

## Les complications de l'appareil urinaire

### 1. Cystite hémorragique

Il s'agit d'une complication potentiellement très grave (1) qui peut être causée par le traitement ou par une infection virale. La cystite hémorragique se manifeste par une hématurie, des cystalgies, un caillottage vésical avec rétention urinaire et éventuellement insuffisance rénale, un choc hémorragique. Si elle peut se rencontrer lors d'une banale cystite bactérienne, cette complication se verra principalement après l'administration des agents alkylants cyclophosphamide et ifosfamide (2) dont l'un des catabolites, l'acroléine, est toxique pour l'urothélium ou dans le contexte d'une greffe de moelle osseuse lors d'infections virales à adénovirus (3) ou à polyomavirus BK (4).

En cas de chimiothérapie urotoxique au cyclophosphamide ou à l'ifosfamide, on administrera du mesna (Uromitexan<sup>R</sup>) qui neutralisera les catabolites en cause. La dose est de 100 à 160% la dose d'agent chimiothérapique, à fractionner ou à administrer en perfusion continue sur 24 heures.

La cystite hémorragique se traitera par lavages vésicaux, diurèse forcée et cautérisation par voie cystoscopique. Les éventuels troubles de coagulation comme la thrombopénie devront être corrigés. La ribavirine a été proposée pour les cystites à adénovirus (5). En dernier recours, la cystectomie devra être envisagée.

### 2. Uropathie obstructive

Encore appelée postrénale ou mécanique, l'insuffisance rénale obstructive résulte d'un obstacle mécanique partiel ou complet siégeant sur les voies urinaires (1). Elle constitue la première cause d'insuffisance rénale à éliminer chez le patient cancéreux. Les néoplasies à l'origine du syndrome compressif sont les lymphomes, les cancers naissant dans le pelvis et les métastases rétropéritonéales, notamment dues au cancer du sein (6). Le diagnostic différentiel devra se faire avec des causes bénignes comme une fibrose rétropéritonéale, une lithiase urinaire, une obstruction fongique ou par caillots, une maladie bénigne de la prostate.

Le tableau clinique, souvent longtemps asymptomatique, associera insuffisance rénale, oligoanurie (voire anurie complète) et dilatation (urétérohydronéphrose) des voies urinaires qui peut être absente (7). Le diagnostic sera confirmé ou posé par une échographie.

Le traitement visera à lever l'obstacle dans un premier temps : sonde vésicale ou cathéter suspubien si obstacle bas et sonde endo-urétérale en double J ou néphrostomie percutanée si obstruction haute. Le traitement étiologique (chimiothérapie, radiothérapie, ...) sera réalisé dans un second temps. Un syndrome de levée d'obstacle avec reprise brutale de la diurèse et polyurie par diurèse osmotique peut se manifester lors de la dérivation urinaire.

### 3. Insuffisance rénale aiguë

Les causes peuvent être postrénales (cf. supra), fonctionnelles (avec les mêmes étiologies que chez le patient non cancéreux) ou organiques (cf. tableau d'après Fer (8)). Nous verrons essentiellement les formes d'insuffisance rénale parenchymateuse spécifiquement rencontrées chez le patient porteur d'une affection néoplasique.

Tableau : Causes d'insuffisance rénale chez le patient cancéreux

A. Glomérulopathies

- glomérulonéphrites paranéoplasiques (avec ou sans syndrome néphrotique) : extra-membraneuse, à lésions glomérulaires minimales, extra-capillaire, membrano-proliférative de type I, à Ig A.
- glomérulopathies des dysglobulinémies : amyloïdose, syndrome de Rendall (myélome), cryoglobulinémie, maladie de Waldenström
- amyloïdose
- syndromes d'hyperviscosité
- lysozyme (leucémies monoblastiques)

B. Uropathies obstructives

1. syndromes de précipitations intratubulaires :

- acide urique (lyse tumorale)
- cristaux de calcium (hypercalcémie)
- paraprotéines (myélome multiple, ...)
- médicaments (méthotrexate)

2. obstruction des voies urinaires

C. Infiltration néoplasique du rein

D. Néphropathies liées au traitement

1. radique

2. médicamenteuse

- agents cytotoxiques : cisplatine, nitrosourées, mitomycine C, ifosfamide, méthotrexate
- agents biologiques : interleukine-2, interférons
- antibiotiques : aminoglycosides, amphotéricine B, acyclovir, foscarnet, sulfamidés
- divers : cyclosporine A, contrastes iodés, ...

E. Atteintes vasculaires

1. CIVD

2. Thrombose des veines rénales

3. Microangiopathies (syndrome hémolyse-urémie)

- microangiopathie paranéoplasique
- liée au traitement : mitomycine C, cisplatine, carboplatine, gemcitabine
- microangiopathie des greffes de moelle allogéniques

F. Pyélonéphrite infectieuse

G. Nécrose tubulaire aiguë

- hypovolémie aiguë : hémorragie, déshydratation, troisième espace, sepsis, choc
- altération des performances cardiaques : décompensation cardiaque, tamponnade
- syndrome hépatorénal
- troubles hémodynamiques intrarénaux d'origine médicamenteuse : AINS, IEC
- médicaments (cf. supra) : aminoglycosides, amphotéricine B, contrastes iodés, cisplatine, ...
- rhabdomyolyse et hémolyse intravasculaire
- lysozyme (leucémie aiguë monoblastique)

a. Insuffisance rénale aiguë d'origine tumorale

L'infiltration néoplasique des deux reins peut entraîner une insuffisance rénale. Très rare, elle se voit surtout dans les leucémies et lymphomes (9). Elle est tout-à-fait exceptionnelle dans les tumeurs solides (10).

Les cancers peuvent aussi être de façon indirecte la cause de glomérulopathies (cf. tableau) soit paranéoplasiques, soit par sécrétions de substances toxiques (lysozyme) ou à l'origine de dépôts (amyloïdose, dysglobulinémies).

b. Syndromes de précipitations intratubulaires

Des précipitations intratubulaires peuvent donner un tableau de néphropathie obstructive intrarénale qui est assez typique des complications du cancer. Il peut s'agir de cristaux d'acide urique ou de phosphate de calcium dans le syndrome de lyse tumorale, de paraprotéines dans le myélome multiple et les dysglobulinémies paranéoplasiques, de phosphate de calcium dans l'hypercalcémie ou de méthotrexate lors de traitements par hautes doses de ce médicament.

c. Toxicités médicamenteuses

La chimiothérapie peut être, par sa toxicité, cause d'insuffisance rénale (11). Le principal concerné est le cisplatine dont la toxicité limitante est rénale (12;13). Il peut causer non seulement une insuffisance rénale qui tendra à être chronique mais également une néphropathie à perte de sels par atteinte tubulaire (14). Les autres médicaments concernés sont les nitrosourées, l'ifosfamide (15;16), la mitomycine C, le méthotrexate, l'interleukine 2 (17) et les interférons. En cas d'insuffisance rénale préexistante, il conviendra d'adapter les doses de cytotoxiques (18-21).

D'autres médicaments comme les antibiotiques ou les produits de contrastes iodés peuvent être à l'origine de néphrotoxicité. Ils peuvent potentialiser la toxicité rénale de la chimiothérapie, notamment du cisplatine.

4. L'épuration extra-rénale

Il existe peu de publications sur ce traitement chez le patient cancéreux. Elle est réputée de mauvais pronostic lorsque le patient doit être également avoir une ventilation mécanique (34;35). Dans une petite série de patients atteints d'hémopathies malignes (36), le taux de succès a été de 45%. Plus récemment, quatre séries ont rapportés des résultats sur de plus grands nombres de patients (32 à 98) avec des taux de mortalité hospitalière allant 51 à 84 % (37-40). Les principaux facteurs pronostiques s'avèrent être le nombre d'insuffisances organiques (37;40) et le délai entre l'admission à l'USI et le début de la dialyse (39;40). Les caractéristiques du cancer sous-jacent ne sont pas un facteur indépendant (37;40), ni le fait d'être atteint d'un cancer (38). La plupart des patients rescapés récupèrent une fonction rénale normale et très peu passent en dialyse chronique (39).

- (1) Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000 June;27(3):284-98.
- (2) Stillwell TJ, Benson RC, Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer* 1988 February 1;61(3):451-7.
- (3) Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001 May 1;32(9):1325-30.
- (4) Bedi A, Miller CB, Hanson JL et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1103-9.
- (5) Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant* 2000 March;25(5):545-8.
- (6) Recloux P, Weiser M, Piccart M, Sculier JP. Ureteral obstruction in patients with breast cancer. *Cancer* 1988 May 1;61(9):1904-7.
- (7) Charasse C, Camus C, Darnault P et al. Acute nondilated anuric obstructive nephropathy on echography: difficult diagnosis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991;17(7):387-91.
- (8) Fer MF, McKinney TD, Richardson RL et al. Cancer and the kidney: complications of neoplasms. *Am J Med* 1981 October;71(4):704-18.
- (9) van Gelder T, Michiels JJ, Mulder AH et al. Renal insufficiency due to bilateral primary renal lymphoma. *Nephron* 1992;60(1):108-10.
- (10) Stebbing J, Smith IE. Small cell lung cancer as a cause of acute renal failure secondary to bilateral renal infiltration. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12(5):326-7.
- (11) Patterson WP, Reams GP. Renal toxicities of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992 October;19(5):521-8.
- (12) Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;25(1):1-9.
- (13) Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007 August;334(2):115-24.
- (14) el Weshi A, Thieblemont C, Cottin V et al. Cisplatin-induced hyponatremia and renal sodium wasting. *Acta Oncol* 1995;34(2):264-5.

- (15) Richard V, Piccart M, Paridaens R, Sculier JP. Lethal anuria complicating high dose ifosfamide chemotherapy in a breast cancer patient with an impaired renal function. *Rev Med Brux* 1990 March;11(3):64-7.
- (16) Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 1993 January;11(1):173-90.
- (17) Christiansen NP, Skubitz KM, Nath K et al. Nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of recombinant interleukin-2. *Am J Med* 1988 June;84(6):1072-5.
- (18) Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995 January;21(1):33-64.
- (19) Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007 September 15;110(6):1376-84.
- (20) Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007 January;43(1):14-34.
- (21) Janus N, Thariat J, Boulanger H et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 2010 July;21(7):1395-403.
- (22) Gordon LI, Kwaan HC. Cancer- and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997 April;34(2):140-7.
- (23) Patchell RA, White CL, III, Clark AW et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis in bone marrow transplant patients. *Cancer* 1985 February 1;55(3):631-5.
- (24) Hugli A, Beris P. Eleven cases of neoplastic microangiopathy. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989;31(3):223-30.
- (25) Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989 June;7(6):781-9.
- (26) Cantrell JE, Jr., Phillips TM, Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985 May;3(5):723-34.
- (27) Watson PR, Guthrie TH, Jr., Caruana RJ. Cisplatin-associated hemolytic-uremic syndrome. Successful treatment with a staphylococcal protein A column. *Cancer* 1989 October 1;64(7):1400-3.
- (28) Serke S, Riess H, Oettle H, Huhn D. Elevated reticulocyte count--a clue to the diagnosis of haemolytic-uraemic syndrome (HUS) associated with gemcitabine therapy for metastatic duodenal papillary carcinoma: a case report. *Br J Cancer* 1999 March;79(9-10):1519-21.

- (29) Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004 June 15;100(12):2664-70.
- (30) Kalhs P, Brugger S, Schwarzinger I et al. Microangiopathy following allogeneic marrow transplantation. Association with cyclosporine and methylprednisolone for graft-versus-host disease prophylaxis. *Transplantation* 1995 November 15;60(9):949-57.
- (31) Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ et al. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood* 1991 April 15;77(8):1837-44.
- (32) Gasparovic V, Radonic R, Mejic S et al. Possibilities and limits of treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med* 2000 November;26(11):1690-3.
- (33) Snyder HW, Jr., Mittelman A, Oral A et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer* 1993 March 1;71(5):1882-92.
- (34) Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med* 1990;16(5):291-7.
- (35) Harris KP, Hattersley JM, Feehally J, Walls J. Acute renal failure associated with haematological malignancies: a review of 10 years experience. *Eur J Haematol* 1991 August;47(2):119-22.
- (36) Lane PH, Mauer SM, Blazar BR et al. Outcome of dialysis for acute renal failure in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1994 May;13(5):613-7.
- (37) Berghmans T, Meert AP, Markiewicz E, Sculier JP. Continuous venovenous haemofiltration in cancer patients with renal failure: a single-centre experience. *Support Care Cancer* 2004 May;12(5):306-11.
- (38) Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies  
1. *Nephrol Dial Transplant* 2005 March;20(3):552-8.
- (39) Soares M, Salluh JJ, Carvalho MS et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006 August 20;24(24):4003-10.
- (40) Darmon M, Thiery G, Ciroldi M et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007 May;33(5):765-72.