

## 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 chimiothérapeutique, 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 (1,6). 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 (7). 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 (8). 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 (9)). Nous verrons essentiellement les formes d'insuffisance rénale parenchymateuse spécifiquement rencontrées chez le patient porteur d'une affection néoplasique (10).

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, nitrosurées, 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 (11). Elle est tout-à-fait exceptionnelle dans les tumeurs solides (12).

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 (13), 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 (14,15). Le principal concerné est le cisplatine dont la toxicité limitante est rénale (16,17). Il peut causer non seulement une insuffisance rénale qui tendra à être chronique mais également une néphropathie à perte de sels par atteinte tubulaire (18). Les autres médicaments concernés sont les nitrosourées, l'ifosfamide (19,20), la mitomycine C, le méthotrexate, l'interleukine 2 (21), les interférons et les thérapies ciblées (22), les immunothérapies. En cas d'insuffisance rénale préexistante, il conviendra d'adapter les doses de cytotoxiques (15,23–26).

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 (27,28). Dans une petite série de patients atteints d'hémopathies malignes (29), 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 103) avec des taux de mortalité hospitalière allant 51 à 84 % (30–34). Les principaux facteurs pronostiques s'avèrent être le nombre d'insuffisances organiques (30,33,34) et le délai entre l'admission à l'USI et le début de la dialyse (32,33). Les caractéristiques du cancer sous-jacent ne sont pas un facteur indépendant (30,33,34), ni le fait d'être atteint d'un cancer (31,35). La plupart des patients rescapés récupèrent une fonction rénale normale et peu passent en dialyse chronique (32).

Des traitements cancéreux peuvent se réaliser sous hémodialyse. Il convient de respecter certaines règles tout comme d'ailleurs en cas d'insuffisance rénale ne nécessitant pas d'épuration extrarénale (26).

## Références

1. Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. *SeminOncol*. 2000 Jun;27(0093-7754):284–98.
2. Stillwell TJ, Benson RC Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer*. 1988 Feb 1;61(0008–543X):451–7.
3. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori S, Ohashi K, et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin InfectDis*. 2001 May 1;32(1058–4838):1325–30.
4. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1995 May;13(0732–183X):1103–9.
5. Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H, Kanie T, Kohno A, Tanimoto M, et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transpl*. 2000 Mar;25(0268-3369):545–8.
6. Hamdi A, Das V. Insuffisance rénale aiguë obstructive de l'adulte en réanimation : prise en charge et facteurs pronostiques. *Réanimation*. 2015 Nov;24(6):661–7.
7. Recloux P, Weiser M, Piccart M, Sculier JP. Ureteral obstruction in patients with breast cancer. *Cancer*. 1988 May 1;61(0008–543X):1904–7.
8. Charasse C, Camus C, Darnault P, Guille F, Le Tulzo Y, Zimbacca F, et al. Acute nondilated anuric obstructive nephropathy on echography: difficult diagnosis in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1991;17(0342-4642):387–91.
9. Fer MF, McKinney TD, Richardson RL, Hande KR, Oldham RK, Greco FA. Cancer and the kidney: complications of neoplasms. *Am J Med*. 1981 Oct;71(0002-9343):704–18.
10. Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1770–81.
11. van Gelder T, Michiels JJ, Mulder AH, Klooswijk AI, Schalekamp MA. Renal insufficiency due to bilateral primary renal lymphoma. *Nephron*. 1992;60(0028-2766):108–10.
12. Stebbing J, Smith IE. Small cell lung cancer as a cause of acute renal failure secondary to bilateral renal infiltration. *Clin OncolRCollRadiol*. 2000;12(0936-6555):326–7.
13. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4976–84.
14. Patterson WP, Reams GP. Renal toxicities of chemotherapy. *SeminOncol*. 1992 Oct;19(0093-7754):521–8.
15. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, 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 Sep 15;110(0008–543X (Print)):1376–84.
16. Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review. *Cancer ChemotherPharmacol*. 1989;25(0344-5704):1–9.
  17. Yao X, Panichpaisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *AmJ Med Sci*. 2007 Aug;334(0002–9629 (Print)):115–24.
  18. el Weshi A, Thieblemont C, Cottin V, Barbet N, Catimel G. Cisplatin-induced hyponatremia and renal sodium wasting. *Acta Oncol*. 1995;34(0284–186X):264–5.
  19. 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. *RevMed Brux*. 1990 Mar;11(0035-3639):64–7.
  20. Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 1993 Jan;11(0732–183X):173–90.
  21. Christiansen NP, Skubitz KM, Nath K, Ochoa A, Kennedy BJ. Nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of recombinant interleukin-2. *Am J Med*. 1988 Jun;84(0002-9343):1072–5.
  22. Launay-Vacher V, Apro M, De Castro G, Cohen E, Deray G, Dooley M, et al. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1677–84.
  23. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer TreatRev*. 1995 Jan;21(0305-7372):33–64.
  24. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Apro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *EurJ Cancer*. 2007 Jan;43(0959–8049 (Print)):14–34.
  25. Janus N, Thariat J, Boulanger H, Deray G, Launay-Vacher V. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *AnnOncol*. 2010 Jul;21(1569–8041 (Electronic)):1395–403.
  26. Sculier JP, Botta I, Bucalau AM, Compagnie M, Eskenazi A, Fischler R, et al. Medical anticancer treatment of lung cancer associated with comorbidities: a review. *Lung Cancer*. 2015 Mar;87(1872–8332 (Electronic)):241–8.
  27. Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, Dreyfus F, Vaxelaire JF, Nouira S, et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med*. 1990;16(0342-4642):291–7.
  28. Harris KP, Hattersley JM, Feehally J, Walls J. Acute renal failure associated with haematological malignancies: a review of 10 years experience. *EurJ Haematol*. 1991 Aug;47(0902-4441):119–22.

29. Lane PH, Mauer SM, Blazar BR, Ramsay NK, Kashtan CE. Outcome of dialysis for acute renal failure in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transpl.* 1994 May;13(0268–3369 (Print)):613–7.
30. Berghmans T, Meert AP, Markiewicz E, Sculier JP. Continuous venovenous haemofiltration in cancer patients with renal failure: a single-centre experience. *Support Cancer.* 2004 May;12(0941-4355):306–11.
31. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH, 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. *NephrolDialTransplant.* 2005 Mar;20(0931–0509 (Print)):552–8.
32. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J ClinOncol.* 2006 Aug 20;24(1527–7755 (Electronic)):4003–10.
33. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med.* 2007 May;33(0342–4642 (Print)):765–72.
34. Fischler R, Meert A-P, Sculier J-P, Berghmans T. Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Renal Failure in Patients with Cancer: A Well-Tolerated Adjunct Treatment. *Front Med [Internet].* 2016 Aug 3 [cited 2017 Apr 18];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmed.2016.00033/abstract>
35. Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Bonomo H, Ismael M, Machado JE, et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Feb 1;26(2):537–43.