les années.
Tableau III	: Signes fonctionnels présents chez les patients étudiés.
Tableau IV	: Signes physiques du SLT.
Tableau V	: Classification du SLT chez les patients colligés.
Tableau VI	: Répartition des cas selon le type de SLT.
Tableau VII	: Répartition des anomalies biologiques selon l'âge
Tableau VIII	: La fréquence du SLT dans notre série comparée à la littérature
Tableau IX	: Répartition des patients selon l'âge dans les séries
Tableau X	: Hémopathies malignes sous jacentes dans les différentes séries d'étude chez les enfants
Tableau XI	: Hémopathies malignes dans les différentes séries d'étude chez les adultes
Tableau XII	: Hémopathies malignes sous jacentes dans les différentes séries d'étude
Tableau XIII	: Fréquence de survenue du SLT en fonction du type d'hémopathies
Tableau XIV	: SLT biologique selon la classification de Cairo et Bishop
Tableau XV	: SLT clinique selon la classification de Cairo et Bishop adaptée à une population pédiatrique
Tableau XVI	: Classification du SLT selon Cairo et Bishop
Tableau XVII	: Définition clinique et biologique du SLT selon Howard
Tableau XVIII	: Fréquence du SLT biologique et clinique dans les différentes séries d'étude
Tableau XIX	: SLT spontanée/SLT induit dans les différentes séries d'étude
Tableau XX	: Répartition des selon la fréquence des anomalies biologiques dans les différentes séries
Tableau XXI	: Les anomalies biologiques selon les différentes séries
Tableau XXII	: La fréquence de l'IRA selon les différentes séries d'étude
Tableau XXIII	: Protocoles thérapeutiques des hypouricémiants utilisés pour le traitement du SLT

- Tableau XXIV** : Traitement des symptômes cliniques liés aux troubles métaboliques du SLT
- Tableau XXV** : Nombre de patients dialysés en début de traitement chimiothérapique dans les études anglaises et américaines comparé à notre étude
- Tableau XVI** : Taux de rémission complète obtenue dans l'expérience américaine du St Jude Children's Research Hospital comparé à notre étude



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I. BUT DE L'ETUDE	4
II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	4
III. ELEMENTS ETUDIES	5
RESULTATS ET ANALYSE	7
I.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	8
1. Fréquence	8
2. Répartition des patients selon l'âge	8
3. Répartition des patients selon le sexe	9
4. Répartition des patients selon les années	10
5. Manifestations cliniques	10
5.1. Signes fonctionnels	10
5.2. Signes physiques	11
6. Hémopathies malignes sous jacentes	11
7. Classification du syndrome de lyse tumorale	13
7.1. SLT clinique /Biologique	13
7.2. SLT spontané / Induit	14
II. DONNEES BIOLOGIQUES :	15
1. SLT biologique	15
2. Fonction rénale	17
3. Activité sanguine des lactates déshydrogénases	17
III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION	17
1. Délai de prise en charge	17
2. Mesures générales	17
2.1. L'hyperhydratation	17
2.2 .Prescription des hypouricémiants	18
3. Mesures spécifiques	18
3.1. Traitement de l'hyperkaliémie	18
3.2. Traitement de l'hyperphosphorémie et de l'hypocalcémie	18
3.3. Traitement de l'insuffisance rénale	18
4. Evolution	19
4.1. Amélioration	19
4.2. Complications	19
4.3. Décès	19
DISCUSSION	20

I. HISTORIQUE	21
II. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES	22
1. Facteurs intervenants	25
1.1. La tumeur	25
1.2. L'hôte	26
1.3. Traitement	27
2. Mécanismes physiopathologiques	28
III.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	31
1. Fréquence	31
2. Répartition des patients selon l'âge	32
3. Répartition des patients selon le sexe	33
4. Répartition des patients selon les années	33
5. Manifestations cliniques	34
5.1. Manifestations en rapport avec l'hyperkaliémie	34
5.2. Manifestations en rapport avec l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie	34
5.3. Manifestations en rapport avec l'insuffisance rénale	35
6. Hémopathies malignes sous jacentes	35
7. Classification du syndrome de lyse tumorale	37
7.1. Première classification du SLT	38
7.2. Classification de Cairo et Bishop	38
7.3. Définition de Howard	42
7.4. Association du SLT biologique au SLT clinique	44
7.5. SLT spontané/Induit	45
IV.MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES	46
1. SLT biologique	48
2. Fonction rénale	50
3. Activité sanguine des lactates déshydrogénases	52
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION	53
1. Mesures préventives	54
2. Mesures thérapeutiques générales	55
2.1. L'hyperhydratation	55
2.2. Diurétiques	55
2.3. Alcalinisation des urines	56
3. Mesures thérapeutiques spécifiques	57
3.1. Traitement hypouricémiant	57
3.2 .Maintien de l'équilibre métabolique	59
3.2.1. Correction de l'hyperkaliémie	59
3.2.2. Correction de l'hyperphosphorémie	60

3.2.3. Prise en charge de l'hypocalcémie	60
3.3. Traitement de l'insuffisance rénale	61
3.3.1. Traitement préventif	61
3.3.2. Traitement curatif	61
4. Evolution	64
4.1. Complications	64
4.2. Décès	66
CONCLUSION	68
RESUMES	70
ANNEXES	77
BIBLIOGRAPHIE	83

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a bold, italicized, serif font.

INTRODUCTION

*L*e syndrome de lyse tumorale (SLT) est une urgence hémato- oncologique ayant des conséquences métaboliques potentiellement graves. Il s'agit d'un ensemble de troubles métaboliques observés essentiellement, mais non exclusivement, dans les hémopathies malignes à temps de dédoublement rapide. Le SLT résulte du relargage massif de produits de la dégradation cellulaire dans la circulation sanguine, dépassant les capacités d'épuration rénale. Les anomalies biologiques observées sont représentées par une hyperuricémie, une hyperkaliémie et une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie [1].

*L*e syndrome de lyse tumorale (SLT) apparaît spontanément en cas de pathologie maligne, du fait de l'évolution tumorale dans quelques tumeurs ayant un taux de prolifération très élevé, tels le lymphome de Burkitt ou la leucémie aigue lymphoblastique. Habituellement, il est déclenché par la chimiothérapie anti-tumorale chez des patients ayant une tumeur très proliférante et sensible au traitement [2].

*L*es risques immédiats sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire d'acide urique et de phosphates pouvant être responsables d'insuffisance rénale qui constitue une complication métabolique sévère.

*L'*incidence du SLT reste sous-estimée ; en dehors des lymphomes de Burkitt et des leucémies aiguës lymphoblastique, où il est particulièrement fréquent et a été bien étudiée. Ce syndrome est associé à une morbidité ainsi qu'à une mortalité importante, rendant nécessaire sa reconnaissance et son traitement rapide et adapté [3-10].

*N*otre étude est une étude rétrospective descriptive d'une série de 24 cas ayant développé un SLT biologique sur hémopathie maligne.

*MATERIELS
ET
METHODES*

I. But de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série de 24 cas ayant développé un SLT biologique selon les critères de Cairo et Bishop sur hémopathie maligne.

Nos patients ont été colligés au service d'hématologie pédiatrique et au service d'hématologie adulte du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Notre étude s'est étalée sur 3 années, de janvier 2011 à décembre 2013. L'objectif était d'étudier le profil épidémiologique et biochimique du SLT biologique dans notre série.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

Etaient inclus dans notre étude tous les patients, quelque soit leur âge et leur sexe, ayant développé un SLT biologique sur hémopathie maligne soit spontanément ou après traitement.

Les critères de SLT selon Cairo et Bishop sont clinico-biologiques. Le SLT biologique est défini par la présence de deux critères biologiques ou plus dans les 3 jours précédents ou les 7 jours suivant la chimiothérapie.

Le SLT clinique est défini par l'association du SLT biologique à au moins un critère clinique [3].

- Les critères biologiques sont définis par :
 - Une concentration d'acide urique sanguin $\geq 476 \mu\text{mol/L}$ ou une augmentation de 25%.
 - Une phosphorémie $\geq 2,1 \text{ mmol/L}$ chez l'enfant et $\geq 1,45 \text{ mmol/L}$ chez l'adulte ou une augmentation de 25% de ce paramètre.

- Une concentration de potassium $\geq 6,0$ mmol/L ou une augmentation de 25%.
- Une concentration de Calcium sanguin $\leq 1,75$ mmol/L ou une diminution de 25%.
- Les Critères cliniques sont :
 - Une insuffisance rénale objectivée par une créatininémie $\geq 1,5 \times$ la limite supérieure à la normale,
 - L'arythmie cardiaque ou mort subite.
 - L'apparition de crises convulsives.

2. Critères d'exclusion :

Etaient exclus de notre étude tous les patients ayant développé un SLT sur tumeur solide, ainsi que les patients dont le diagnostic du SLT était fait dans un autre centre. Les patients pour lesquels il y avait un critère biologique mais dont le bilan biochimique était incomplet n'ont également pas été retenus dans l'étude.

III. Eléments étudiés :

Le recueil de données de chaque patient s'est fait sur la base des dossiers médicaux, des fiches de prescription ainsi que des registres d'hospitalisation et des résultats de bilan biologique sanguin.

Les renseignements recueillis ont été notés sur une fiche d'exploitation (annexe n° 1).

Les données recueillies étaient :

- les données épidémiologiques : âge, sexe, origine et niveau socioéconomique.
- les données cliniques : signes fonctionnels et physiques.
- les données paracliniques : paramètres biologiques, bilan du SLT.
- la nature des hémopathies malignes sous jacentes : LAL, LAM, lymphomes, autres hémopathies.
- la classification du SLT : clinique et/ou biologique.

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

- le type du SLT : spontané ou induit.
- la prise en charge : délai de prise en charge, protocoles thérapeutiques, traitement préventif et traitement curatif.
- l'évolution : amélioration, complications, décès.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. Inside the frame, the word "RESULTATS" is written in a bold, italicized, serif font.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Durant la période s'étalant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2013, 308 nouveaux cas de patients atteints d'hémopathies malignes ont été colligés dans les unités d'hématologie pédiatrique et adulte du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Parmi ces patients, 24 cas ont présenté un SLT biologique, soit une fréquence de 8% des cas hospitalisés au cours de cette période.

La fréquence de SLT biologique chez les enfants de notre série était de 10% contre 6% chez les adultes.

2. Répartition des patients selon l'âge :

Nos patients se répartissaient entre 14 enfants et 10 adultes, respectivement 58 et 42% .(Fig.1)

L'âge des enfants variait entre 4 ans et 15 ans, avec une moyenne d'âge de 7ans $\pm$ écart type est à 4,24. Les adultes étaient âgés entre 23 et 68 ans, avec une médiane d'âge de 38ans $\pm$ écart type est à 13,78.

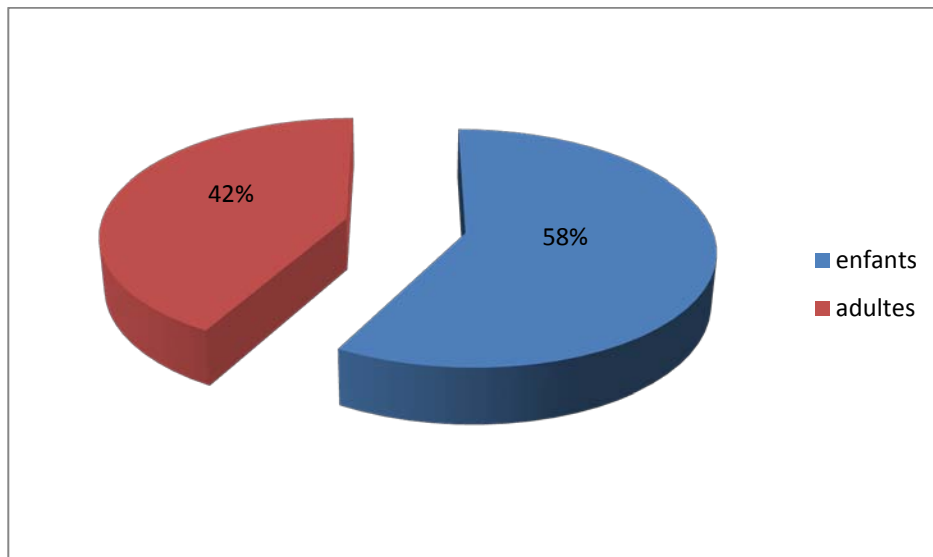


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

3. Répartition des patients selon le sexe :

Les patients de notre série se répartissaient en 16 patients de sexe masculin soit 67 % (10 enfants et 6 adultes) et 8 patients de sexe féminin soit 33 % des cas dont 4 enfants et 4 adultes(Fig2).Le sexe ratio était de 2.

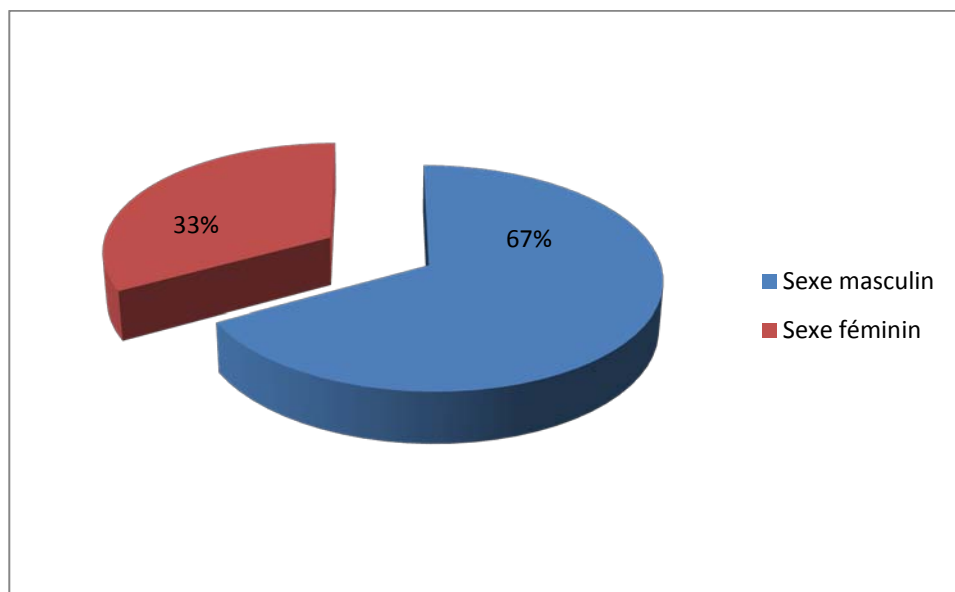


Figure 2 : Répartition des patients selon Le sexe

4. Répartition des patients selon les années :

Plus de la moitié des patients ayant présenté un SLT biologique sur hémopathies malignes ont été colligés durant les années 2011 pour les enfants et en 2012 pour les adultes. (Tableaux I et II).

Tableau I : Répartition du SLT biologique chez les enfants selon les années.

Année	Nombre de cas	Nombre de cas d'hémopathies	Pourcentage
2011	7	44	16%
2012	5	58	8,6%
2013	2	33	6%

Tableau II : Répartition du SLT biologique chez les adultes selon les années.

Année	Nombre de cas	Nombre de cas d'hémopathies	Pourcentage
2011	2	70	2%
2012	6	52	11,5%
2013	2	51	4%

5. Manifestations cliniques :

5.1. Signes fonctionnels :

Dans notre série, les signes fonctionnels en rapport avec le SLT rapportés par les patients étaient les :

- Manifestations digestives de type nausées et vomissements chez 15 patients soit 62,5 % des cas,
- crises convulsives chez 3 patients soit 12,5% des cas,
- un seul malade avait présenté une crise de tétanie. (Tableau III)

Tableau III : Signes fonctionnels du SLT présents chez les patients étudiés

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Nausées, vomissements	15	62,5%
Crises convulsives	3	12,5%
Crises de tétanie	1	4%
Paresthésies, crampes	0	0%
Arthralgies	0	0%

5.2. Signes physiques :

Dans notre série les signes physiques retrouvés chez les patients étaient représentés par l'oligurie, les OMI et les bouffissures du visage. La fréquence de ces signes est rapportée dans le tableau IV.

Tableau IV : Signes physiques du SLT

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage
Oligurie	10	42%
OMI	6	25%
Bouffissure du visage	6	25%

6. Hémopathies malignes sous-jacentes:

Chez les 24 patients ayant présenté un SLT, les hémopathies malignes sous-jacentes étaient les suivantes :

- lymphome de Burkitt chez 11 patients (8 enfants et 3 adultes), soit 46 % des cas,
- leucémie aigue lymphoblastique (LAL) chez 8 patients (4 enfants et 4 adultes), soit 33 % des cas,
- leucémie aigue myéloblastique (LAM type 3) chez 3 patients (2 enfants et 1 adulte), soit 13 %.
- maladie de Hodgkin stade IV chez 2 patients (1 enfant et 1 adulte), soit 8 % des cas.(Fig 3,4 et 5)

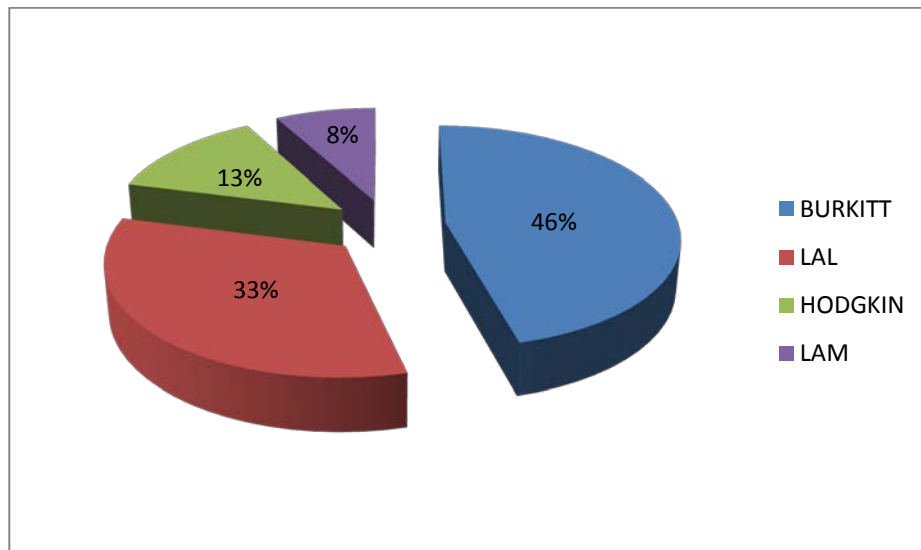


Figure 3 : Répartition des cas du SLT selon l'hémopathie maligne sous-jacente

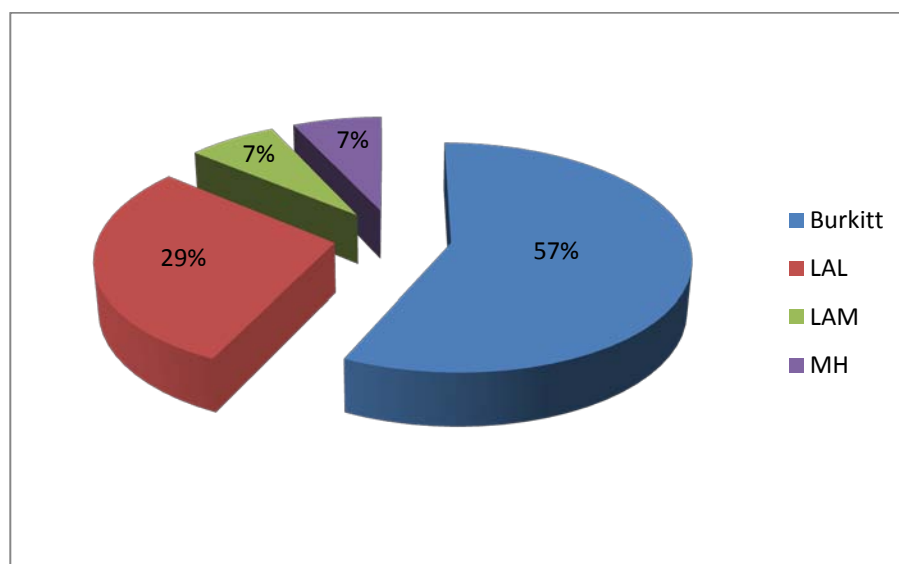


Figure 4 : Répartition des hémopathies malignes chez les enfants

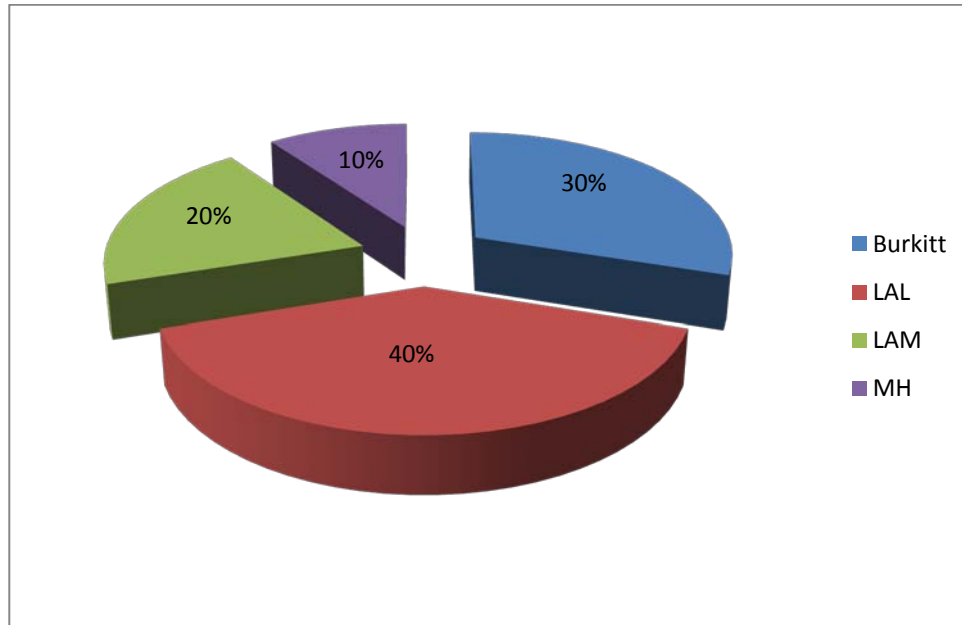


Figure 5 : Répartition des hémopathies malignes chez les adultes

7. Classification du syndrome de lyse tumorale:

7.1. 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 avaient un SLT biologique.
- quatorze cas avaient un SLT clinique et biologique (10 enfants et 4 adultes) soit 58 % des cas. (Tableau V)

Les critères de classification étaient comme suit :

Les patients de notre étude avaient 2 critères biologiques dans 12 cas, 3 critères dans 10 cas et 4 critères dans 2 cas.

- Critères biologiques : hyperuricémie dans 19 cas, hyperphosphorémie dans 15 cas, hypocalcémie dans 11 cas, et hyperkaliémie dans 10 cas.
- Critères cliniques : IRA dans 13 cas, crises convulsives dans 3 cas.

Tableau V : classification du syndrome de lyse tumorale chez les patients colligés.

Classification du SLT	Nombre de cas	Pourcentage
Biologique	24	100%
clinique et biologique	14	58%

7.2. SLT spontané / induit :

Le SLT était spontané dans 6 cas (2 adultes et 4 enfants) soit une fréquence de 25% et induit par la chimiothérapie dans 18 cas (8 adultes et 10 enfants) soit une fréquence de 75%.(tableau VI)

Le SLT était spontané dans 4 cas de lymphome de Burkitt et dans un seul cas de LAL et de LAM.

Dans le SLT induit, les pathologies sous-jacentes étaient réparties comme suit :

- lymphome de Burkitt dans 8 cas.
- LAL dans 6 cas.
- LAM dans 2 cas.
- lymphomes hodgkin dans 2 cas.

Les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre série étaient représentées par :

- le protocole MARALL 2006 (Annexe n2) : protocole national de traitement des LAL ,dans 50 % des cas.
- le protocole COPAD M2 dans 19% des cas.
- le protocole COP dans 19 % des cas.
- le protocole CAPIZZI (Annexe n 3) utilisé en cas de rechute de LAL en préparation pour la greffe chez 6 % des cas
- le protocole LMB/2004 dans 6 % des cas.
- Cure d'IVA dans 6 % des cas.

Tableau VI : Répartition des cas selon le type du SLT

Classification du SLT	Nombre de cas	Pourcentage
Spontané	6	25%
Induit	18	75%

II. DONNEES BIOLOGIQUES :

1. SLT biologique :

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

- L'hyperuricémie était notée chez 19 patients soit 79% des cas.

Elle était présente chez 8 adultes (33 % des cas) et variait entre 85 et 149 mg/L (505 et 886 $\mu\text{mol/L}$).

Onze enfants, soit 46 % des cas, avaient une hyperuricémie entre 84 et 367mg/L (soit 499 et 2183 $\mu\text{mol/L}$).

- L'hyperphosphorémie était notée chez 15 patients soit 62% : 4 adultes et 11 enfants soit 17% et 46% respectivement.

L'hyperphosphorémie variait chez les enfants entre 45 et 194 mg/L (2,58 et 6,25 mmol/L) et entre 80 et 101 mg/L (2,58 et 3,25 mmol/L) chez les adultes.

- Quatre enfants et 7 adultes, soit onze patients au total avaient présenté une hypocalcémie soit une fréquence de 46 %.

L'hypocalcémie a varié entre 52 et 70mg/L (1,3 et 1,75mmol/L) chez les enfants et entre 48 et 70 mg/L (1,2 et 1,75 mmol/L) chez l'adulte.

- Dix patients avaient présenté une hyperkaliémie soit 42%, Sept enfants et trois adultes soit 29% et 12% respectivement. les concentrations en potassium variaient chez les enfants entre 6 et 7,2 mmol/L et entre 6,3 et 6,5 mmol/L chez les adultes.(tableau VII)

Tableau VII : Répartition des anomalies biologiques en fonction de l'âge

Anomalies biologiques	Les enfants		Les adultes	
	Nombre de cas	Valeurs biologiques	Nombre de cas	Valeurs biologiques
Hyperuricémie (μmol/L)	11	[499–2183]	8	[505–886]
Hyperphosphorémie (mmol/L)	11	[2,58–6,25]	4	[2,58–3,35]
Hypocalcémie (mmol/L)	4	[1,2–1,75]	7	[1,3–1,75]
Hyperkaliémie (mmol/L)	7	[6–7,2]	3	[6,3–6,5]

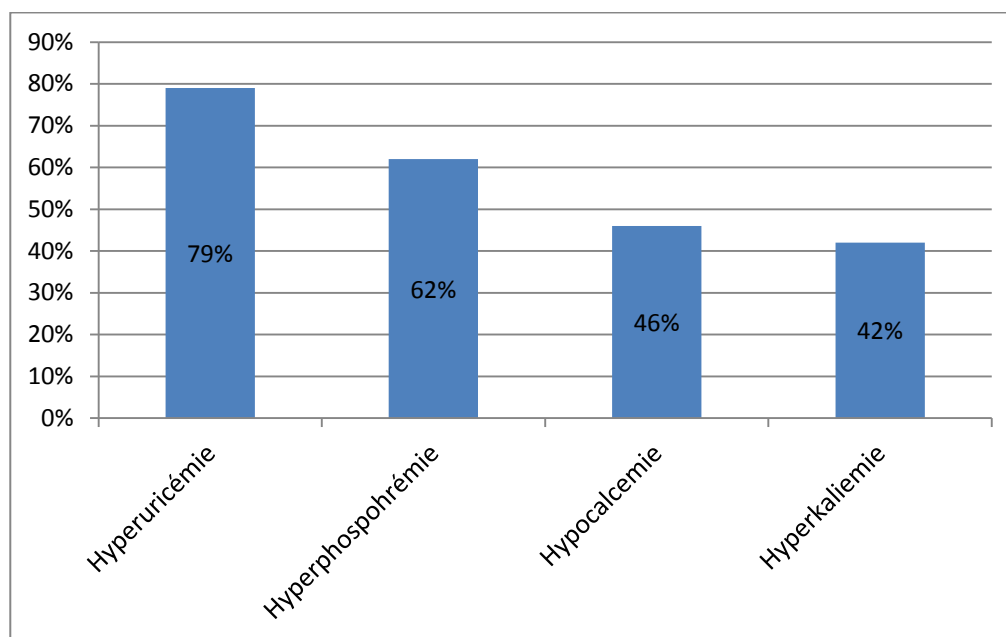


Figure 6: Fréquence des anomalies biologiques du SLT.

2. Fonction rénale :

Les patients ayant présenté une IRA étaient au nombre de 13, soit 54% des cas.

Neuf enfants soit 37,5% des cas avaient une urémie entre 0,6 et 2,46 g/L et une concentration de créatinine sanguine entre 16 et 60 mg/L. Les 4 adultes avaient un taux d'urée entre 0,52 et 4,45 g/L. Leurs créatininémies étaient comprises entre 32 et 52 mg/L.

3. Activité sanguine des lactates déshydrogénases :

Une activité élevée de lactates déshydrogénases (LDH) constitue un facteur de risque du SLT. Tous les patients de notre étude avaient des valeurs élevées des LDH. Ces valeurs variaient entre 529 et 3800 UI/L chez les enfants de la série étudiée et entre 403 et 2403 UI/L pour les adultes.

III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION:

1. Délai de prise en charge :

Le délai de prise en charge du SLT en lui-même dépend du type du SLT. Il était 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.

2. Mesures générales :

2.1. Hyperhydratation et hyperdiurèse :

Pour prévenir ou corriger le SLT, tous les malades de notre série avaient 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 solution bicarbonaté 14‰ avec si nécessaire, du furosémide pour relancer la diurèse. Une fois le taux d'acide urique corrigé, une hyperhydratation simple était poursuivie.

Ces patients ont bénéficié d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme quotidien et un suivi clinique 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 avaient reçu une hyperhydratation alcaline, et 10 patients avaient reçu du furosémide pour relancer leur diurèse.

2.2. Prescription des hypouricémiants :

L'utilisation précoce d'allopurinol permet de diminuer de façon significative le risque lié à l'hyperuricémie. Dans notre série, 19 patients avaient reçu l'allopurinol en association avec l'hyperhydratation. Aucun de nos patients n'a reçu l'uricozyme.

3. Mesures spécifiques :

3.1. Traitement de l'hyperkaliémie :

Dans notre série, 10 patients avaient une hyperkaliémie, dont 4 étaient majeures. Un cas d'hyperkaliémie était corrigé par le salbutamol et trois patients avaient bénéficié d'une hémodialyse en urgence.

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

L'hypocalcémie majeure secondaire au SLT était observée chez 3 patients, soit 12,4% des cas, elle a été corrigée par majoration des apports dans la perfusion dès apparition des signes cliniques.

3.3. Traitement de l'insuffisance rénale :

Dans notre série, 13 patients avaient présenté une IRA soit 54% des cas. L'IRA sévère était diagnostiquée chez 6 patients avec des concentrations d'urée qui dépassent 2 g/L et de

créatinine supérieure à 27 mg/L. Trois patients ont été dialysés : un patient a bénéficié de 3 séances d'hémodialyse, les deux autres ont bénéficié d'une seule séance chacun.

4. Evolution :

4.1. Amélioration :

L'évolution était favorable chez 21 patients, soit 87,5% des cas.

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.

4.2. Complications :

La principale complication observée était représentée par l'IRA. Les autres complications telles que la pneumopathie alvéolaire, les troubles de l'hémostase et la perforation d'organe creux n'ont été notées chez aucun patient.

4.3. Décès :

Dans notre série, l'évolution était défavorable chez 2 enfants et un adulte soit 12,5% des cas du SLT. Le décès était survenu généralement dans un délai entre 3 et 15 jours du diagnostic du SLT dans le cadre d'une IRA. L'hémopathie maligne sous-jacente était représentée principalement par :

- le lymphome de Burkitt chez 2 patients, soit 67% des cas de décès.
- la LAL en rechute chez un patient, soit 33% des cas de décès.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at the corners. Inside the frame, the word "DISCUSSION" is written in a bold, italicized, serif font.

DISCUSSION

I. 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 intra-rénale de l'acide urique. Bedrna.J et Polcak J ont constaté que les précipitations se produisaient 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[11]. Zusman a rapporté dès 1973 des cas d'hyperphosphorémie avec hypocalcémie au décours du traitement de LAL [12].

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 [13]. 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 [14]. Kanfer a décrit en 1979 un cas de lymphome peu différencié qui a développé, après chimiothérapie une IRA liée à une hyperphosphorémie avec des lésions histologiques typiques de néphrocalcinose [15].

Le SLT est reconnu comme une entité clinique depuis 1980, première description complète, suite à la publication par Cohen L.F, des altérations observées chez 8 patients sur une série de 37 cas atteints d'un lymphome de Burkitt traités par chimiothérapie [16]. 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 [17–19].

Le SLT a été identifié comme l'une des complications métaboliques fréquentes et graves des traitements anticancéreux nécessitant un traitement spécifique anticipé [20]. Il est principalement décrit dans les hémopathies malignes (Burkitt, LAL) par l'identification des troubles métaboliques secondaires à la chimiothérapie de type hyperkaliémie [21], hyperphosphorémie, hypocalcémie [12,22,23] et insuffisance rénale [14,24].

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 [25–29].

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 [30].

II. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES :

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 des cellules tumorales .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 [31].

Le SLT se produit généralement après l'initiation de thérapies anticancéreuses englobant les médicaments cytotoxiques, les agents biologiques, les corticostéroïdes, les hormones et la radiothérapie, chez des patients atteints d'hémopathies malignes 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, défini par l'ensemble des anomalies spécifiques dans les concentrations sériques d'acide urique et/ou des électrolytes, et le SLT clinique, défini 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 [32].

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.

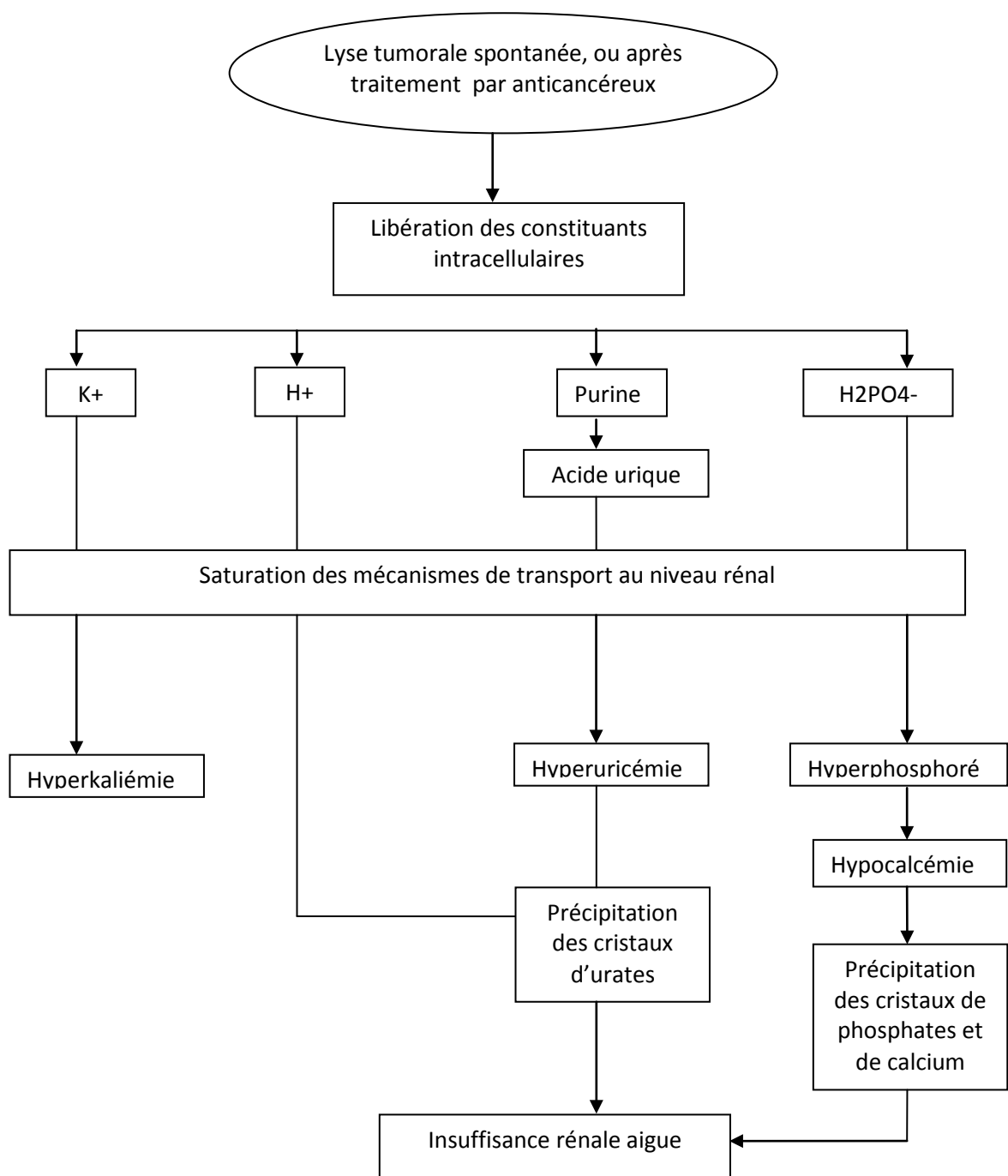


Figure 7 : Physiopathologie du SLT [2].

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 8). C'est sur cette dernière composante que l'on peut intervenir pour prévenir la survenue de ce syndrome dont les conséquences sont une insuffisance rénale et/ou des troubles du rythme cardiaque [33].

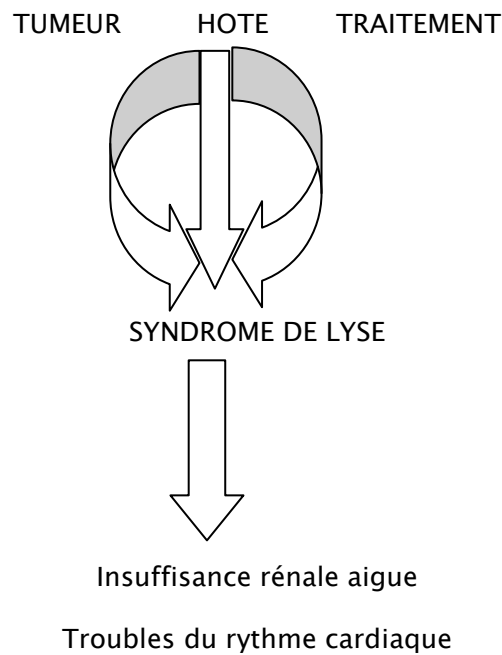


Figure 8 : Facteurs intervenants dans le SLT

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 premièrement augmenté avec les tumeurs de grande taille. Ainsi, une tumeur lymphomateuse de plus de 10 cm est considérée comme à risque élevé. A côté de la taille de la tumeur, le taux de LDH constitue aussi un marqueur de la masse tumorale. Même si

son augmentation est peu spécifique au cours des pathologies malignes, un taux élevé est considéré comme un facteur de risque important. Ainsi, certains auteurs ont classé le risque du SLT en fonction du taux des LDH. Un taux inférieur deux fois à la normale est considéré comme à faible probabilité du SLT, à l'inverse un taux supérieur cinq fois à la normale est considéré à risque élevé.

Le second facteur de risque du SLT est le temps de doublement tumoral. Une leucocytose qui double en 24 à 48 heures témoigne d'une tumeur rapidement évolutive.

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 montrent 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.

A côté de ces trois facteurs de risques cités plus haut, l'hyperleucocytose au cours des leucémies aiguës a également été décrite comme étant un facteur de risque du SLT. Si la plupart des auteurs reconnaissent une hyperleucocytose comme facteur de risque, sa définition est cependant 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. [34]

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 général, la conséquence est 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. A noter que 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 rénale, 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 de 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 [24]. 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'étoposide (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 leucémies ou l'imatinib lors de l'initiation du traitement des LMC [34].

2. Mécanismes physiopathologiques du SLT [35] :

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.

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) consécutive 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 car lors d'un déséquilibre dans le bilan phosphocalcique l'augmentation de la concentration d'un des ions entraîne la diminution de la concentration de l'autre ion du fait de la précipitation de phosphate de calcium. 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 la xanthine oxydase.

L'insuffisance rénale est la conséquence organique majeure du SLT. Son origine est multifactorielle, les principales causes sont :

- la diminution du volume extracellulaire,

- la précipitation d'acide urique dans les structures tubulaires entraînant la formation de cristaux intratubulaire,
- la précipitation de phosphate de calcium à l'origine d'une néphrocalcinose,
- une éventuelle sténose urétérale d'origine tumorale,
- l'infiltration du parenchyme rénal par la tumeur notamment dans le cas des 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 [35].

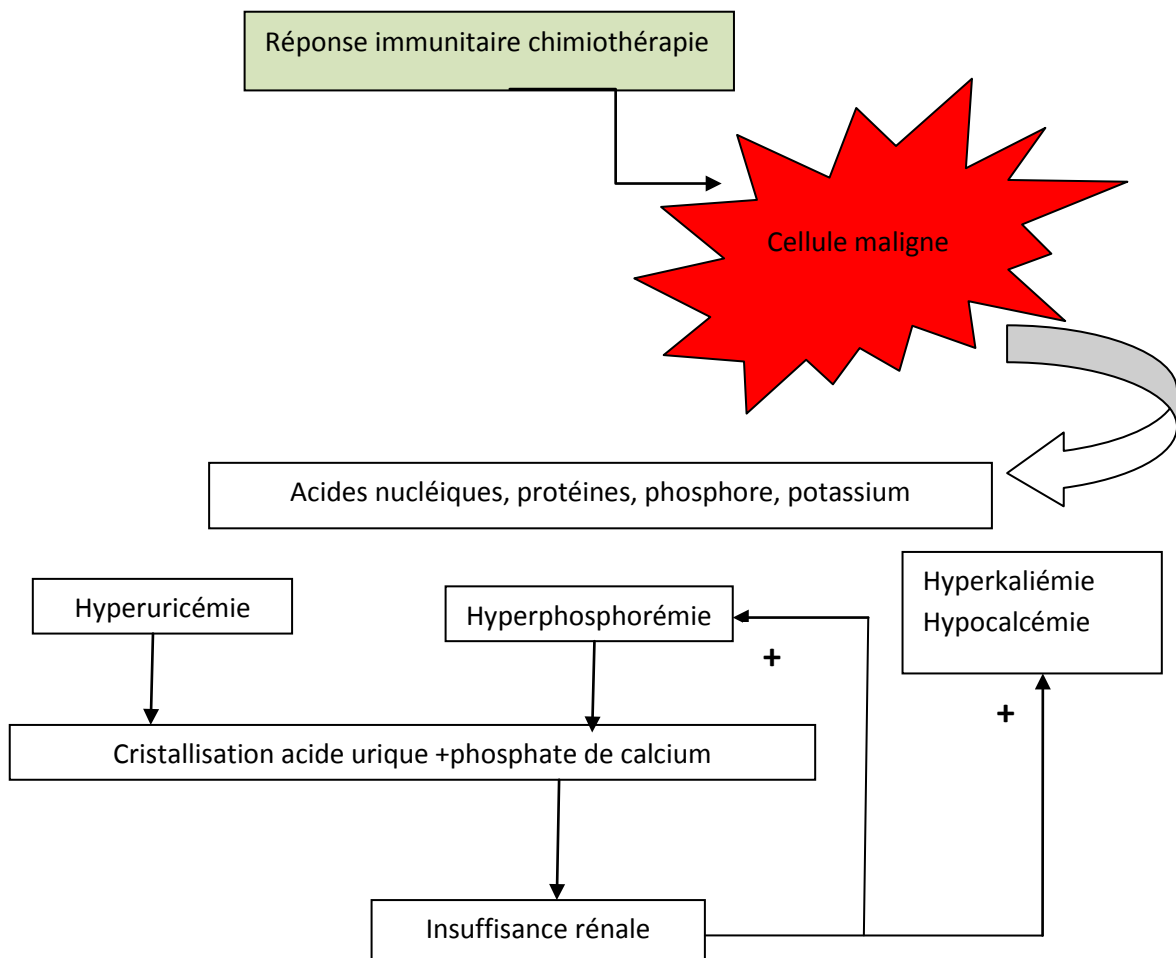


Figure 9 : Mécanismes physiopathologiques du SLT [35].

III. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Fréquence du SLT biologique :

Dans notre étude intéressant 308 cas atteints d'hémopathies malignes, 24 cas avaient présenté un SLT biologique, soit une prévalence de 8 %.

Dans une étude rétrospective faite par Wossman et al en 2003, intéressant 1791 patients atteints de LAL- B et de lymphomes de Burkitt, seuls 78 cas avaient présenté un SLT soit une prévalence de 4,4% [36].

En France, dans l'étude de Guichard menée à l'hôpital Saint Louis intéressant 621 cas admis pour hémopathies malignes, le SLT était survenu chez 63 patients soit 10,14 % des cas [37].

Dans la série d' Annemans et al, réalisée dans 4 pays européens, intéressant 788 patients atteints de leucémies aiguës et de lymphomes non hodgkinien la prévalence du SLT était de 5% [38].

En Algérie, une étude rétrospective menée par Talbi et al entre 1998 et 2013 au service d'hématologie-Greffe de Moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie intéressant 1255 cas admis pour hémopathies malignes, le SLT était survenu chez 44 patients soit 3,5 % des cas [39].

Tableau VIII : La fréquence du SLT dans notre série comparée à la littérature.

Séries	Prévalence du SLT
Wossman et al [36]	4,4%
Guichard[37]	10,14%
Annemans et al[38]	5%
Talbi et al [39]	3,5%
Notre série	8%

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 notamment une hyperkaliémie ou une insuffisance rénale imposant la dialyse.

2. Répartition selon l'âge :

Nos 24 patients se répartissaient en 14 enfants et 10 adultes, respectivement 58 % et 42%.

L'âge des enfants variait entre 4 et 15 ans, avec une moyenne d'âge de 7 années $\pm$ 4,24. Les adultes âgés de 23 et 68 ans, avec une médiane d'âge de 38 ans $\pm$ 13,78.

L'étude de Jeha al, intéressant 1069 patients présentant un SLT avait également retrouvé une fréquence plus élevée chez les enfants. Le pourcentage chez les enfants était de 63% (n = 682) et de 36% chez les adultes (n = 387) [31].

Cette prédominance chez les enfants peut être expliquée par le constat que les enfants sont les plus atteints par des hémopathies associant un risque élevé de développer un SLT. Ces hémopathies sont représentées par les LAL et le lymphome de Burkitt.

Tableau IX: Répartition des patients selon l'âge dans les séries

Séries	Nombre des enfants	Nombre des adultes
Jeha et al [31]	682 (63%)	387 (36%)
Notre série	14 (58%)	10 (42%)

3. Répartition selon le sexe :

Les patients de notre série se répartissaient en 16 patients de sexe masculin (67 % des cas) et 8 patients de sexe féminin (33 % des cas). Le sexe ratio était de 2. Ce résultat restait conforme à celui rapporté dans la littérature. Dans la série de Talbi et al, le sexe ratio était de 2,46 [39].

Les résultats de notre étude pourraient être expliqués par la fréquence des hémopathies malignes chez le sexe masculin par rapport au sexe féminin.

4. Répartition selon les années :

Chez les enfants la fréquence du SLT était à 16% en 2011, puis on a assisté à une diminution progressive au fil des années 2012 et 2013 avec une fréquence de 8,6% et de 6% respectivement.

Concernant les adultes la fréquence du SLT était de 11,5% en 2012 alors qu'elle était de 2% en 2011 et 4% en 2013.

Chez les enfants, une diminution du nombre de cas a été notée. Elle peut être expliquée par la mise en place de mesures préventives appropriées chez les patients à haut risque de développer le SLT.

Chez les adultes la fréquence du SLT était plus importante durant l'année 2012, vu la prédominance des hémopathies à haut risque de développer le SLT durant cette année à savoir les lymphomes de Burkitt.

5. Manifestations cliniques :

Dans notre série, les manifestations cliniques étaient premièrement représentées par les signes en rapport avec l'hyperkaliémie telles les manifestations digestives. Quinze patients avaient présenté des nausées et des vomissements. Aucun patient n'a été l'objet de faiblesse musculaire, de crampes ou de paresthésies. Il en était de même pour les troubles du rythme cardiaque à type d'extrasystole et d'arythmie cardiaque.

Les perturbations du bilan phospho-calciques se sont manifestées chez 4 patients soit 16% des cas par des crises convulsives et de tétanie.

Enfin, l'oligurie était notée dans 42% des cas, la bouffissure du visage et les oedèmes des membres inférieurs (OMI) dans 25% des cas.

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).

5.1. Manifestations cliniques en rapport avec l'hyperkaliémie :

Dans notre série les manifestations digestives de l'hyperkaliémie étaient présentes chez les patients ayant un taux de potassium élevé compris entre 5,2 mmol/L et 7,2 mmol/L.

5.2. Manifestations cliniques en rapport avec l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie:

Les manifestations cliniques étaient principalement liées à l'hypocalcémie. Il s'agit de crises tétaniques et de convulsions. Elles ont été diagnostiquées chez 3 enfants de notre série avec des hypocalcémies importantes allant de 57 mg/L à 59 mg/L.

5.3. Manifestations cliniques en rapport avec l'insuffisance rénale :

Dix patients de notre étude avaient présenté une oligurie sur IRA confirmée par le calcul de débit de filtration glomérulaire selon la formule adaptée à l'âge . L'urémie était comprise entre 1,15 et 2,46 mg/L chez les enfants et entre 1,18 et 4,45 mg/L chez les adultes et les valeurs de créatinine étaient très élevées allant jusqu'à 60 mg/L.

L'insuffisance rénale n'est pas systématique au cours du SLT : elle peut préexister ou être déclenchée par le traitement .

Les manifestations cliniques de l'IRA dans notre série étaient représentées par une oligurie, des œdèmes et des troubles digestifs en rapport avec l'hyperurémie.

6. Hémopathies malignes sous-jacentes :

Dans notre étude, les hémopathies malignes sous-jacentes étaient dans 46% des cas des lymphomes de Burkitt, des LAL dans 33% des cas, 13% des cas avaient des LAM et 8% présentaient la maladie d'hodgkin.

Le SLT se rencontre dans de nombreuses hémopathies malignes mais avec une incidence différente selon les entités (Tableau XIII). 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 [40].

Les hémopathies malignes rencontrées dans le SLT, étaient représentées principalement par le lymphome de Burkitt dans 25% des cas et les LAL dans 43% selon l'étude de Guilhem [41].

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

L'étude faite par Jeha et al avait révélée, une prédominance des LAL avec une incidence de 47%, suivies de lymphomes de Burkitt avec 22% des cas, 17% des cas avaient des LAM et 1,3 % présentaient la maladie d'Hodgkin [31].

Dans l'étude de Guichard le taux des LNH était de 48%, 44% des cas étaient des Leucémies aigues [37]. (Tableaux X, XI, XII).

Tableau X: Hémopathies malignes sous jacentes dans les différentes séries d'études chez les enfants

	Etude de C. Guilhem [41]	Etude de Jeha et al[31]	Notre étude
LNH	25%	18%	57%
Leucémies aigues	43%	74%	36%

Tableau XI : Hémopathies malignes sous jacentes dans les différentes séries d'études chez les adultes

	Etude de C. Guichard [37]	Etude de Jeha et al [31]	Notre étude
LNH	48%	28%	30%
Leucémies aigues	44%	46%	60%

Tableau XII : Hémopathies malignes sous jacentes dans les différentes séries d'études

	Etude de Jeha et al [31]	Notre étude
LNH	22%	46%
LAL	47%	33%
LAM	17%	13%
LH	8%	1,3%

A travers la comparaison de toutes les séries, on remarque que les hémopathies malignes sous jacentes les plus fréquentes sont représentées essentiellement par les LNH et les LAL. A la

différence des séries, on note une prédominance de LNH type Burkitt dans notre série chez les enfants et de LAL chez les adultes.

Tableau XIII :Fréquence de survenue du SLT en fonction du type d'hémopathies [42 ,43].

Hémopathies malignes	Fréquence
• Lymphome de Burkitt • Lymphome lymphoblastique • LAL de type T • Autres leucémies aiguës	Cas fréquents
• Lymphome de faible grade de malignité traité par chimiothérapie, radiothérapie ou stéroïdes	Cas reconnus
• Lymphome de faible grade de malignité traité par interféron	Quelques cas rapportés

7. Classification du syndrome de lyse tumorale :

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

- les patients de notre étude avaient 2 critères biologiques dans 12cas. Les hémopathies sous jacentes étaient le lymphome de Burkitt dans 6 cas, la LAL dans 4 cas et un seul cas de LAM et de lymphome hodgkinien.
 - Il y avait 3 critères biologiques dans 10 cas. Ces derniers étaient associés à des LAL dans 4 cas , un lymphome de Burkitt dans 3 cas, un cas de LAM et un cas de lymphome hodgkinien.
 - les quatre perturbations biochimiques n'ont été notées que chez 2 patients ayant présenté un lymphome de Burkitt.
- ✓ SLT biologique : on a noté une hyperuricémie dans 19 cas, une hypocalcémie dans 11cas, une hyperphosphorémie dans 15cas ,une hyperkaliémie dans 10 cas.

- ✓ Quatorze cas avaient un SLT clinique et biologique :IRA dans 13 cas et crises convulsives dans 3 cas.

7.1. Premières classifications du SLT :

Si une définition très large du SLT est acceptée, aucune classification clinicobiologique 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 (Ca²⁺),
- au moins 2 valeurs modifiées,
- dans les 4 jours suivant la chimiothérapie [5].

7.2. Définition de Cairo et Bishop :

Depuis 2004, la définition retenue du SLT est celle de Cairo et Bishop [44]. 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 (Tableaux XIV,XV).

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 $\leq 1,75$ mmol/L ou diminuée de 25% par rapport à la valeur de base du malade.

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

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

- IRA avec une 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.

Tableau XIV: SLT biologique selon la classification de Cairo et Bishop [44].

SLT biologique si 2critères biologiques ou plus sont présents parmi les suivants (dans les 3 jours précédents ou les 7 jours suivant l'initiation de la chimiothérapie)	
Uricémie	≥ 476 µmol/L (80 mg/L) ou + 25% des chiffres de bases
Kaliémie	≥ 6 mmol /L ou + 25% des chiffres de bases
Phosphorémie	Enfants : ≥ 2,1 mmol/L (65mg/L) Adultes : ≥ 1,45 mmol/L (45mg/L)
Calcémie	≤ 1,75 mmol/L (70mg/L) ou- 25% des chiffres de bases

Tableau XV : SLT clinique selon la classification de Cairo et Bishop adaptée à une population pédiatrique [44].

SLT clinique (association d'un SLT biologique + au moins 1 critère sous jacent)	
Manifestation rénale	Insuffisance rénale définie comme : • Créatininémie > 1 ,5×N et/ou • Diurèse < 0,5 ml/kg/h sur 6h
Manifestation cardiaque	Trouble du rythme ou Mort subite
Manifestation neurologique	Crises convulsives

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

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

Tableau XVI: Classification du SLT selon Cairo et Bishop[44].

	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 antiépileptiques	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.

7.3. 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 [45]. Ainsi, pour 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 syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

Tableau XVII : Définition biologique et clinique du SLT selon Howard [45].

Métaboliques	Biologique	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 Créatininémie 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.

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

7.4. Association du SLT clinique au SLT biologique :

Dans notre série, parmi les 24 cas colligés, 14 patients avaient présenté un SLT clinique soit 58 % des cas (Tableau VIII). Les pathologies sous jacentes étaient réparties en, 6 cas de lymphome de Burkitt, 6 cas de LAL, 1 cas de LAM et 1 lymphome hodgkinien.

Une étude monocentrique avait 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 était survenu chez 42% des patients (43/102 dont 5 avec un lymphome de Burkitt). En revanche, seuls 6% avaient présenté un SLT clinique (dont 1 lymphome de Burkitt)[46].

En France, dans l'étude de Guilhem menée à l'hôpital Robert Debré intéressant 28 cas admis pour lyse tumorale, 46,5 % des cas avaient présenté un SLT clinique (dont 6 cas de lymphome de Burkitt, et 5 cas de leucémie aiguë) [41].

De même, dans l'étude de Guichard dans l'hôpital Saint-Louis en France [37], parmi les 63 patients évalués, le taux de SLT clinique était de 44% (dont 9 cas de lymphome de Burkitt, et 19 ans de leucémie aiguë).

Le risque de survenue du SLT clinique est en rapport essentiellement avec la sévérité des perturbations biologiques à savoir l'hyperuricémie et l'hyperkaliémie. Ainsi pourrait être expliquée la fréquence élevée du SLT clinique dans notre série.

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

	Etude de Guilhem [41]	Etude de Guichard [37]	Notre étude
Nombre de cas évalués	–	621	308
SLT biologique	28	63	24
SLT clinique	11(39%)	28(44%)	14(58%)

7.5. SLT spontané/induit :

Le SLT était spontané dans 6 cas (25%) et induit par la chimiothérapie dans 18 cas (75%).
Le SLT était spontané dans 4 cas de lymphome de Burkitt et dans un seul cas de LAL et de LAM.

Dans le SLT induit, les pathologies sous-jacentes étaient réparties comme suit :

- lymphome de Burkitt dans 8 cas.
- LAL dans 6 cas.
- LAM dans 2 cas.
- lymphome hodgkin dans 2 cas.

Les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre série étaient représentées par :

- le protocole MARALL 2006 (Annexe n2) : protocole national de traitement des LAL ,dans 50 % des cas.
- le protocole COPAD M2 dans 19% des cas.
- le protocole COP dans 19 % des cas.
- le protocole CAPIZZI (Annexe n 3) utilisé en cas de rechute de LAL en préparation pour la greffe chez 6 % des cas
- le protocole LMB/2004 dans 6 % des cas.
- Cure d'IVA dans 6 % des cas.

Une étude a été menée par Guichard dans l'hôpital Saint-Louis en France concernant la prise en charge du SLT. La maladie sous jacente était une leucémie aigue chez 20 patients (38.8%) et un lymphome chez 21 patients (44.7%). La quasi-totalité des patients était à la phase inaugurale de la maladie, avec un délai médian entre le diagnostic et l'admission de 1 [0-3] jours. Le syndrome de lyse tumorale était spontané dans plus de la moitié des cas (25 patients) [47].

Dans l'étude rétrospective menée en Algérie par Talbi et al entre 1998 et 2013 au service d'hématologie-Greffe de Moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie et intéressant

1255 cas admis pour hémopathies malignes, le SLT était survenu chez 44 patients .Il était spontané dans 50% des cas (22 patients) [39].

L'incidence du SLT spontanée dans notre série était inférieure à celle rapportée dans la

Séries	SLT spontané	SLT induit
Guichard[47]	47%	53%
Talbi et al[39]	50%	50%
Notre série	25%	75%

littérature.

Tableau XIX : SLT spontané/SLT induit dans les différentes séries d'étude

IV. Manifestations biologiques:

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

- L'hyperuricémie était notée chez 19 patients soit 79% des cas.

Elle était présente chez 8 adultes (33 % des cas) et variait entre 87 et 149 mg/L (505 et 886 $\mu\text{mol/L}$).

Onze enfants, soit 46 % des cas, avaient une hyperuricémie entre 84 et 367mg/L (soit 499 et 2183 $\mu\text{mol/L}$).

- L'hyperphosphorémie était notée chez 15 patients soit 62% : 4 adultes et 11 enfants soit 17% et 46% respectivement.

L'hyperphosphorémie variait chez les enfants entre 80 et 194 mg/L (1,45 et 6,25 mmol/L) et entre 45 et 101 mg/L (2,58 et 3,25 mmol/L) chez les adultes.

- Quatre enfants et 7 adultes, soit onze patients au total avaient présenté une hypocalcémie soit 46 %.

L'hypocalcémie a varié entre 52 et 70mg/L (1,43 et 1,75 mmol/L) chez les enfants et entre 48 et 70 mg/L (1,2 et 1,75 mmol/L)chez l'adulte.

- Le produit phosphocalcique chez les enfants était de 4,39 mmol/L (2,33–9,23) et il était de 3,67 mmol/L (2,37–5,70) chez les adultes.

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

- Dix patients avaient présenté une hyperkaliémie soit 42%, sept enfants et trois adultes soit 29% et 12% respectivement. Les concentrations en potassium variaient chez les enfants entre 6 et 7,2 mmol/L et entre 6,3 et 6,5 mmol/L chez les adultes.
- Les patients de notre étude avaient 2 critères dans 12 cas .les hémopathies sous jacentes étaient le lymphome de Burkitt dans 6 cas ,la LAL dans 4 cas et un seul cas de LAM et de lymphome hodgkinien.
- Ils avaient 3 critères dans 10 cas : 4 LAL , 3 lymphomes de Burkitt ,un cas de LAM et un cas de lymphome hodgkinien.
- Les 4 critères n'ont été notés que chez 2 cas présentant le lymphome de Burkitt.

Les résultats biologiques ,d'une étude menée au Brésil par Soares et al, avaient révélé une hyperuricémie chez 80% des cas,l'hyperphosphorémie était notée chez 60% des patients , 46% des cas avaient une hypocalcémie alors que tous les patients ayant développé un SLT avaient une hyperkaliémie[48] .

Les perturbations métaboliques retrouvées dans l'étude algérienne de Talbi et al étaient représentées par ,un taux d'acide urique à 213 mg/ l (99–787),une calcémie à 58 mg/L (101–201) en dehors de toute hypo albuminémie et une kaliémie à 6,2 mmol/L (4,7– 9)[39].

les principales anomalies biologiques rapportées dans l'étude de Guichard étaient ,un produit phospho–calcique à 3.58 mmol/L (2.61–4.50) et un acide urique à 451 μ mol/L (179–706)[47].

Tableau XX:Répartition des cas selon la fréquence des anomalies biologiques

séries	Hyperuricémie	hyperphosphoremie	hypocalcémie	hyperkaliemie
Soares et al[48]	80%	60%	46%	100%
Notre série	79%	62%	46%	42%

Tableau XXI :les anomalies biologiques selon les différentes séries

	Acide urique (mg/L)	PPC (mmol/L)	Kaliémie (mmol/L)	Calcémie (mg/L)
Guichard[47]	76	3,58	–	–
Talbi et al[39]	213	–	6,2	58
Notre série	139,7	4,09	5,5	74

1. SLT biologique:

Les anomalies biologiques décelées étaient :

L'**hyperkaliémie** est classiquement définie par une concentration plasmatique en potassium ≥ 6 mmol/L .Elle peut mettre en jeu le pronostic vital lors de la phase aigue du SLT.

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 [49].

L'**hyperuricémie** (acide urique plasmatique ≥ 476 μ mol/L) est l'anomalie biologique retrouvée le plus fréquemment dans le cadre d'un SLT].La lyse des cellules tumorales libère des purines et leurs précurseurs ; la xanthine oxydase catalyse la conversion de l'hypoxanthine et de la xanthine en acide urique. L'acide urique est soluble au pH physiologique mais précipite en présence d'un pH acide. Il est transformé chez tous les mammifères exceptés primates en allantoiné, composé 10 fois plus soluble que l'acide urique.

Lors d'une hyperuricémie aigue, du fait d'une sécrétion tubulaire d'acide urique proportionnelle à sa concentration plasmatique, la concentration d'urates augmente dans le tube distal, là où la diminution du pH et l'augmentation de la concentration saline diminue sa solubilité.Les cristaux d'urates peuvent précipiter dans la lumière des tubes contournés distaux et des tubes collecteurs. La conséquence ultime de cette précipitation est la néphropathie uratique et l'insuffisance rénale aigue [33].

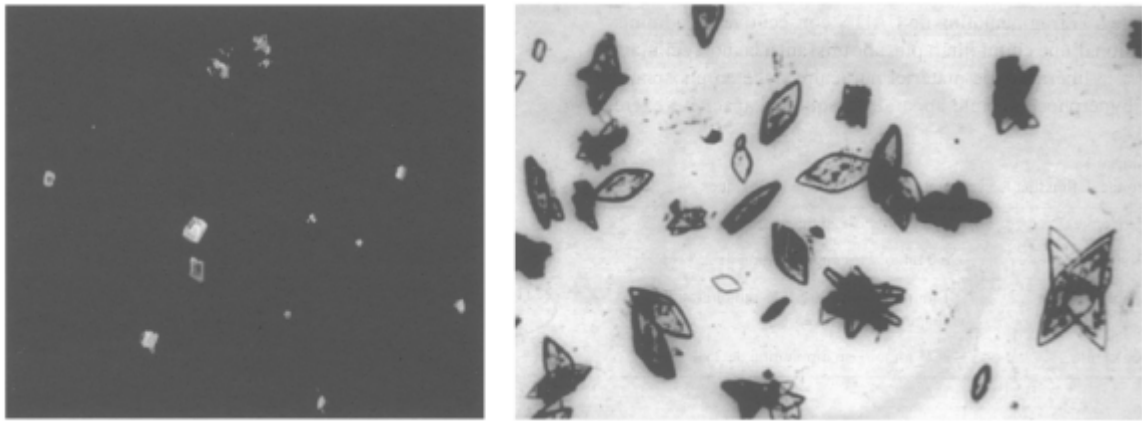


Figure 10 :cristaux d'acide urique en cristallographie(vue de gauche) ou en microscopie électronique(vue de droite).[35]

L'hyperphosphorémie est définie par une phosphorémie $\geq 2,1$ mmol/L chez l'enfant et $\geq 1,45$ mmol/L chez l'adulte. Les cellules malignes ont une concentration intracellulaire de phosphore organique et inorganique jusqu'à quatre fois supérieure à celle des cellules non cancéreuses [49]. Le relargage massif de cet excès de phosphore 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 . Cette hyperphosphorémie apparait dans les 24 à 48 heures après le début de la chimiothérapie [47]. Elle peut être également responsable d'une hyperphosphaturie, par une augmentation de la filtration glomérulaire et diminution du pourcentage de réabsorption tubulaire (saturation du mécanisme de transport)[49] .

L'hypocalcémie $\leq 1,75$ mmol/L est également une conséquence biologique du SLT. Lors d'un déséquilibre dans le bilan phosphocalcique l'augmentation de la concentration d'un des

ions entraîne la diminution de la concentration de l'autre ion du fait de la précipitation de phosphate de calcium. Elle peut mener à une néphrocalcinose aiguë ou à la formation des lithiases rénales conduisant parfois à une IRA[50].

2. Fonction rénale :

Les patients ayant présenté une IRA sont au nombre de 13, soit 54% des cas.

Neuf enfants soit 64% des cas avaient une urémie entre 0,6 et 2,46 g/l et une concentration de créatinine sanguine entre 16 et 60 g/L. Les 4 adultes avaient un taux d'urée entre 0,52 et 4,45 g/L. leurs créatininémies étaient comprises entre 32 et 52 mg/L.

Dans l'étude de Guilhem intéressant 28 patients avec une hémopathie maligne, ayant présenté un SLT, 11 cas (46,5%) avaient une atteinte rénale [41].

De même dans l'étude de Guichard parmi 44 patients ayant développé le SLT 36 patients avaient une insuffisance rénale aiguë soit une fréquence de 76.6% [47].

L'étude de Canet et al avait retrouvé que parmi 62 patients ayant un SLT biologique, 41 patients avaient une IRA, soit une fréquence de 66% [51].

Trente six patients parmi les 44 évalués dans l'étude de Talbi et al, avaient une IRA soit 81,8% [39].

Tableau XXII : La fréquence de l'IRA selon les différentes séries

Séries	Insuffisance rénale aiguë
Guilhem[41]	46,5%
Guichard [47]	76,6%
Canet[51]	66%
Talbi et al [39]	81,8%
Notre série	54%

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 [52]. On peut retrouver toutes les grandes classes d'IRA liée au cancer dans le cadre d'un SLT [53].

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 [49]. 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 Aigüe (NTA) ischémique, par hypoperfusion rénale liée à un déficit de vascularisation. Elle peut aussi être secondaire à l'utilisation concomitante d'agents néphrotoxiques [54,55]. Enfin, une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), retrouvée surtout dans les LAM, peut elle même être responsable d'une NTA [56,57].

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

Les désordres biologiques décrits ci-dessus peuvent tous participer à l'apparition d'une insuffisance rénale.

Classiquement on distingue :

- la néphropathie uratique : elle est directement liée à une hyperuricémie majeure et à la précipitation intratubulaire d'urates .C'est le facteur principale d'insuffisance rénale

avant la mise en route du traitement préventif du SLT par hyperdiurèse et hypo-uricémiants.

- la néphrocalcinose : après la mise en route d'un traitement, la lyse tumorale massive peut mener à l'insuffisance rénale par néphrocalcinose aiguë liée à l'hyperphosphorémie.
- enfin l'insuffisance rénale peut être liée à la prise en charge du SLT lors de l'utilisation de l'allopurinol comme hypo-uricémiant par néphropathie xanthinique. En effet ,l'utilisation de ce médicament diminue la formation d'acide urique mais mène à l'accumulation de xanthine et d'hypoxanthine. La xanthine peut atteindre des concentrations urinaires supérieures à la limite de solubilité et précipiter en particulier en milieu alcalin ,participant ainsi à l'altération de la fonction rénale[35].

3. Activité sanguine des lactates déshydrogénases :

Tous les patients de notre étude avaient des valeurs élevées des LDH. Ces valeurs variaient entre 529 et 3800 UI/L pour l'enfant et entre 403 et 2403 UI/L pour l'adulte. Les hémopathies responsables des taux les plus élevés de LDH étaient représentées par les lymphomes de Burkitt et les LAL.

Pour les populations étudiées, le taux moyen de LDH était de 3034 UI/L dans l'étude de Guilhem[41] et de l'ordre de 3110 UI/L dans l'étude de Guichard [36]

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>1500UI/L, LDH>500UI/L, LDH>2 fois la normale ou LDH>4 fois la normale).[58]

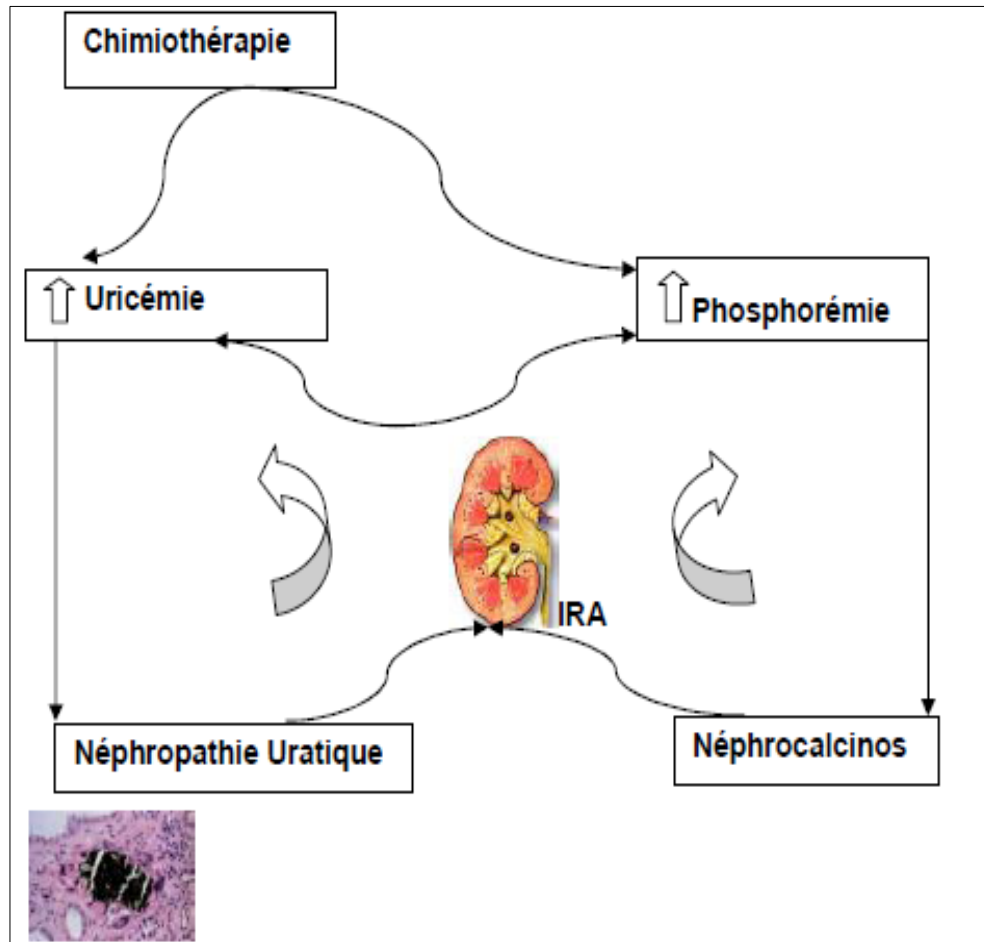


Figure 11: Schéma représentant les deux cercles viciés du SLT.

V. Prise en charge et évolution :

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 [59].

Le but principal de la prise en charge 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 [45].

Tous les malades de notre série ont reçu une hyperhydratation alcaline, et 42% des cas avaient reçu du furosémide pour relancer la diurèse. Une fois le SLT corrigé, une hyperhydratation simple était poursuivie. Ces patients ont bénéficié d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme quotidien 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 19 patients ont reçu l'allopurinol soit 79% des cas en association avec l'hyperhydratation.

Dix patients avaient une hyperkaliémie, dont 4 cas avaient une Hyperkaliémie majeure. 1 cas était corrigé par l'administration de salbutamol et 3 patients ont bénéficié d'une hémodialyse en urgence.

L'hypocalcémie majeure secondaire au SLT était observée chez 3 patients, soit 12,5% des cas, et a été corrigée par majoration des apports dans la perfusion dès l'apparition des signes cliniques.

L'IRA était notée chez 13 patients soit 54% des cas. 3 patients ont eu recours à l'hémodialyse dont un patient a bénéficié de 3 séances d'hémodialyse, les deux autres ont bénéficié d'une seule séance chacun.

1. Mesures préventives :

L'hyperhydratation et l'hyperdiurèse sont fondamentales pour la prévention. 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 intra-vasculaire, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire [34]. Ceci permet également de diminuer l'acidose qui aggrave la précipitation d'urate. 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 moins de 10kg) [60]. L'hyperhydratation doit précéder la chimiothérapie de 12 à 24 heures.

2. Mesures thérapeutiques générales :

2.1. L'hyperhydratation :

Le traitement du SLT débute par une hyperhydratation, Celle-ci doit être poursuivie en moyenne 3 à 7 jours jusqu'à la disparition de l'hyperleucocytose et/ou du syndrome tumoral.

Tant en pédiatrie que chez l'adulte, on administre environ 3l/m²/24h(ou 0,2l/kg/jour dans le cas des enfants moins de 10kg; volume adapté à l'âge du patient, la fonction cardiaque, et la production d'urine)dont 2/3 de SG 5%. si nécessaire on rajoute le Nacl à dose de 2–3g/L, le calcium à dose de 500 mg à 1g/m²/j, et ne pas ajouter du Kcl au départ) et 1/3 de bicarbonaté 14‰ [60].

Pour les patients insuffisants rénaux, des précautions particulières doivent être appliquées. Les patients présentant une oligurie non liée à une déplétion du volume ou ne répondant pas à l'expansion volumique devraient avoir une évaluation immédiate par un néphrologue afin de déceler 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 [32].

2.2. Les diurétiques :

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 cependant controversée dans la littérature car elle pourrait diminuer le taux de filtration glomérulaire et l'excrétion des métabolites en excès [33].

Malgré les controverses récentes de la littérature [61], leur utilisation de manière appropriée (hydratation adéquate, perfusion rénale préservée, etc...) dans le contexte du SLT est une pratique clinique courante sans qu'on a noté des effets délétères [45]. 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 [62], et leur utilisation reste recommandée par certains auteurs [53,63]. 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) [60].

2.3. 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 [64]. En effet, la solubilité de l'acide urique est 13 fois supérieure à pH 7.0 qu'à pH 5. [63]. Cependant, le traitement par allopurinol induit une accumulation de xanthine et d'hypoxanthine dont la solubilité est meilleure à pH acide [44], pouvant conduire à une uropathie obstructive [65]. 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 phospho-calciques dans les tubules rénaux avec des hypocalcémies symptomatiques [66]. L'alcalinisation peut néanmoins être envisagée chez les patients traités par allopurinol qui ont modérément augmenté les niveaux d'acide urique, mais sans hyperphosphorémie associée [31,61].

3. Mesures thérapeutiques spécifiques :

3.1. 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 .(Fig12)

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 [31,61,67,68]. Sa supériorité vis-à-vis de l'allopurinol, et sa capacité à contrôler l'hyperuricémie dans les quatre heures suivant son administration [69,70], lui permettant d'être un médicament de choix dans un contexte de SLT potentiellement rapidement évolutif.

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) [53]. Etant éliminé exclusivement par voie rénale, ce médicament nécessite un ajustement de la posologie à la filtration glomérulaire et un monitoring de la fonction rénale.

L'Urate oxydase est une enzyme qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoiné, métabolite inactif d'élimination urinaire, qui est cinq à dix fois plus soluble que son précurseur [51]. Sa forme non recombinante commercialisée en France et en Italie jusqu'en 2002, est responsable de réactions anaphylactiques fréquentes et parfois sévères [71].

La forme recombinante (Fasturtec®) est disponible depuis plus de 10 ans. Elle est produite à partir d'un ADN d'une souche d'*Aspergillus flavus*, elle est responsable de réactions allergiques minimales et moins fréquentes [72,73]. L'urate oxydase présente les avantages de ne pas avoir d'interaction médicamenteuse et de ne pas nécessiter d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Le tableau XXIII regroupe les dernières recommandations concernant l'utilisation des agents hypo-uricémiants.

Tableau XXIII: Protocoles thérapeutiques des hypouricémiants utilisés pour le traitement du SLT [31 ,74]

Agent	Recommandation	Durée de traitement
Allopurinol	• PO : 50–100mg/m²/dose • toutes les 8 heures (max : 300mg/m²/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. *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)

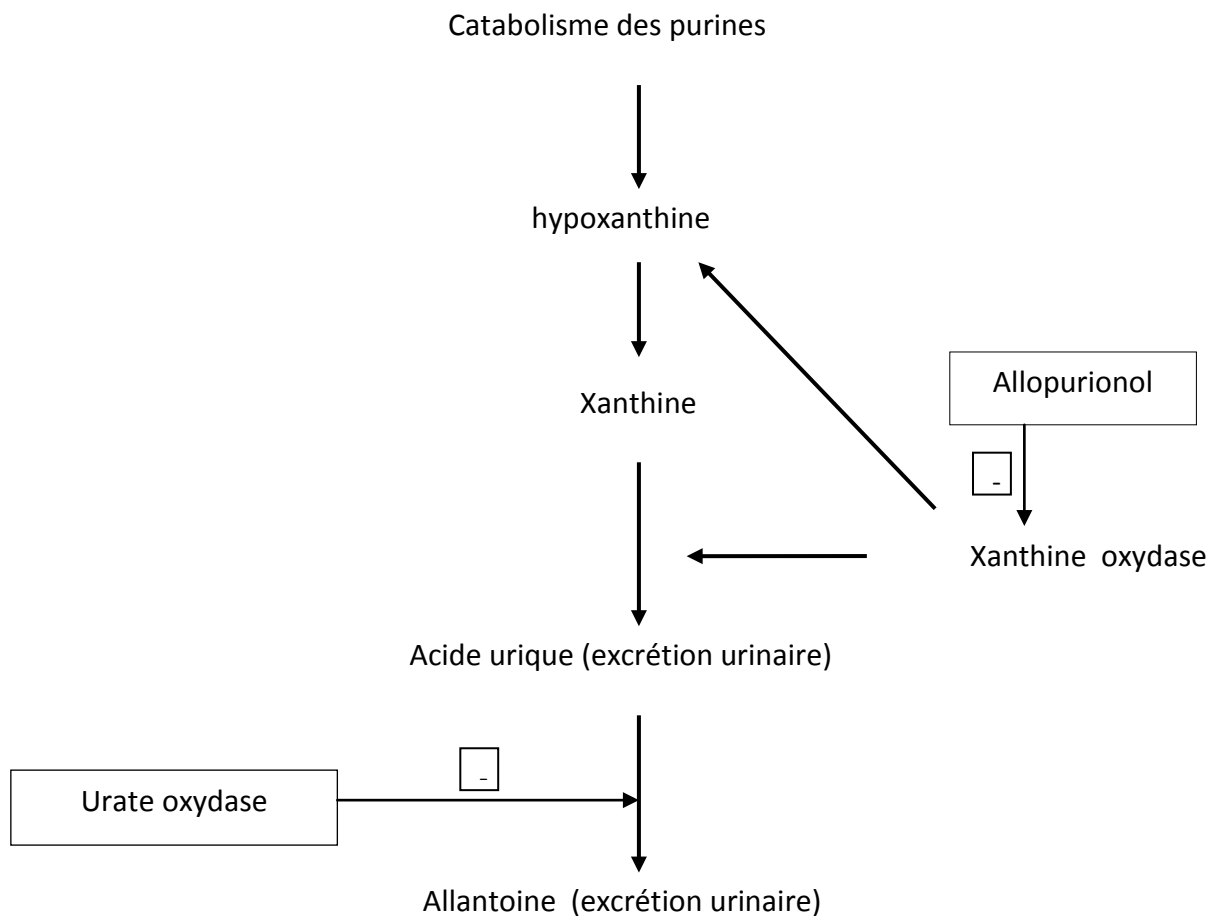


Figure 12: Métabolisme des bases puriques et mode d'action des médicaments hypo-uricémiants [1].

3.2. Maintien de l'équilibre métabolique :

3.2.1. Correction de l'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 [47]. Les diurétiques de l'anse peuvent alors être associés [48], 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 $\beta 2$ mimétiques par voie respiratoire ou IV [45,46]. 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 [44]. Un monitoring cardiaque en continu et un dosage des électrolytes chaque 4 à 6 heures sont nécessaires.

3.2.2. Correction de l'hyperphosphorémie :

L'utilisation des chélateurs de phosphore peut être une aide, principale, mais il n'existe pas de recommandation dans le contexte du SLT [75].

L'hyperphosphorémie majeure ou symptomatique est une indication de recours à une EER [76,77]. La réduction du taux de phosphore sérique est obtenue avec:

- l'hydratation qui représente la mesure la plus efficace,
- la prescription de chélateurs de phosphore par voie orale, tels que l'hydroxyde d'aluminium (Rénagel® 50–150 mg/kg/j[78].
- la dialyse, si les mesures ci-dessus n'ont pas diminué le taux de phosphore sérique.

3.2.3. Prise en charge de l'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 [78], mais aussi parce qu'elle est résolutive avec le traitement du SLT [73]. 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 [31]. 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 afin d'éviter le risque de précipitation.
- ne pas compenser de façon intempestive la calcémie (risque de néphrocalcinose).

3.3. 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 [63].

3.3.1. 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 [46]. 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) [41].

3.3.2. 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 [32]. La dialyse péritonéale, connue pour entraîner une amélioration clinique lente [79], présente de nombreuses contre-indications (tumeur abdominale, hépto-splénomégalie,

anomalies métaboliques aiguës et menaçantes, risque infectieux) à son utilisation dans un contexte de SLT [40,61,80].

L'hémodialyse intermittente est la technique la plus efficace pour la correction rapide d'un désordre hydroélectrolytique potentiellement mortel telle l'hyperkaliémie [80].

La principale caractéristique du SLT est la présence d'un relargage massif et surtout continu des métabolites à épurar. 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 [44,81]. 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 [78, 82-84].

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

Tableau XXIV : Traitement des symptômes cliniques liés aux troubles métaboliques du SLT [44,85]

Troubles Métaboliques	Symptômes cliniques	Traitements
Hyperkaliémie	• Neuromusculaires: paresthésies, crampes, • Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, • Cardiaques: arythmies pouvant aboutir à un arrêt cardiaque.	- Modérée et asymptomatique (≥ 6 mmol/L): • 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® : 2g/kg/j • Surveillance continue du rythme cardiaque - Sévère (≥ 6 mmol/L) et/ou symptomatique : - En plus de l'attitude ci-dessus, • Gluconate de calcium IV • Et/ou insulinothérapie et perfusion glucosée • Si besoin, recours à la dialyse
Hyperuricémie	• Digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie.	• Allopurinol : 10 mg/kg/jour toutes les 8 heures. • Rasburicase : 0,20 mg/kg/j en IV de 30min
Hyperphosphémie	• Cardiovasculaires: hypotension, arythmie ventriculaire, bloc cardiaque. • Neuropsychiques: tétanie, crampes, paresthésies, laryngospasme, confusion, délire, hallucinations, convulsions	Administration de gluconate de calcium IV
IRA	Oligurie ou anurie, oedème, et hypertension.	• Adaptation des apports hydriques et des électrolytes • Adaptation de la posologie des médicaments éliminés par voie rénale • Dialyse

4. Evolution :

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 21 patients soit 87,5% 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 3 patients soit 12,5 % des cas de SLT. Le décès par IRA est survenu généralement dans un délai entre 3 et 15 jours de la date de diagnostic de SLT.

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.

4.1. Complications :

4.1.1. IRA :

Dans notre série, sur les 24 patients suivis pour hémopathie maligne et ayant développé un SLT durant la période d'étude, un recours à l'hémodialyse était nécessaire chez 3 patients, soit 12,5% des cas. Ainsi le taux de rémission complète chez les patients dialysés était de 50%, tandis qu'il était de l'ordre de 86% chez les patients non dialysés (Tableau XXVI).

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% [86].

Dans notre série la mortalité par IRA chez les patients dialysés était proche des résultats de la littérature. Il était de l'ordre de 50%.

Ainsi, toutes les équipes s'accordent à dire que le pronostic rénal est bon avec 90 à 100% de récupération en cas de survie [42,87,88]. Généralement le délai de récupération n'est pas mentionné dans les publications, mais il est en moyenne de l'ordre de $11,5j \pm 7j$.

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 [42]. Selon les séries pédiatriques anglo-saxonnes, le risque d'IRA liée au SLT en début de traitement de ces hémopathies malignes était de 15 à 40%, avec un taux des enfants nécessitant des manœuvres d'EER allant jusqu'à 25%. 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% [88].

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 XXV). 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 IX). Les résultats rapportés par le St Jude Children's Research Hospital sont identiques avec également un recours à la dialyse dans 25% des cas (Tableau XXIII). Cette dernière étude rapporte aussi que le taux de rémission complète tend à être inférieur chez les patients dialysés (Tableau XXVI). Récemment, une analyse rétrospective allemande rapporte que sur 1192 enfants présentant un LNH, 63 patients (5%) ont développé une insuffisance rénale et/ou 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.[89]

Dans notre série pédiatrique, sur les 14 patients suivis pour hémopathies malignes et ayant développé un SLT durant la période d'étude, un recours à l'hémodialyse était nécessaire chez 2 patients, soit 14% des cas (Tableau XXV). Le taux de rémission complète chez les

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

patients dialysés était de 50%, tandis qu'il est de l'ordre de 86% chez les patients non dialysés (Tableau XXVI).

Tableau XXV : Nombre de patients traités pour hémopathies malignes et dialysés dans les études anglaises et américaines comparé à notre étude [42,89].

	UKCCSG	POG	St Jude	Notre étude
Patients	63	123	40	14
Patients dialysés	16% (10)	23% (28)	25% (10)	14%(2)

Tableau XXVI: Taux de rémission complète obtenue dans l'expérience américaine du St Jude Children's Research Hospital comparé à notre étude [90].

	St Jude		Notre étude	
	Dialysés	Non dialysés	Dialysés	Non dialysés
Patients	10	30	2	7
Décès à l'induction	10%	0%	50%	14%
Rémission complète	40%	63%	50%	86%

4.2. Décès :

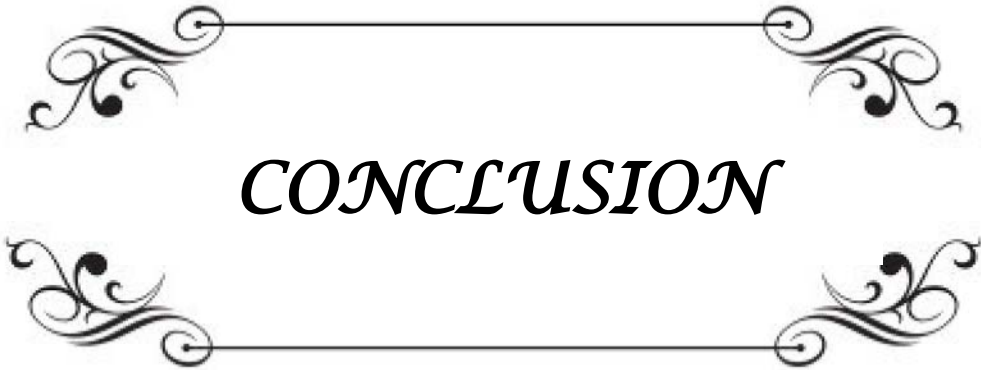
Dans notre série, l'évolution était défavorable chez deux enfants et un adulte. Le décès était survenu généralement dans un délai entre 3 et 15 jours de la date de survenue du SLT.

Le taux de mortalité dans l'étude Guichard était de 29,8% [48], Tandis que dans l'étude de Guilhem aucun patient n'est décédé par des conséquences directes du SLT[37].

Le pronostic vital immédiat du SLT est bon, avec une mortalité précoce liée aux hyperkaliémies et aux défaillances multiviscérales [91–93]. 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 [92]. 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 [42,95], 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, et des troubles du rythme cardiaque qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. Ils peuvent être prévenus par une prise en charge adéquate du SLT.



CONCLUSION

Le SLT est l'une des urgences médicales liées au cancer la plus fréquemment rencontrée par les hémato-oncologies. 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 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.
- 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'hématologie ayant développé un SLT. Nos résultats plaident pour une prise en charge rapide des patients à haut risque, 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.

RESUMES

Résumé

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 des constituants intracellulaires de la cellule tumorale, 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'hématologie pédiatrique et adulte du CHU Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 3 ans (s'étalant du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2013), et ayant développé un SLT biologique sur hémopathies malignes. Notre objectif est de déterminer le profil épidémiologique et biochimique du SLT.

La classification de Cairo et Bishop a été utilisée pour classer les malades de notre série. 58% des cas avaient un SLT clinique associé. Vingt quatre malades étaient diagnostiqués comme ayant développé un SLT biologique durant cette période. La moyenne d'âge était de 7 ans chez les enfants, et une médiane de 38 ans était chez les adultes, le sexe ratio M/F était de 2. Quarante deux pourcent des cas avaient présenté des signes cliniques en rapport avec l'insuffisance rénale aigue, 62 et 12,5% des patients avaient présenté respectivement des manifestations digestives et des signes neurologiques.

Sur le plan biologique, les patients de notre étude avaient deux critères biologiques dans 12 cas, trois 3 critères dans 10 cas et 4 critères chez 2 patients.

Les principales hémopathies malignes incriminées étaient représentées par le lymphome de Burkitt, les leucémies aigues lymphoblastiques les LAM et les lymphomes hodgkinien ; soit respectivement 46, 33, 13 et 8% des cas. Le SLT était spontané dans 25% des cas, et induit par la chimiothérapie dans 75% des cas. Tous nos patients avaient reçu une hyperhydratation alcaline

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

et 41% des cas avaient reçu du furosémide pour relancer leur diurèse, 79% des cas ont reçu l'allopurinol. L'hyperkaliémie majeure était corrigée par l'administration de salbutamol dans 1 cas et trois patients ont bénéficié d'une hémodialyse.

L'évolution était favorable dans 87,5 % des cas, 12,5% des cas sont décédés. Ces résultats soulignent que le SLT 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.

Mots clés : hémopathies malignes– insuffisance rénale aigue–syndrome de lyse tumorale.

SUMMARY

Tumor lysis syndrome (TLS) is a metabolic complication observed during the treatment of some cancers combining a large tumor size and/or a rapid doubling time. It's caused by the death of tumor cells and of their intracellular components, causing biological and clinical disturbances involving life-threatening to patients. This work is a retrospective study of all patients followed in the hematology unit of the Department of Pediatrics and Adult of the University Hospital Mohamed VI in Marrakesh, over a period of 3 years (from 1st January 2011 to 31st December 2013), who has developed a laboratory TLS (LTLS) in hematologic malignancies. The purpose of our study is to determine the epidemiological and biochemical profile of SLT. Twenty four patients were diagnosed as having developed a LTLS during this period. The mean age was of 7 years for children while the median age for adults was 38 years, and the sex ratio M/F value was 2. Forty-two percent of patients showed clinical signs related to the acute kidney injury, 62% of patients presented with digestive symptoms versus 12,5% of cases with neurological signs.

The Cairo-Bishop grading system was used to classify patients in our series, so, all of our patients have a laboratory TLS and 58% of cases have a clinical TLS. Twelve, ten and two patients associated two, three then four biological criteria, respectively.

The main detected hematological malignancies were Burkitt's lymphoma (46%), acute lymphoblastic leukemia (33%), acute myeloblastic leukemia (13%) and Hodgkin lymphoma (8%). TLS was spontaneous in 25% of cases, and induced by chemotherapy in 75% of cases. All our patients received an alkaline hyperhydration and 41% of cases received furosemide to stimulate their diuresis and 79% of cases received allopurinol. The hyperkalemia was corrected by the administration of salbutamol for one patient. Three patients received hemodialysis. The outcome

was favorable in 87.5% of cases, 12.5% cases died. In the light of these results, the TLS 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.

Keywords: acute kidney injury– hematological malignancies– tumor lysis syndrome

ملخص

تعد متلازمة التحلل الورمي من بين المضاعفات الاستقلابية الملاحظة خلال علاج بعض الأورام السرطانية التي تجمع بين الكتلة الكبيرة للورم و/أو سرعة التضاعف. و تنتج هذه المتلازمة عن تحرير الخلية الورمية لمكوناتها الضمخولية، مما يحدث اضطرابات بيولوجية وسريرية، الشيء الذي يمكن أن يؤدي بحياة المريض. هذا العمل هو عبارة عن دراسة رجعية أو استعادية تم إجراءها حول مجموع المرضى المستفيدين من تتبع صحي بوحدة سرطان الدم عند الأطفال والبالغين ، في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، وذلك طيلة مدة ثلاث سنوات (من فاتح شتنبر 2011 إلى 31 دجنبر 2013). ويتعلق الأمر بالمرضى المصابين بمتلازمة التحلل الورمي البيولوجي. و تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الوضع الوبائي و البيولوجي لهذه المتلازمة. وقد مكنت من تشخيص أربعة و عشرين حالة إصابة بمتلازمة التحلل الورمي خلال هذه المدة. ويبلغ متوسط عمر المصابين سبع سنوات عند الأطفال، و39 عاما عند المرضى البالغين، نسبة الجنس تساوي 2. ظهرت لدى 42% من الحالات أعراض سريرية متعلقة بالفشل الكلوي الحاد، بينما ظهرت اضطرابات هضمية لدى 62 % من الحالات ، وأعراض عصبية لدى 12,5% من الحالات.

تم استعمال تصنيف كايرو- وبیشوب لدراسة مرضى السلسلة، بحيث كانت متلازمة التحلل الورمي بيولوجية لدى جميع المرضى، وسريرية عند 58% من الحالات. على المستوى البيولوجي، تتوفر 12 حالة على معيارين بيولوجيين، و10 حالات لديها 3 معايير، و4 معايير تم تسجيلها عند حالتين مرضيتين.

أهم أورام الدم الخبيثة المسؤولة كانت عبارة عن سرطان الغدد اللمفاوية بيركيت بنسبة 46% وسرطان الدم اللمفاوي الحاد بنسبة 33%، ثم سرطان الدم النخاعي الحاد بنسبة 13% ، وسرطان الغدد اللمفاوية هودكين بنسبة 8%. متلازمة التحلل الورمي كانت تلقائية لدى 25% من الحالات و ناتجة عن العلاج الكيماوي في 75% من الحالات. تلقى جميع المرضى تمييها أساسيا و 42% من الحالات تلقت فيروزيميد لإدرار البول، 79% من الحالات تلقت ألوبيرينول. تم تصحيح ارتفاع نسبة البوتاسيوم في الدم باستعمال ساليبيتامول لفائدة حالة واحدة و تم اللجوء إلى الغسل الكلوي لدى ثلاثة مرضى.

على ضوء هذه النتائج، يتبين أن متلازمة التحلل الورمي تعد من بين المضاعفات الخطيرة للعلاج الكيميائي. وتمكن الوقاية المنتظمة، بالإضافة إلى الدعم السريع وكذا المراقبة الدقيقة من التطور الايجابي للحالات المرضية، مما يكشف عن الدور الهام للتشخيص المبكر.

الكلمات المفتاحية: الفشل الكلوي الحاد- متلازمة التحلل الورمي- سرطان الدم.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "ANNEXES" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION Annexe n 1

Syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

NOM-PRENOM :

IP :

AGE :

Date d'hospitalisation :

SEXE :

Antécédents :

Service :

NEOPLASIE :

✓ Lymphome:

- Non hodgkinien
- Burkitt
- Hodgkinien

✓ Leucémie :

- LAL
- LAM
- Autres hémopathies:

DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE LYSE :

✓ Manifestations cliniques :	oui	non
------------------------------	-----	-----

Si oui : lesquels :

- Paresthésies/crampes
- Crises de tétanie
- Crises convulsives
- nausées/vomissements
- coliques néphrétiques
- Arthralgies
- Oligurie
- OMI

Le syndrome de lyse tumorale biologique chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

- Bouffissure de visage
 - Syncope
 - Autres :
- ✓ Mode de déclenchement :
- Spontané :
 - après traitement :
 - chimiothérapie :
 - Radiothérapie :
- ✓ Délai d'apparition après début de traitement :
- ✓ Protocole du traitement :
- ✓ Nombre de cure :

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

- Phosphorémie : mg/L
- Calcémie : mmol/l
- Kaliémie : mmol/l
- Uricémie : umol/l

Autres bilan biologiques :

- Taux de LDH : UI /l
- Urée : g /l
- Créatinine : mg /l
- Autres :

COMPLICATIONS :

oui

non

Lesquels : troubles de l'hémostase

Atteinte rénale tubulaire ou glomérulaire

Pneumopathie alvéolaire

Perforation d'organes creux

PRISE EN CHARGE :

1. Traitement Préventif :

Hyperhydratation Alcaline : ☐

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:

EVOLUTION :

Rémission : -Clinique :.....jr

-Biologique :.....jr

Séquelles : - Atteinte Rénale :

- Atteinte Cardiaque :

- Atteinte Neurologique:

- Atteinte Respiratoire :

- Atteinte Hématologique :

Décès :

Délai :

Cause :

Annexe n 2 : Protocole MARALL/06

Préphase : 1 semaine

Prédnisone

Induction : 6 semaines

Vincristine

Daunorubicine

Asparaginase

Prednisone

PL triple

Consolidation : 3mois

Vincristine

Méthotrexate

Parinethol

Dexamethesone

PL triple

Intensification 1 : 2mois

Vincristine

Aracytine

Adriamycine

Asparaginase

Cyclophosphamide

Purinethol

Dexamétasone

PL triple

Interphase: 2mois

Vincristine

Methotrexate

Methotrexate+Iledefoline H24

Purinethol

PL triple

Intensification 2:2 mois

Vincristine

Aracytine

Daunorubicine

Asparaginase

Cyclophosphamide

Purinethol

Dexamétasone

PL triple si non irradié

Réinductions+Maintenance : 24mois

Vincristine

Methotrexate

Purinethol

Dexamethasone

PL triple

Annexe n 3: Capizzi

Ref :Capizzi RL et al Blood 1984

Methotrexate

Etoposide

Asparaginase

PL (MTX, ARAC, HSHC)

Myélogramme à J30



BIBLIOGRAPHIE



- 1- **E. Jabbour, V. Ribrag**
Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale.
J.revmed ; 26 (2005) : 27-32.
- 2- **N .le Guyader, G. Leverger, B. Coiffier, MC. Husson.**
Syndrome de lyse tumorale.
Dossier du CNHIH, Avril 2006, Tome XX VII, 2, p : 3-22.
- 3- **N. Kekre, B. Djordjevic, C. Touchie**
Spontaneous tumour lysis syndrome
Canadian Médical Association May 15; 2012; 184 (8).
- 4- **GC Tsokos , JE Balow , RJ Spiegel , IT Magrath .**
Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas.
Medicine 1981;60:218-29.
- 5- **KR Hande , GC Garrow .**
Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma.
Am J Med 1993;94(2):133-9.
- 6- **J. Sobota , M Püsküllüoglu , AL Zygulska .**
Oncological emergencies: tumor lysis syndrome.
Przegl Lek. 2014;71(4):210-4.
- 7- **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.
- 8- **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.
- 9- **A. Atra, M. Gerrard, R. Hobson , JD. Imeson , S. Ashley , CRPinkerton .**
Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (BALL) 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.

- 10– C. Patte , C. Sakiroglu, S. Ansoborlo , A. Baruchel , E. Plouvier , H. Pacquement, et al.**
Urateoxidase 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.
- 11– J. Bedrna, J. Polcak**
Akuter harnleiterverschluss nach bestrahlung chronister leukamien mit Rontgenstrahlen.
Med Klin. 1929; 25: 1701
- 12– 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.
- 13– 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
- 14– 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.
- 15– A .Kanfer, G. Richet, J. Roland, F. Chatelet**
Extreme hyperphosphatemia causing acute anuric nephrocalcinosis in lymphosarcoma
Br. Med. J. 1979, 2, 1320.
- 16– 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
- 17– Y.S. Kanwar, J.R. Manaligod**
Leukemic urate nephropathy
Arch. Pathol. 1975, 99, 467

- 18– C.M. Kjellstrand, D.C. Campbell, B. Von Hartitzsch, TH.J. Buselmeier**
Hyperuricemic acute renal failure
Arch. Intern. Med. 1974, 133, 349
- 19– R.E. Lynch, C.M. Kjellstrand, P.F. Coccia**
Renal and metabolic complications of Childhood non-Hodgkin's lymphoma
Semin. Oncol. 1977, 4 : 325–34.
- 20– P. Silverman, C.W. Distelhorst**
Metabolic emergencies in clinical oncology.
Semin. Oncol. 1989 dec ; 16(6) : 504–15.
- 21– J.C. Arseneau, C.M. Bagley, T. Anderson, G.P. Canellos.**
Hyperkalemia, a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma
Lancet. 1973 janv 6 ; 1(7793) : 10–4.
- 22– 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
- 23– 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
- 24– 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
- 25– 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.
- 26– 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 août, 77 (1-2) : 89-91.

27- E.J. Dann, R. Fineman, JM. Rowe.

Tumor lysis syndrome after ST1571 in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.

J. Clin. Oncol. 2002 janv. 1 ; 20(1) :354-5.

28- C. Keane, A. Henden, R. Bird.

Catastrophic tumor lysis syndrome following single dose of imatinib.

Eur. J. Haematol. 2009 mars, 82, (3) :244-5.

29- 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.

30- B. Coiffier, 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

31- S. Jeha, H .Kantarjian, D.Irwin, et al

Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: Final results of a multicenter compassionate trial.

Leukemia 19:34-38, 2005

32- 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

33- DP. Jones, H. Mahmoud, RW. Chesney.

Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management

Pediatr Nephrol 1995,9 :206-12

34- F. Dreyfus

Syndrome de lyse tumorale : épidémiologie et facteurs de risque

Réanimation 14 (2005) S217-S220

35- G. Friedlander

Syndrome de lyse tumorale : physiopathologie
Réanimation 14 (2005) S221-S223

36- Wl Wössmann , M. Schrappe , U. Meyer , M. Zimmermann , A. Reiter .

Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase.
Ann Hematol. 2003 Mar;82(3):160-5. Epub 2003 Feb 19.

37- I. Guichard

SLT aigue chez les patients d'hématologie admis en réanimation
Thèse d'exercice 2008.

38- L. Annemans , K. Moeremans , M. Lamotte , J. Garcia Conde , H. vand en Berg , H. Myint, R. Pieters , A. Uyttebroeck.

Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries.
Leuk Lymphoma. 2003 Jan;44(1):77-83.

39- A.Talbi, S.Akhrouf, F.Belhadri, H.Moussaoui, RM. Hamladji

Évaluation de la fréquence et de la prise en charge du syndrome de lyse en hématologie
Service Hématologie-Greffe de Moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie.2013 Alger

40- 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.

41- C. Guilhem

LE syndrome de lyse tumorale en réanimation pédiatrique : A propos de 28 cas consécutifs de 2006 à 2011
Thèse d'exercice 2011.

42- 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.

- 43– 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
- 44– MS. Cairo, M. Bishop.**
Tumor lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification.
Br. J. Haematol. 2004, 127 (1) :3–11.
- 45– SC. Howard, DP. Jones, C–H. Pui.**
The tumor lysis syndrome.
N. Engl. J. Med 2011 mai 12, 364(19) : 1844–54.
- 46– F. Dreyfus**
Syndrome de lyse tumorale : épidémiologie et facteurs de risque
Réanimation 14 (2005) S217–S220
- 47– I. Guichard, M. Darmon, G. Thiery, M. Ciroldi, B. Schlemmer, E. Azoulay**
Prise en charge du syndrome de lyse tumorale (SLT) en réanimation
Crit care 2006, 18 (2) :266
- 48– M0 Soares, G.A. Feres, and J. F. Salluh**
Systemic Inflammatory Response Syndrome and Multiple Organ Dysfunction in Patients with Acute Tumor Lysis Syndrome
Clinics (Sao Paulo). 2009 May; 64(5): 479–481.
- 49– 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.
- 50– 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.
- 51– E1.Canet ,M. Cheminant , L.Zafrani ,C. Thieblemont , L. Galicier , E. Lengline , D .Schnell , D. Reuter , M .Darmon, B .Schlemmer , E .Azoulay**
Plasma uric acid response to rasburicase: early marker for acute kidney injury in tumor lysis syndrome?

Leuk Lymphoma. 2014 Oct;55(10):2362-7.

52- 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

53- BT. Fisher, TE. Zaoutis, KH. Leckerman, R. Localio, R. Aplenc.

Risk factors for renal failure in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study.

Pediatr Blood Cancer. 2010 oct; 55 (4) : 655-61.

54- 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.

55- H. Uchiyama, 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.

56- M. Franchini, MN. Dario Di Minno, A. Coppola.

Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies.

Semin Thromb. Hemost. 2010 juin, 36 (4) :388-403.

57- 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

58- MS. Cairo, B. Coiffier, A. Reiter, A. Younes.

Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus

Br. J. Haematol. 2010 mai, 149 (4): 578-86

59- J. Hochberg, MS. Cairo

Tumor lysis syndrome: current perspective.

Haematologica 2008 janv, 93 (1) : 9-13.

60– 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.

61– CM. Nzerue

The tumor lysis syndrome

N. Engl J. Med. 2011 août 11, 365 (6): 573, author replay 573–4

62– JD. Conger, SA. Falk.

Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy.

J. Clin. Invest. 1977 mai, 59(5) ; 786–93.

63– TI. Mughal, AA. Ejaz, JR. Foringer, B. Coiffier.

An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome.

64– 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.

65– KR. Hande, CV. Hixson, BA. Chabner.

Postchemotherapy purine excretion in lymphoma patients receiving allopurinol.

Cancers res. 1981 juin, 41(6) :2273–9

66– H. Van Den Berg, AM. Reintsema.

Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalinisation.

Ann. Oncol. 2004 janv, 15 (1) : 175–6.

67– 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

68– R. Harbour, J. Miller.

A new system for grading recommendations in evidence based guidelines.

BMJ 2001 aout 11, 323 (7308) : 334–6

69– D. Kennedy, VO. Ajiboye.

Rasburicase for the prevention and treatment of hyperuricemia in tumor lysis syndrome.

J. Oncol. Pharm practica 2010, 6(3) : 205–13.

70– V. Karajala, W. Mansour, JA. Kellum.

Diuretics in acute kidney injury.

Minerva Anesthesiol 2009 mai, 75 (5) : 251–7.

71– M. Franchini, MN. Dario Di Minno, A coppola.

Disseminated intravascular cogulation in hematologic malignancies.

Semin Thromb. Hemost. 2010 juin, 36 (4) :388–403

72– 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.

73– S. Jeha

Tumor lysis syndrome.

Semin. Hematol 2001 oct, 38 (4 suppl 10) : 4–8.

74– Association des pharmaciens du canada.

http : // w w w.e-therapeutics. Ca

75– 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.

76– 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

77– 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

78- C.D. Flombaum.

Metabolic emergencies in the cancer patient
Semin Oncol. 2000 juin, 27 (3) :322-34.

79- GE. Deger, RD. Wagoner.

Peritoneal dialysis in acute uric acid nephropathy.
Mayo Clin. Proc. 1972 mars, 47 (3): 189-92.

80- 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

81- J.P. Gutzwiller, D. Schneditz, AR. Huber, C. Schindler, F. Gutzwiller, CE. Zehnder.

Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose.
Nephrol.Dial. Transplant 2002 juin, 17 (6): 1037-44.

82- D. Heney, A. Essex-Cater, JT. Brocklebank, CC. Bailey, IJ. Lewis.

Continuous arteriovenous haemofiltration in the treatment of tumor lysis syndrome.
Pediatr. Nephrol. 1990 mai, 4 (3): 245-7.

83- 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.

84- SL. Saccente, EC. Kohaut, RL. Berkow.

Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration.
Pediatr. Nephrol. 1995 oct, 9 (5): 569-73.

85- 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.

86- 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.

87- GC. Tsokos, JE. Balow, RJ. Spiegel, IT. Magrath.

Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas.

Medicine 1981, 60: 218-29.

88- CM. Kjellstrand, DC. Campbell, B. Von Hartitzsch, TJ. Buselmeier.

Hyperuricemic acute renal failure.

Arch Intern Med 1974, 133 : 349-59.

89- 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

90- A. Atrá, M. Gerrard, R. Hobson, JD Imeson, S. Ashley, CR. Pinkerton

Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (BALL) 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

91- 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

92- JD. Conger.

Acute uric acid nephropathy

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

93- 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.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدبٍ وسعي في استنقاذها من الهلاكِ و المرضِ و الألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، و أستُرَ عَوْرَتَهُم، و أكتُمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدبٍ رعايتي الطبية للقريبِ و البعيدِ،
للصالحِ والطالحِ، و الصديقِ و العدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ لا لأذاه.

وأن أوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وأكونَ أخاكُلَ زميل في المهنةِ الطبيّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى البرِ و التقوى.

وأن تكونَ حياتي مِصْدَاقَ إيماني في سري و علانيتي،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



متلازمة التحلل الورمي البيولوجي عند الأشخاص المصابون بسرطان الدم

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/03/19

من طرف

الآنسة لمياء القاضي

المزودة في 03 أكتوبر 1988 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الفشل الكلوي الحاد - العلاج الكيميائي - سرطان الدم - متلازمة التحلل الورمي

اللجنة

الرئيس

السيد م. حريف

أستاذ في طب أمراض الدم السريرية

المشرفة

السيدة ل. شابعي

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

الحكام

السيدة ج. الهودزي

أستاذة مبرزة في طب أمراض الدم السريرية

السيدة و. فاضلي

أستاذة مبرزة في طب أمراض الكلى