

Urgences Leucémies Aigues

E RAFFOUX – 20/11/2020

Cas Clinique

- Mr F.P, 63 ans, suivi pour une myelodysplasie depuis 6 mois et traité par Vidaza°. Pancytopenie profonde depuis 1 mois.
- Arrive à la consultation
- Epuisé, Essoufflé au moindre effort (entrée ds le box de consultation) ne tenant pas sur ses jambes
- Evolution des bilans biologiques

	6/11	8/11	12/11
GB/mm ³	1000	2000	5000
Plaq/mm ³	25000	55000	35000
PN/mm ³	180	150	50
Blastes	1%	20%	40%
Creat μ mol/l	70	75	140

- Examen clinique:
 - PS = 2; Temperature = 39,5°C
 - TA: 140/75 mm Hg
 - Sa O₂: 91% en AA
 - Splénomégalie 4 cm de débord costal
 - Bouche = Hypertrophie gingivale +++

- Bilan complet le 14/11/2013
- NFS:
 - GB: 28750/mm³ dont 0% PN, 70% de blastes 10% de monocytes et 20% de lymphocytes
 - Hemoglobine 7,6 gr/dl VGM 85μ³
 - Plaquettes: 21.000/mm³
- Iono sang:
 - Na 137 / K 2,4 /Ca 2,45 / Ph 0,34 / Creat 220 μmol/l
 - LDH 2979 UI/l
 - Uricémie 758μmol/l
 - ASAT 28 UI/l, ALAT 12 UI/l
- Hémostase:
 - TP 49%, TCA 47 sec/34 sec (R=1,41), Fibrinogène 1,23 gr/l
 - D-Dimères > 20,000 ng/ml
 - Facteur V: 45% Facteur II: 65%

Quelles sont les signes d'urgence?

LES URGENCES

- Clinique: Sa O2: 91% en AA/ Dyspnée au moindre effort/ 39,5°C
- NFS:
 - GB: 48750/mm³ dont 0% PN (avec 39,5°C) , 70% de blastes 20% de monocytes et 10 % de lymphocytes
 - Hemoglobine 7,6 gr/dl VGM 85μ³
 - Plaquettes: 12000/mm³
- Iono sang:
 - Na 137 / K 2,4 /Ca 2,45 / Ph 0,34 / Creat 220
 - LDH 2979 UI/l
 - Uricémie 758μmol/l
 - ASAT 28 UI/l, ALAT 12 UI/l
- Hémostase:
 - TP 49%, TCA 47 sec/34 sec (R=1,41), Fibrinogène 1,23 gr/l
 - D-Dimères > 20.000 ng/ml
 - Facteur V: 45% Facteur II: 65%

3 types d'Urgence

Urgences Métaboliques:

- Syndrome de lyse tumorale
- (Hypercalcémie)

Urgences Infiltratives:

- Leucémies Hyperleucocytaires / Leucostase
- Compression Mediastinale / Compression autres

Urgences Cytopéniques:

- Thrombopénie / Sd de consommation (CIVD)
- Neutropénie → Neutropenie febrile (cf topo precedent)

Syndrome de Lyse tumorale

Définition

SLT biologique

- HyperUricémie:
Augmentation > 25%
- HyperKaliémie
Augmentation > 25%
- HyperPhosphorémie
Augmentation > 25%
- HypoCalcémie
Diminution > 25%

Facteurs déclenchant

- Chimiothérapies cycles dépendantes
 - Anthracycline
 - Méthotrexate
 - Etoposide
 - Inhibiteurs des topoisomérases II
- Corticothérapie
 - Même à faible doses dans les pathologies lymphoïdes
- Certaines Thérapies Ciblées
 - Ac Monoclonaux
 - Petites Molécules (ITK,)

SLT spontané +++

Particularité du SLT spontané

- Hyperuricémie et élévation des LDH constantes
- Absence fréquente d'hyperphosphatémie
- Insuffisance rénale aiguë possible (néphropathie urique)
- Absence d'hyperkaliémie

- **Hypokaliémie et hypophosphorémie fréquentes**

- Signes de gravité
- Témoins du renouvellement cellulaire rapide et de la forte masse tumorale
- A ne pas corriger

(risque d'hyperkaliémie et d'hyperphosphorémie lors de la lyse tumorale induite)

Facteurs de risque

- LDH élevées avant chimiothérapie → x rapide

Hyperuricémie

Adénosine-Guanosine
Inosine

Hypoxanthine

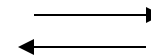
Xanthine

ACIDE URIQUE

Allantoïne

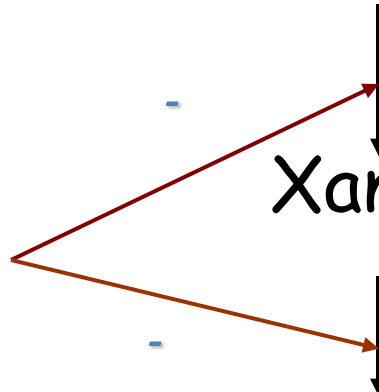
URATES

Néphrotoxiques ...



Solubilité urinaire
> 10/Ac. urique

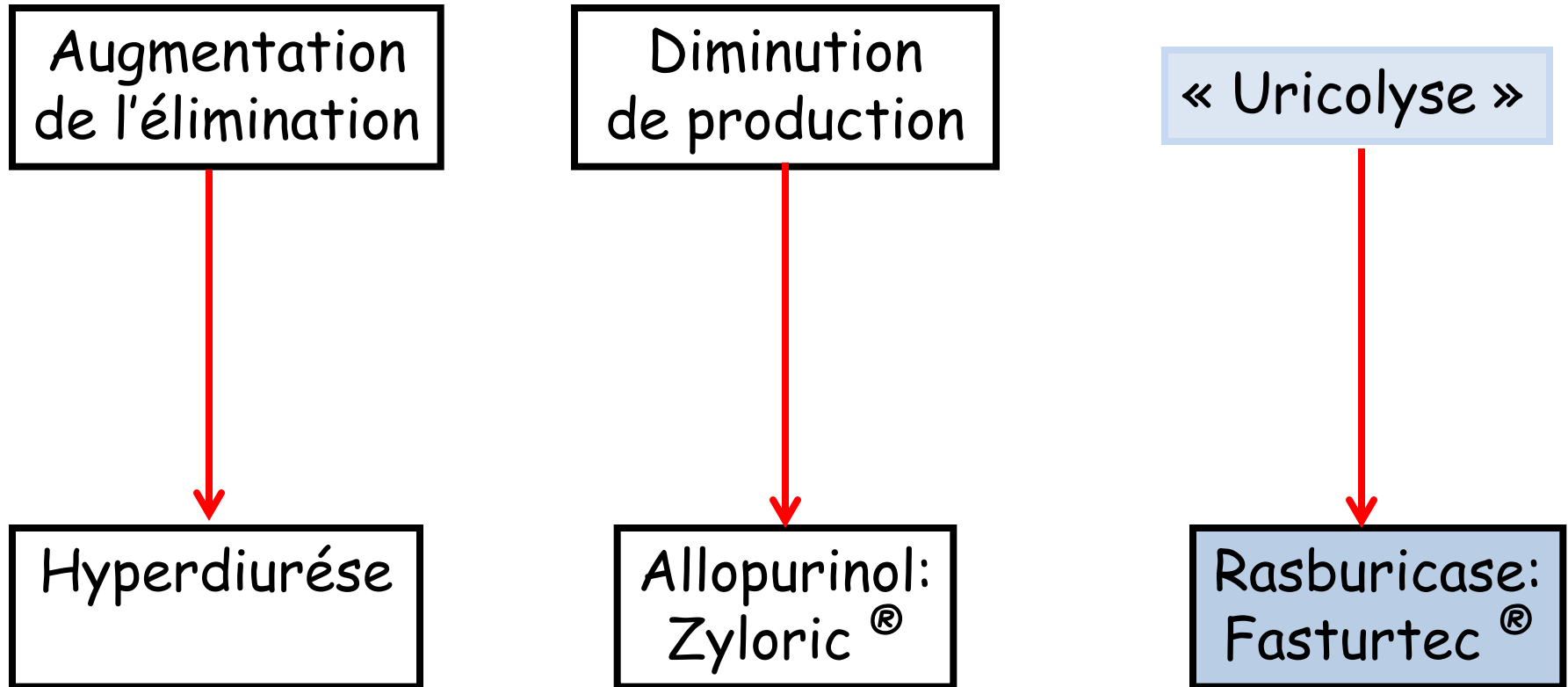
Allopurinol



Urate oxydase
recombinante



Contrôle de l'hyperuricémie

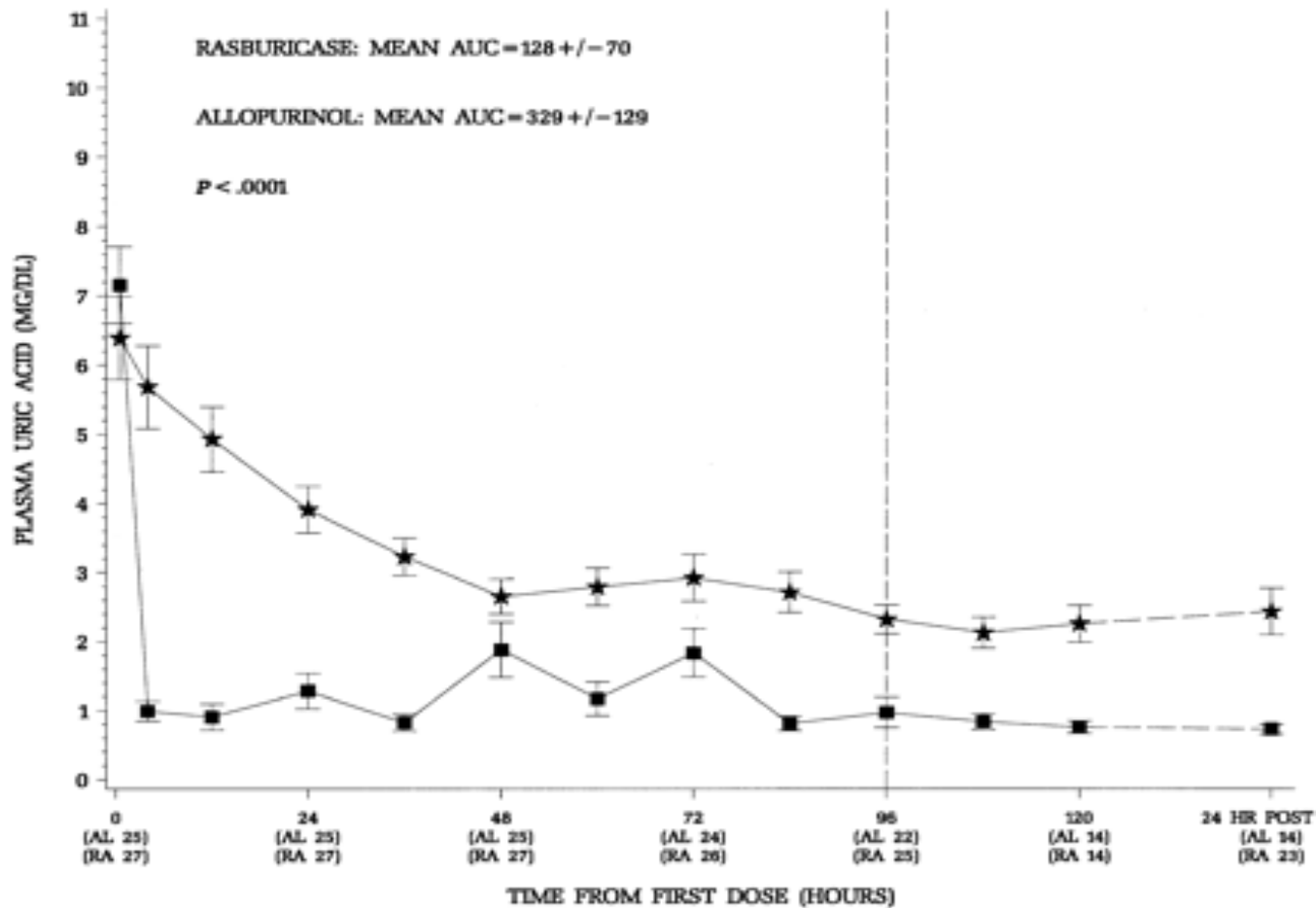


Non alcaline pour éviter
Précipitation de
 Ca^{++} et Po^{-}_4

Contrôle de l'hyperuricémie

- **Allopurinol per os à fortes doses,**
 - Faible efficacité en cas de libération massive de bases puriques
 - Action lente
 - Absence d'efficacité sur les dépôts d'acide urique constitués (SLT spontané)
- **Urate oxydase recombinante: Rasburicase (Fasturtec^o)**
 - Efficacité > Allopurinol
 - Rapidement efficace
 - Destruction des dépôts préformés
 - Elimination urinaire
 - Effets secondaires: Bronchospasme, méthémoglobinémie
 - CI en cas de déficit en G6-PD
 - Environ 9000 fois plus cher que l'Allopurinol aux posologies recommandées (0.20 mg/kg/j J1-J5 à J7)

Contrôle de l'hyperuricémie



*A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis
Blood 2001;97:2998.*

Hypocalcémie-hyperphosphatémie



$Ca^{++} \times Po_4^{-} > 4.6$
pH urinaire alcalin

Néphrocalcinose

- Pas d'alcalinisation urinaire
- Pas de correction isolée de l'hypocalcémie

Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1984;53:2425.

Manifestations rares

- Hyperkaliémie
 - A partir d'une kaliémie normale ou basse →
Jamais de correction de l'hypokaliémie avant début de la chimiothérapie
 - Apparaît 6 à 72 heures après le début de la chimiothérapie
 - Libération du potassium intracellulaire
 - Exacerbée par
 - IRC
 - IRA
 - Acidose

Le taux de LDH est le meilleur marqueur de l'intensité de la lyse tumorale et n'est influencé ni par l'IRA, ni par l'EER

Insuffisance rénale aiguë

- Incidence
 - 16 à 39 % des SLT
- Pronostic rénal
 - Excellent, 100% de récupération de fonction rénale permettant l'arrêt de l'EER → Pb = Durée +++ (parfois long)
- Pronostic hématologique
 - La survenue d'une IRA nécessitant l'EER curative aggrave le pronostic hématologique

	Dialysés (10)	Non dialysés (30)
Décès en cours d'induction	1/10	0
Vivants RC à 2 ans	4/10 (40%)	19/30 (63%)

Prise en charge préventive du SLT

1. Reconnaissance des facteurs de risque.
2. Mesures prophylactiques à débiter en urgence avant le début du traitement, si possible.
 - Hydratation et hyperdiurèse
 - NaCl 0.9%: 3 litres/m²/j (selon tolérance clinique)
 - Hypo-uricémiants si FdR modéré ou Urate oxydase recombinante: Rasburicase (Fasturtec^o)
3. Pas de correction de l'hypokaliémie. Pas de correction de l'hypocalcémie.
4. EER prophylactique dans certaines situations (Burkitt)
5. Discuter Admission en réanimation préventive
6. Chimiothérapie « progressive » si possible:
 - Rôle Hydroxyurée dans les LAM
 - Rôle des corticoïdes dans les LAL.

Syndrome de Leucostase

- Reflet du syndrome Tumoral
- Le risque augmente de façon corrélé au nombre de Globules Blancs
- Le risque est différent dans une Leucémie Aigue Lymphoblastique et dans une Leucémie Aigue Myeloide. Risque LAM > LAL

- Syndrome de Leucostase pulmonaire
 - Petits signes d'alerte: Baisse SaO2 très modéré, Dyspnée modérée
 - Jusqu'au tableau de Detresse Respiratoire aigue d'installation brutale
 - Ne pas se fier à PaO2 sur Gaz du Sang ds les LA tres hyperleucocytaires (Consommation intra-tube)
- Syndrome de Leucostase Cerebrale
 - Troubles Neurologiques: Le plus souvent frustre: Lenteur d'idéation → Coma

- Troubles de la microcirculation pulmonaire et cérébrale
 - Taille blastes/ Déformabilité
 - Adhérence accrue (↗ molécules d'adhésion)
 - Activation locale → Contexte cytokinique
- Facteurs Favorisants
 - Type LAM: Contingent Monocytaire (LAM4 ou M5)
 - Stase vasculaire : Transfusions globulaires. **Savoir ne pas transfuser en CG une LAM hyperleucocytaire**

Prise en Charge

Tt Etiologique (URGENT)

Chimiothérapie cytotoxique

Debut progressif si possible

- si LAM: Hydroxyurée (Hydrea°) y compris à fortes doses (50 à 75 mg/kg/jour) puis , ds un 2nd temps, Chimiotherapie IV (3+7,.....)

si Chimiotherapie IV d'emblée (AraC IVSE first/Demi-doses Anthracyclines)

- si LAL: Corticostéroïdes (fractionner les premières doses)

Prise en Charge

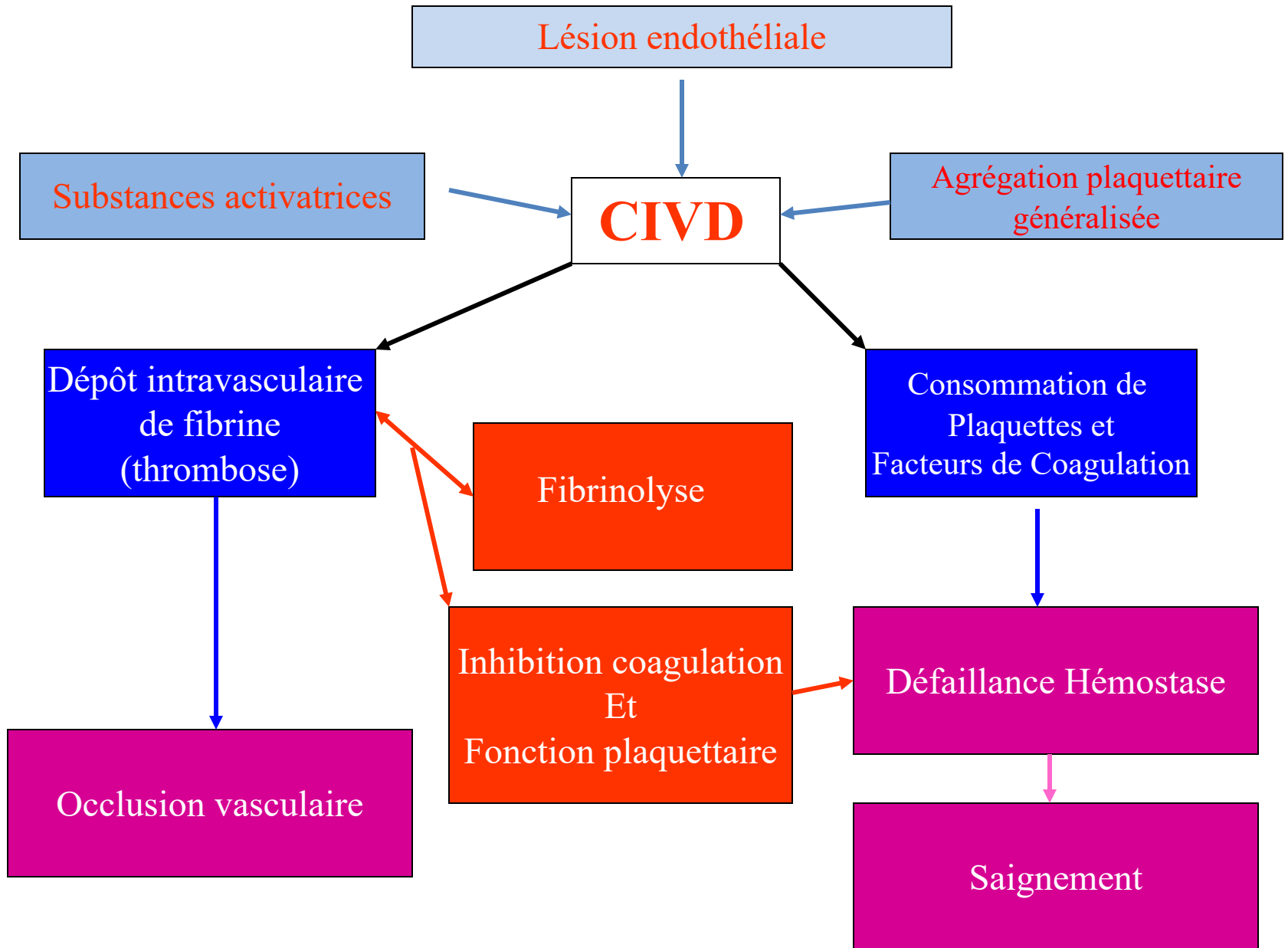
Symptomatique

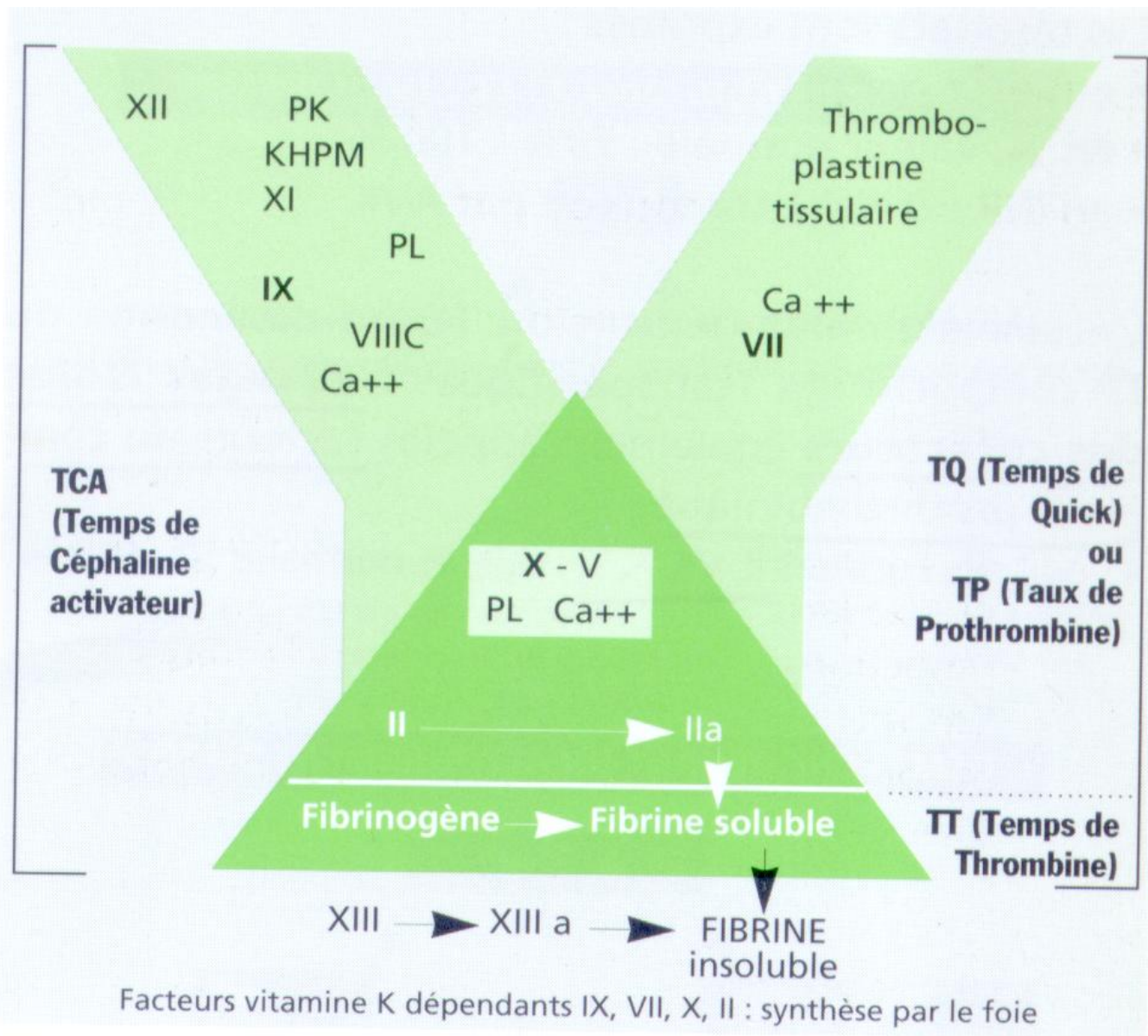
1. "Oxygénothérapie" qsp → Ventilation si besoin
2. Eviter Transfusions de culots globulaires sauf urgence vitale (Angor,...)
3. Attention à la surcharge (OAP ds l'hyperhydratation)
4. Traitement de la CIVD / Thrombopénie
= Maintenir plaquettes élevées (En prévention de l'hémorragie intra-alvéolaire secondaire)
5. Corticoïdes (Dexaméthasone) → Diminution de l'"activation cytokinique" locale???

Risque hémorragique


Coagulopathie de consommation

Thrombopénie





CIVD: Biologie

- Coagulopathie de consommation:
 - Consommation des facteurs:
 - ↘ TP
 - ↗ TCA (↘ f VIII)
 - (↘ f II, f V)
 - ↘ fibrinogène (consommation-dégradation)
 - Consommation des plaquettes
 - Activation système fibrinolytique
 - ↗ PDF
 - Présence monomères de fibrine et produits de dégradation: D-Dimères + et Complexes solubles+
- 

CIVD et Hémopathies

- Manifestations de la CIVD aiguë / ds Leucémies
 - Saignements: 64%
 - Insuffisance rénale: 25%
 - Cytolyse Hépatique: 19%
 - Détresse respiratoire: 16%
 - Choc: 14%
 - Thromboses: 7%
 - Signes Neurologiques: 2%

CIVD: Traitement

– ETIOLOGIQUE: ++++++

- Chimiothérapie
- Acide tout trans rétinoïque dans la LAM3

– SUBSTITUTIF ET PREVENTIF

• SUBSTITUTIF:

- Transfusion plaquettes ($> 50.000/mm^3$)
- PFC (Fg $> 1gr/l$) voire Concentré de Fg

• PREVENTIF:

- Pas de bénéfice démontré à Héparine
- Ne pas faire de geste invasif

Transfusions plaquettaires

L'optimisation de la prise en charge transfusionnelle a changé considérablement le pronostic des LA

Transfusions / Seuil :

- 10.000 à 20.000/mm³ : préventif
- si hémorragies (digestives/ neuro- meningées):
augmentation des seuils: 50.000/mm³ voire plus
- Savoir reconnaître des petits signes
annonciateurs (ophtalmo → FO; ...)

Autres urgences

Urgence au Diagnostic Complet

- Dans toute situation urgente , **n'oubliez pas le diagnostic:**
 - Tous les éléments qui permettent d'établir un diagnostic précis conditionnent la survie du patient (*Cytologie / Histo; Phenotype / Cytogénétique / Biologie Moléculaire*)
 - Le pronostic est lié au diagnostic.

Cas Clinique n°2

Mme INT, 31 ans

- Antécédents: Néant
- Vient aux urgences pour Hématurie – Hématomes diffus
- Ex Clinique:
 - Syndrome hémorragique +++ +++ (Bulles hémorragiques, hématurie, Hématomes diffus dont hématome voile du palais et arrière gorge)
 - Temp: 37.9°C; FC: 110 /mn; PA: 110/75 m Hg
 - FR: 16/min; SaO2: 96%
- Bio:
 - 66.690 GB/mm³ dont 670 PN, 83% de blastes (annoncé « morphologie compatible M5 »)
 - Hb: 7.6 gr/dl
 - Plaquettes: 4.000/mm³
 - TP: 45%; TCA: 53/34; f V: 48%; Fg: 2.4 gr/litre
 - Créatininémie: 68 µmol/l; Phosphorémie: 0.55 mmol/l; Uricémie: 307 µmol/l

Quels sont vos éléments d'ALERTES ?

- Vient aux urgences pour Hématurie – Hématomes diffus
- Ex Clinique:
 - Syndrome hémorragique +++ (Bulles hémorragiques, hématurie, Hématomes diffus)
 - Temp: 37.9°C; FC: 110 /mn; PA: 110/75 m Hg
 - FR: 16/min; SaO2: 96%
- Bio:
 - 66.690 GB/mm³ dont 670 PN, 83% de blastes (annoncé « morphologie compatible M5 »)
 - Hb: 7.6 gr/dl
 - Plaquettes: 4.000/mm³
 - TP: 45%; TCA: 58/34; f V: 48%; Fg: 2.4 gr/litre
 - Créatininémie: 68 µmol/l; Phosphorémie: 0.65 mmol/l; Uricémie: 307 µmol/l

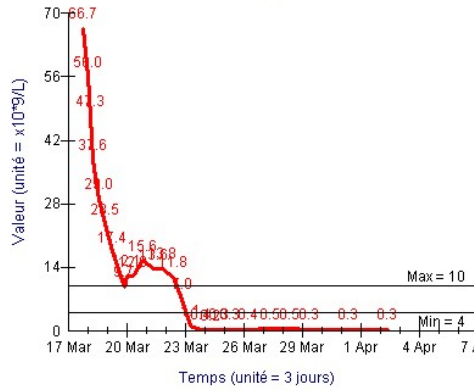
Options de Traitement prises

- Réanimation
- Support transfusionnel
 - Plaquettaire (Obj $> 50.000/mm^3$)
 - PFC (Obj Fg: $> 1\text{ gr/l}$)
- Cytoréduction en urgence
 - Hydroxyurée: 50 mg /kg/j
 - Dexaméthasone: 10 mg/8h
- Hydratation: 3 litres/m²
 - Uricolytiques: Rasburicase

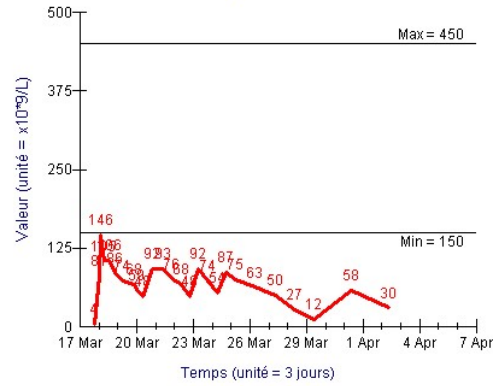
Evolution

- J+1: Rendu Myélogramme = LAM1
- J+2: Bonne Cytoréduction / Absence de Sd lyse / Amélioration Synd Hémorragique Clinique
 - 10.000 GB
- J+3: Retour Service Hématologique
- J+4: Début Chimiothérapie IV
 - 3+7 « Classique » (90/200)
 - Inclusion protocolaire possible

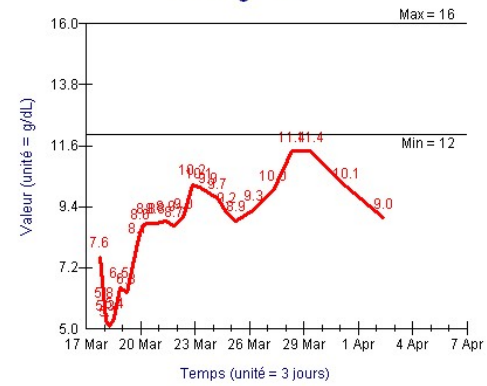
Leucocytes



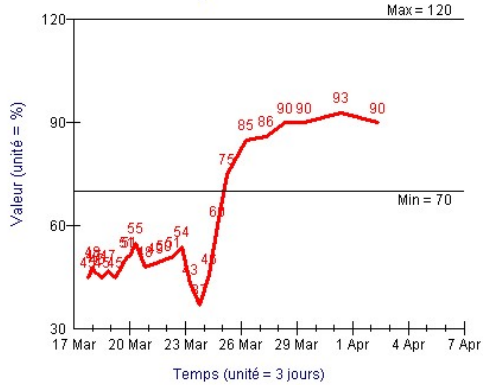
Plaquettes



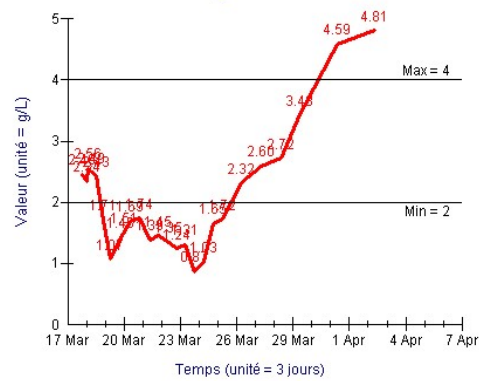
Hémoglobine



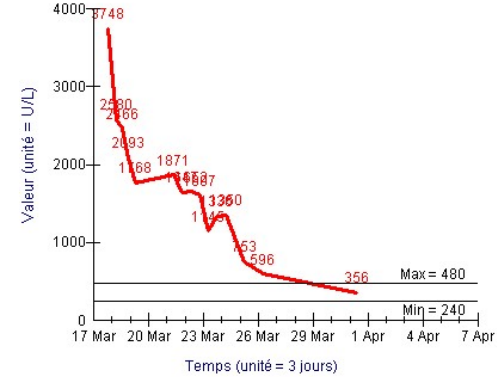
Temps de Quick



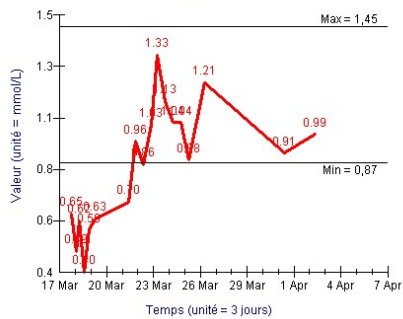
Fibrinogène activité



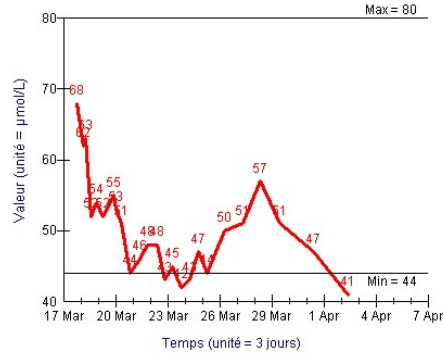
LDH



Phosphates



Créatinine



Acide urique

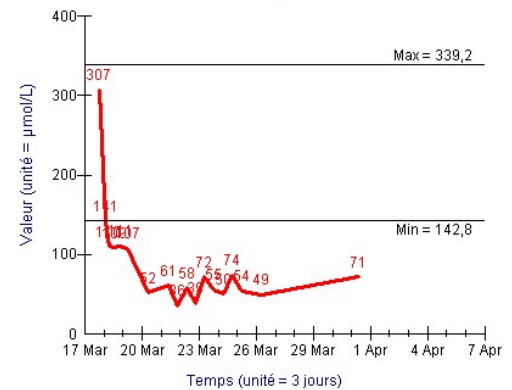
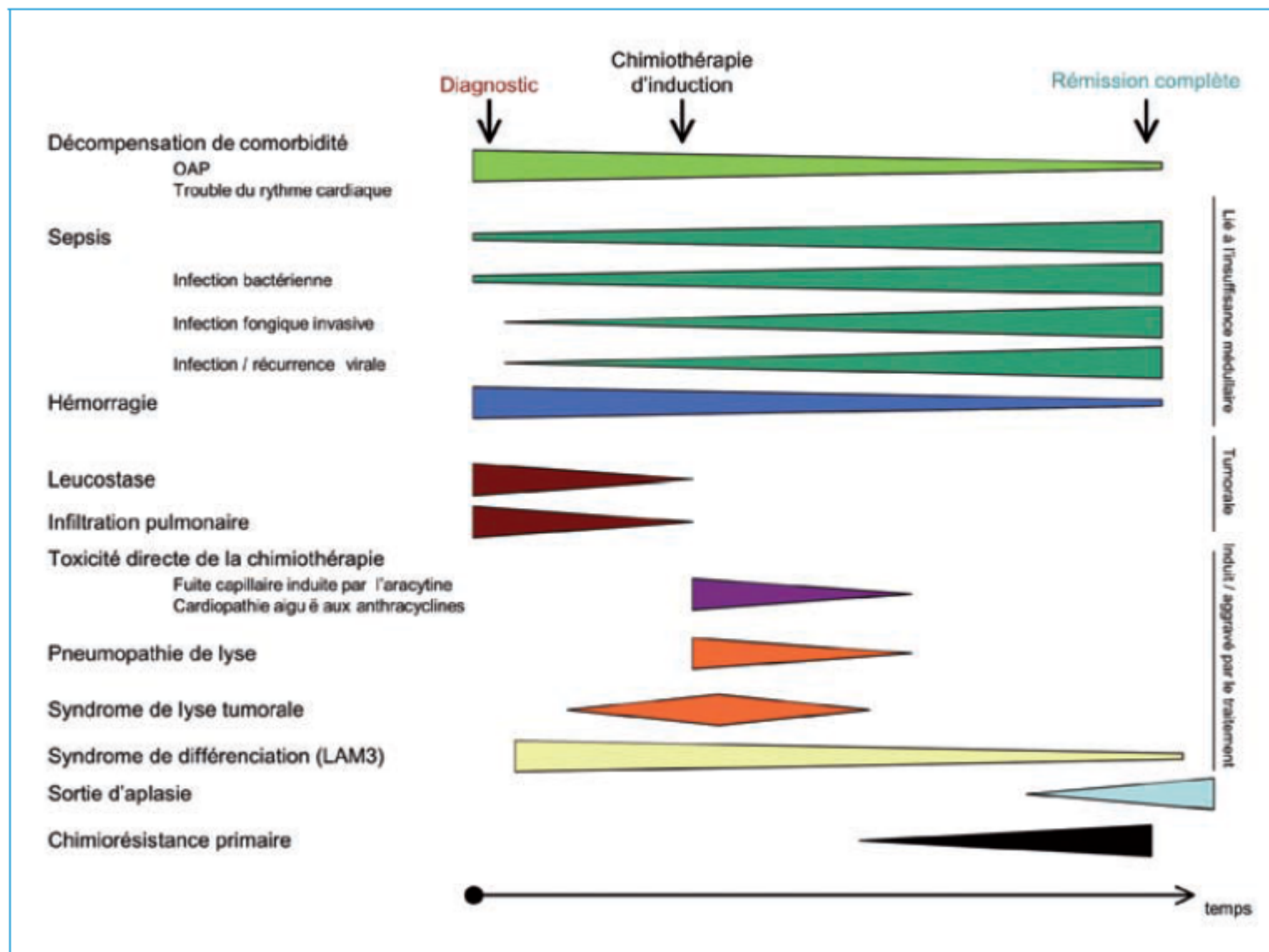


Figure 1 – Complications inaugurales des Leucémies Aiguës Myéloblastiques



Evaluation. 1

- Mr T, 58 ans, arrive en Hématologie avec un diagnostic de LAM. Quels sont les éléments nécessitant une intervention thérapeutique immédiate?

1/Un saignement clinique actif de type rectorragie

2/ Une Neutropénie à 0,2 G/L`

3/ Une hypofibrinogénémie à 0,8 gr/L

4/ Une splénomégalie

5/ Une hyperuricémie à 980 $\mu\text{mol/L}$ associée à Créatininémie à 150 $\mu\text{mol/L}$

Evaluation 2

- Patient de 48 ans arrivant avec 95.000 GB /mm³ dont 90% de blastes. Il a 7,5 gr/dl d'hémoglobine et Plaquettes = 13.000/mm³.. Acide urique = 850 µmol/L Température 39,8°C. SaO₂ = 88%. Quelles sont les bonnes options de traitement?
- 1/ Hydratation avec 2 litres de HCO₃Na + 1 litre de NaCl
- 2/ Transfusion de Plaquettes
- 3/ Antibiothérapie à large spectre
- 4/ Transfusion de deux culots globulaires
- 5/ Perfusion de Rasburicase.