

Les complications métaboliques

Les troubles métaboliques associés aux affections néoplasiques sont nombreux et variés et certains peuvent conduire le patient à l'USI dans un contexte de grande urgence (1).

1. L'hypercalcémie

Très fréquente, l'hypercalcémie est causée **soit par des métastases osseuses, soit par un syndrome paranéoplasique lié à la sécrétion de PTHrP** par la tumeur (2,3). Le tableau clinique débutera par une polyurie et de la soif et évoluera vers la déshydratation, les nausées et vomissements, les troubles du comportement, la confusion et les troubles de la conscience. Il faudra envisager le transfert du patient en réanimation si la calcémie est supérieure à 14 mg/dl ou si le malade présente des arythmies cardiaques, de l'insuffisance cardiaque ou des troubles de la conscience.

Le traitement (4) consiste d'une part à réhydrater le patient en 24 à 48 heures avec du sérum physiologique et en suivant la diurèse et l'ionogramme et d'autre part à administrer après réhydratation un biphosphonate (acide zolédronique 4 mg) pour bloquer la lyse osseuse (5). Il faut être conscient que les biphosphonates peuvent entraîner une réaction inflammatoire systémique, de l'insuffisance rénale, des troubles ioniques, des troubles oculaires et une ostéonécrose de la mandibule (6). En cas d'extrême urgence, de la calcitonine sera injectée pour avoir un contrôle très rapide de la calcémie.

2. L'hyponatrémie

Si elle est le plus souvent asymptomatique, l'hyponatrémie se manifeste par de la fatigue, de l'anorexie, des nausées et vomissements, des malaises ou des céphalées. Si elle est sévère (< 115 mEq/l), il y aura des troubles de la conscience, de la confusion, des convulsions, des troubles psychotiques, voire un coma. Il conviendra de faire le diagnostic différentiel entre une hyperhydratation extracellulaire (insuffisance cardiaque, cirrhose, insuffisance rénale, syndrome néphrotique), une déshydratation extracellulaire (pertes rénales, pertes digestives, troisième espace) ou une hyperhydratation intracellulaire (7). Dans ce dernier cas, on pourra avoir un **syndrome dit de Schwarz-Bartter**, c'est-à-dire de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Le SIADH se définit comme une hyponatrémie accompagnée d'une hypoosmolalité plasmatique (< 280 mmol/kg), d'une excrétion rénale persistante de sodium (> 20 mEq/l) en l'absence de prise de diurétiques, d'une absence d'évidence clinique de déplétion hydrique, d'une osmolalité urinaire plus importante que ne permet de le prévoir l'osmolalité plasmatique (> 500 mmol/kg) et de fonctions rénale, surrénalienne et thyroïdienne normales. Les étiologies sont multiples : **sécrétions paranéoplasiques** comme dans le cancer bronchique à petites cellules (8), affections du système nerveux central, affections intrathoraciques, médicaments (9). En cas d'hyponatrémie sévère, on corrigera en urgence le trouble ionique par apport de NaCl en évitant une montée trop rapide de la natrémie (> 10 à 15 mEq/24h) en raison du risque de myélinolyse centrale du pont (10). Sinon, le traitement consistera en restriction hydrique ou en la prise orale d'urée (11). Des vaptans pourraient être prochainement disponibles dans cette indication (12).

3. L'acidose lactique

Si elle s'observe le plus souvent dans le contexte d'hypoxie tissulaire (choc de toute cause, sepsis) ou d'une insuffisance hépatique fulminante, l'acidose lactique peut être due à l'affection néoplasique, qu'il s'agisse d'une hémopathie maligne (13) ou d'une tumeur solide (14). Son expression clinique sera marquée en cas d'insuffisances hépatique ou rénale associées, le plus souvent dues au cancer. Le traitement en pratique sera purement étiologique (chimiothérapie).

4. Le syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (15–17) est un **syndrome biologique** résultant de la destruction de la tumeur, spontanée ou induite par le traitement, dans le contexte d'un cancer très sensible : **hypokaliémie, hyperuricémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, augmentation du taux des LDH sériques**. Les complications qui peuvent en résulter sont diverses : **précipitation de cristaux** (urates, phosphates de calcium), **insuffisance rénale aiguë**, néphrocalcinose, lithiase urinaire, **troubles de la conduction, arrêt cardiaque**. Il peut être associé à d'autres effets de la lyse tumorale aiguë : troubles de l'hémostase secondaire à la libération d'activités procoagulantes (CIVD) ou protéolytiques (fibrinolyse primitive), atteintes rénales tubulaires et glomérulaires dues à des taux circulants élevés de lysosyme (leucémies monoblastiques), pneumopathies alvéolaires aiguës secondaires à la lyse blastique in situ (pneumopathie de lyse), perforation d'organes creux siège d'une infiltration tumorale massive.

Le traitement devra être si possible instauré préventivement. Il se déroulera en différentes phases (18–20). Initialement, l'hyperuricémie sera contrôlée d'une part par une **hyperdiurèse sodée** et d'autre part par l'injection d'un hypouricémiant, **Purate-oxydase ou rasburicase** (0,20 mg/kg une fois par jour iv) (21–23). La rasburicase a en outre l'avantage de détruire des cristaux d'acide urique déjà formés. L'administration d'allopurinol, recommandée par les auteurs américains (24), est une erreur car elle risque d'induire la formation de cristaux de xanthine. Ensuite le traitement cytotoxique sera débuté au mieux après contrôle de la situation métabolique et obtention d'une hyperdiurèse correcte. Enfin, il conviendra, en fin de traitement cytotoxique, de combattre l'hyperphosphaturie et l'hyperkaliémie par le maintien de l'hyperdiurèse sodée. Si l'insuffisance rénale ne se corrige pas rapidement ou si elle se complique (acidose, rétention hydrosodée, hypokaliémie résistante), une épuration extrarénale sera rapidement instaurée, avant l'apparition de l'aplasie médullaire chimio-induite.

5. La crise carcinoïde

La crise carcinoïde résulte de **l'exacerbation brutale du syndrome carcinoïde** qui est dû à la libération systémique de médiateurs sécrétés par des cellules entérochromaffines tumorales (25). Le tableau clinique consiste en une **vasodilatation cutanée intense, des variations tensionnelles brutales et un bronchospasme**. La crise peut survenir spontanément par nécrose d'un nodule tumoral volumineux ou être déclenchée par des procédures invasives (investigation radiologique, biopsie, chimiothérapie, intervention chirurgicale). Le traitement reposera sur le remplissage vasculaire accéléré et l'administration de **somatostatine retard**. En cas de collapsus, les cathécolamines sont formellement contre-indiquées.

6. Les autres tumeurs endocrines pancréatico-digestives

Il existe d'autres tumeurs neuroendocrines plus rares que le syndrome carcinoïde, pouvant être source de complications potentiellement graves:

- *insulinome* : tableau clinique d'hypoglycémie à répétition, à traiter par apport de glucose et par diazoxide
- *syndrome de Zollinger-Ellison (gastrinome)* : cause de maladie ulcéreuse gastro-duodénale rebelle et de diarrhée, à traiter par inhibiteur de la pompe à proton
- *syndrome de Werner-Morrison (vipome)* : responsable de diarrhée chronique et d'hypokaliémie, à traiter par analogues de la somatostatine
- *glucagonome* : se manifestant par un diabète, un érythème migrateur nécrolytique et de la cachexie
- *somatostatine* : responsable de lithiase vésiculaire, diarrhée et stéatorrhée, à traiter par analogues de la somatostatine

Dans toutes ces situations, il faudra tenter de contrôler la tumeur neuroendocrine par un traitement anticancéreux approprié.

7. Le phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur, le plus souvent localisée dans la glande surrénalienne, produisant des catécholamines (26,27). Il est la cause d'accidents tensionnels aigus : crise d'hypertension paroxystique, accès hypertensif malin avec tableau d'encéphalopathie hypertensive, choc adrénergique par tachycardie très rapide (> 200/min) secondaire à un traumatisme, collapsus vasculaire à l'ablation de la tumeur. Le phéochromocytome peut entraîner des complications myocardiques (insuffisance cardiaque, nécrose myocardique) et un syndrome de défaillance multiviscérale (28).

La prise en charge, notamment lors de l'exérèse de la tumeur, devra se faire en milieu spécialisé (29). La crise hypotensive sera traitée par α -bloquants, le collapsus vasculaire par expanseurs et corticoïdes et le choc adrénergique par β -bloquants.

8. Complications endocriniennes auto-immunes des traitements par inhibiteurs de point de contact immunitaire

Les inhibiteurs de point de contact immunitaire (ICI) peuvent induire divers troubles endocriniens auto-immunitaires, notamment au niveau de la thyroïde, de la glande surrénale et de l'hypophyse (30).

L'**hypophysite** se présente sous la forme d'un panhypopituitarisme ou d'une carence isolée en hormone hypophysaire antérieure, avec ou sans hypertrophie hypophysaire, ne provoquant que rarement des symptômes liés à l'effet de masse. Les maux de tête et la fatigue sont les symptômes les plus fréquemment rapportés. D'autres symptômes peuvent être présents, mais sont moins fréquents et comprennent des plaintes neuropsychiatriques (confusion, hallucinations, perte de mémoire et humeur labile), de la déficience visuelle, de l'insomnie, de l'anorexie, des nausées, de la diarrhée, de l'intolérance au froid, des

frissons, une dysfonction érectile et une perte de libido. Certains patients atteints d'hypophysite peuvent présenter des signes de crise surrénalienne, une perturbation endocrinienne potentiellement mortelle résultant d'une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. Le diagnostic d'hypophysite sera établi soit avec des preuves d'hypertrophie hypophysaire sur l'imagerie cérébrale, soit avec des preuves biochimiques de déficit en hormones hypophysaires antérieures après un traitement par ICI. Les tests usuels pour évaluer l'axe hypophysio-surrénalien sont le dosage de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et celui du cortisol. Le traitement reposera sur le traitement supplétif hormonal et l'arrêt des ICI, voire l'instauration d'une corticothérapie.

Références

1. Odell WD. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol*. 1997 Jun;24(0093–7754):299–317.
2. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med*. 1997 Aug;103(0002–9343):134–45.
3. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016 May;12(5):426–32.
4. Harvey HA. The management of hypercalcemia of malignancy. *Support Cancer*. 1995 Mar;3(0941–4355):123–9.
5. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(0732-183X (Print)):558–67.
6. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(0923-7534 (Print)):897–907.
7. Shapiro J, Richardson GE. Hyponatremia of malignancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995 Feb;18(1040–8428):129–35.
8. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*. 1995 Aug;238(0954–6820):97–110.
9. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Cancer*. 1996 Sep;4(0941–4355):341–50.
10. Karp BI, Lauren R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Med Baltim*. 1993 Nov;72(0025–7974):359–73.
11. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, Mockel J. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. *JAMA*. 1982 Jan 22;247(0098–7484):471–4.

12. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet*. 2008 May 10;371(1474-547X (Electronic)):1624–32.
13. Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Med Baltim*. 2007 Jul;86(0025-7974 (Print)):225–32.
14. Sculier JP, Nicaise C, Klastersky J. Lactic acidosis: a metabolic complication of extensive metastatic cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983 May;19(0277–5379):597–601.
15. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol*. 2001 Apr;28(0093–7754):3–8.
16. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med*. 1997 Nov;103(0002–9343):363–7.
17. Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(4):494–500.
18. Dombret H. Syndrome de lyse tumorale aiguë. In: Leclercq B, Sculier JP, editors. *Réanimation en cancérologie*. Paris: Masson; 1993. p. 115–29. (Collection d'Anesthésie et de Réanimation).
19. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(1527-7755 (Electronic)):2767–78.
20. Zafrani L, Arnaud M, Pons S. Dernières avancées thérapeutiques dans la prise en charge du syndrome de lyse tumorale. Oziel J, Charles P-E, editors. *Médecine Intensive Réanimation*. 2019 Jul;28(4):287–9.
21. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(0732-183X):697–704.
22. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Ferme C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(0732-183X):4402–6.
23. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(0008-543X):1048–54.
24. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(0732-183X):1758–63.
25. Thieulin F, Chayvialle JA. Syndrome carcinoïde. In: Leclercq B, Sculier JP, editors. *Réanimation en cancérologie*. Paris: Masson; 1993. p. 49–58. (Lemaire F, Desmonts JM, editors. Collection d'Anesthésiologie et de réanimation).

26. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 20;134(0003–4819):315–29.
27. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019 Aug 8;381(6):552–65.
28. Lorz W, Cottier C, Imhof E, Gyr N. Multiple organ failure and coma as initial presentation of pheochromocytoma in a patient with multiple endocrine neoplasia (MEN) type II A. *Intensive Care Med.* 1993;19(0342–4642):235–8.
29. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubilil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin EndocrinolMetab.* 2001 Apr;86(0021-972X):1480–6.
30. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management: Endocrinopathies Induced by ICIs. *Cancer.* 2018 Mar 15;124(6):1111–21.