

Syndrome de lyse tumorale : physiopathologie

D'après la communication de G. Friedlander

Département de physiologie–explorations fonctionnelles et radio-isotopes,
hôpital européen Georges-Pompidou, 20–40, rue Leblanc, 75015 Paris, France

Le syndrome de lyse tumorale 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 syndrome de lyse tumorale, composé d'une hyperkaliémie, d'une hyperphosphatémie, d'une hypocalcémie et d'une hyperuricémie (Tableau 1).

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 insuffisance rénale chronique ou aiguë 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'hyperphosphatémie 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'ADN consécutive à l'administration d'une chimiothérapie, aboutissant à la mort cellulaire et à la libération de matériel nucléaire riche en phosphore. L'hyperphosphatémie apparaît lorsque la capacité d'excré-

tion rénale du phosphore est dépassée, ce qui est très souvent le cas. Très souvent asymptomatique en elle-même, l'hyperphosphatémie 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'hyperphosphatémie est une hypocalcémie.

L'hypocalcémie peut être symptomatique, se manifestant par des crampes, un syndrome tétanique, voire des troubles du rythme cardiaque ou des convulsions. Secondaire à l'hyperphosphatémie, elle ne nécessite pas d'intervention thérapeutique en elle-même. Elle peut potentialiser la toxicité cardiaque liée à l'hyperkaliémie.

L'hyperuricémie est la conséquence de la libération de nucléotides des noyaux cellulaires des cellules tumorales. La voie du métabolisme des purines aboutit à la formation d'hypoxanthine, puis de xanthine et enfin d'acide urique grâce à des réactions métaboliques catalysées par l'enzyme xanthine oxydase (Fig. 1). Chez l'homme et les primates, à la différence des murins et d'autres espèces animales, l'acide urique constitue la fin de chaîne métabolique et ne peut être métabolisé en allantoiné, substance soluble dans l'urine et excrétée par cette voie sans précipiter dans les

Tableau 1
Tétrade définissant le syndrome de lyse tumorale biologique

Uricémie	≥ 476 μmol/l ou augmentation de 25%
Kaliémie	≥ 6,0 mmol/l ou augmentation de 25%
Phosphorémie	2,1 mmol/l (enfant), ≥ 1,45 mmol/l (adulte) ou augmentation de 25%
Calcémie	≤ 1,75 mmol/l ou diminution de 25%

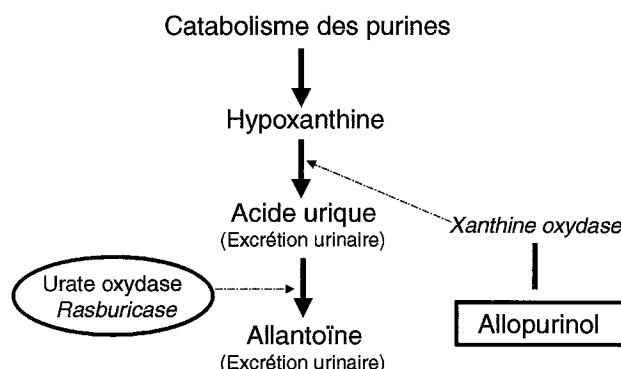


Fig. 1. Catabolisme des purines et cibles thérapeutiques pour lutter contre l'hyperuricémie.

Adresse e-mail : gerard.friedlander@egp.ap-hop-paris.fr (G. Friedlander).

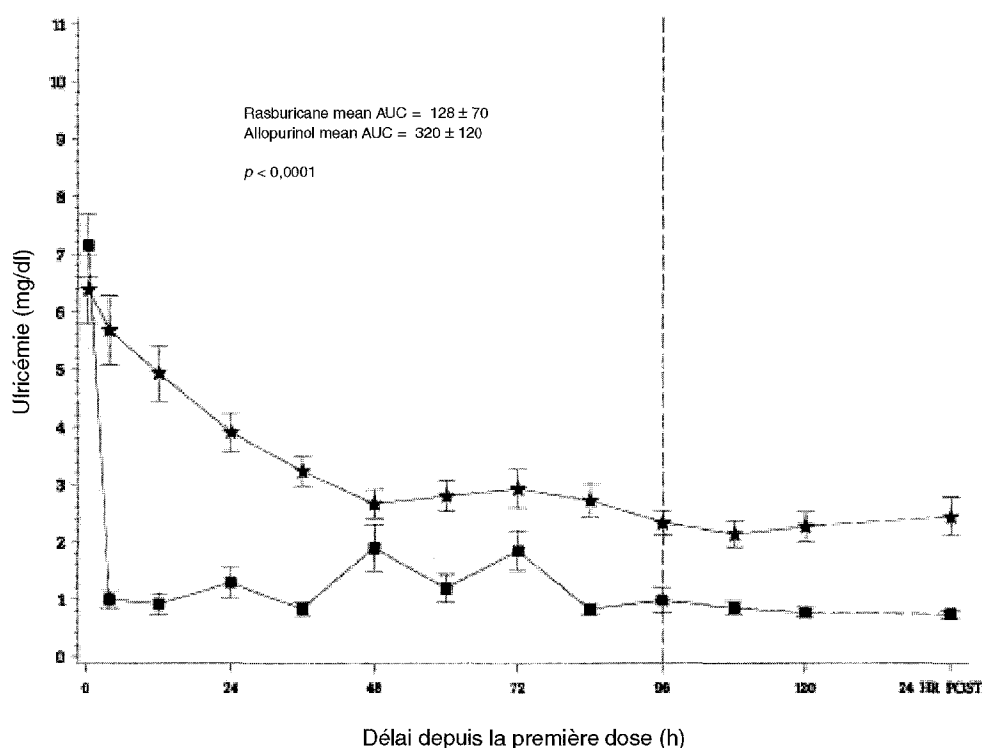


Fig. 2. Effets comparés de la rasburicase et de l'allopurinol sur l'évolution de l'uricémie chez des enfants ayant un lymphome ou une leucémie à risque de syndrome de lyse tumorale (d'après [1]).

tubules. En effet, l'urate oxydase, enzyme qui transforme l'acide urique en allantoïne, est exprimée chez la souris, le rat, le chien, le chat, le hamster, la vache ou le porc, mais génétiquement absente chez le singe et l'homme. L'augmentation de l'uricémie est toxique pour l'organisme. Afin d'en limiter l'ampleur, deux modalités thérapeutiques sont possibles : diminuer sa synthèse en bloquant la xanthine oxydase (allopurinol) ou le transformer en allantoïne par l'apport d'urate oxydase (rasburicase). Dans un essai randomisé, en double aveugle, mené chez des enfants ayant un

lymphome ou une leucémie à risque de syndrome de lyse [1], la rasburicase a un effet plus précoce, plus intense et plus prolongé que l'allopurinol dans la diminution de l'uricémie (Fig. 2).

L'insuffisance rénale est la conséquence organique majeure du syndrome de lyse tumorale. Son origine est multifactorielle. Les principales causes sont : une diminution du volume extracellulaire, la précipitation d'acide urique dans les structures tubulaires (formation de cristaux intratubulaires, Fig. 3), la précipitation de phosphate de calcium (à l'ori-

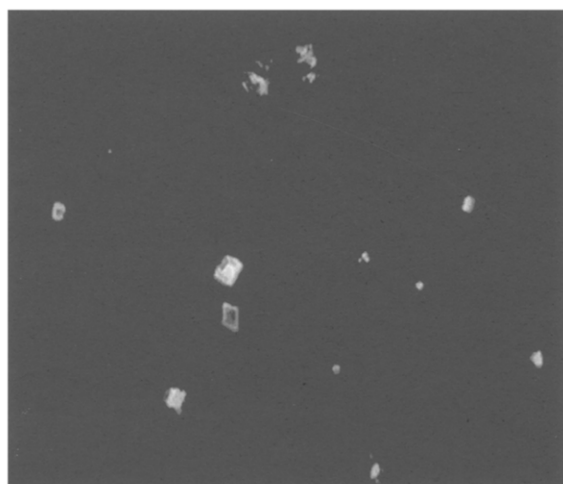


Fig. 3. Cristaux d'acide urique en cristallographie (vue de gauche) ou microscopie électronique (vue de droite).

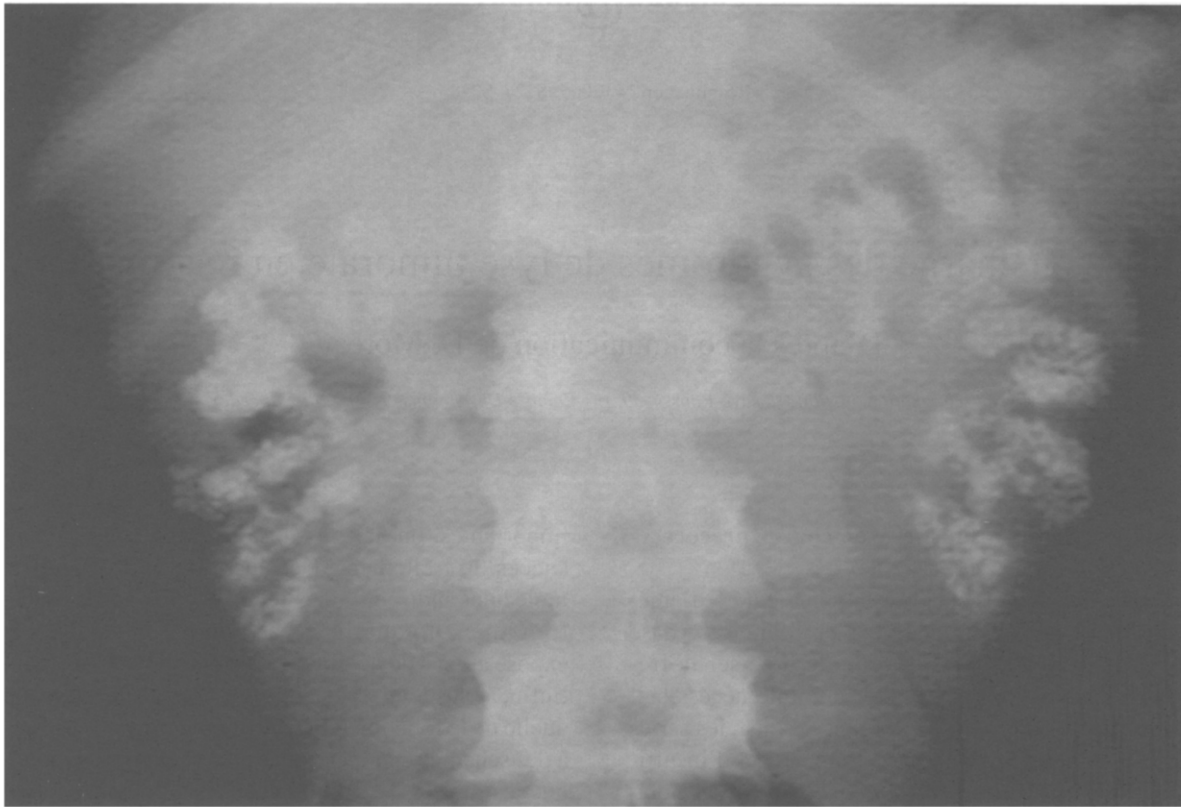


Fig. 4. Abdomen sans préparation montrant une néphrocalcinose.

gine d'une néphrocalcinose, Fig. 4), l'éventuelle sténose urétérale d'origine tumorale, l'infiltration du parenchyme rénal par la tumeur (notamment avec les lymphomes) et enfin des facteurs de néphrotoxicité médicamenteuse liée à la chimiothérapie, à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour traiter une douleur ou aux produits de contraste iodé utilisés pour suivre les patients.

Comme cela a été indiqué précédemment, une acidose métabolique peut survenir dans le contexte d'une insuffisance rénale. Dans ce contexte, il a été proposé dans des études antérieures d'administrer des solutés alcalins (bicarbonate de sodium) dans le but de favoriser la solubilité et l'excrétion urinaire d'acide urique. En réalité, l'utilisation d'urate oxydase naturelle (uricase) ou recombinante (rasburicase) rend inutile l'alcalinisation, d'autant plus que celle-ci diminue la solubilité de l'hypoxanthine et de la xanthine

et favorise la précipitation de phosphate de calcium dans les reins et les tissus mous.

En conclusion, les troubles métaboliques liés au syndrome de lyse tumorale et leurs conséquences tissulaires sont aujourd'hui mieux connus et la plupart de ces conséquences font l'objet d'interventions planifiées. L'objectif thérapeutique est avant tout de prévenir la survenue d'une insuffisance rénale, en corrigeant la déshydratation extracellulaire et en luttant contre l'hyperphosphorémie et l'hyperuricémie.

Référence

- [1] Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97:2998-3003.