

Mise au point

Insuffisance rénale aiguë chez le malade d'oncohématologie

Acute renal failure in patients with oncohematological malignancies

M. Ciroldi, M. Darmon *, E. Azoulay

Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis, université Paris-VII, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

Résumé

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente et sévère chez les patients d'oncohématologie (POH). Son incidence y est plus élevée et son pronostic plus réservé que dans la population générale, cependant les mécanismes physiopathologiques de cette insuffisance rénale sont identiques à ceux des insuffisances rénales aiguës survenant sur d'autres terrains. Si l'insuffisance rénale du POH est le plus souvent multifactorielle (sepsis, déshydratation, causes toxiques), certaines étiologies sont spécifiques au patient d'oncohématologie. Ainsi, certains traitements anticancéreux sont néphrotoxiques. La tumeur peut en elle-même provoquer l'insuffisance rénale soit par infiltration, soit par obstruction, soit encore par le biais de mécanismes métaboliques ou immunologiques. Enfin, dans le cadre de l'allogreffe de moelle osseuse, l'insuffisance rénale aiguë peut être liée à des étiologies très spécifiques qui méritent d'être détaillées. Cette revue aborde les spécificités des insuffisances rénales aiguës chez le POH. Nous avons choisi de cibler sur les préoccupations que nous rencontrons au quotidien, c'est-à-dire la néphrotoxicité des traitements, le myélome, et l'allogreffe de moelle. Les références bibliographiques devraient permettre au lecteur d'approfondir ses connaissances sur les aspects que nous n'avons pas détaillés.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Acute renal failure (ARF) is a serious complication of oncohematological malignancies and constitutes a major source of morbidity and mortality. The pathways leading to ARF in cancer patients are common to the development of ARF in other conditions. However, ARF may also develop due to etiologies arising from cancer treatment such as nephrotoxic chemotherapy agents or the disease itself, including post-renal obstruction, compression or infiltration, and metabolic or immunological mechanism. In the setting of bone marrow transplantation, specific disease may lead to acute renal failure. This article reviews specific renal disease in cancer patients, providing a comprehensive overview of the causes of ARF in this setting such as treatment toxicity, acute renal failure in the setting of myeloma or bone marrow transplantation.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cancer ; Myélome ; Leucémie ; Soins intensifs ; Greffe de moelle ; Insuffisance rénale aiguë

Keywords: Cancer; Myeloma; Leukemia; Intensive care unit; Allogenic stem cell transplantation; Acute renal failure

1. Introduction

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente et sévère des maladies oncohématologiques. En effet, avec une incidence variant de 12 à 49 % chez les patients admis en réanimation, les patients d'oncohématologie sem-

blent plus à risque d'insuffisance rénale aiguë, que les autres patients de réanimation [1–6]. Dans notre expérience, l'insuffisance rénale aiguë est présente à l'admission chez 12 à 42 % des patients d'oncohématologie et la dialyse nécessaire chez 9 à 32 % de ces patients [3–6].

Le pronostic de l'insuffisance rénale aiguë lorsqu'elle nécessite l'épuration extrarénale, est sombre, avec une mortalité hospitalière variant de 77 à 84 % [1,2]. Il a déjà été démontré que le pronostic du patient d'oncohématologie

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michael.darmon@sls.ap-hop-paris.fr (M. Darmon).

dépend en grande partie du nombre de défaillance d'organe à l'admission [5,6]. De plus, l'insuffisance rénale peut amener à modifier le schéma thérapeutique (diminution des doses de chimiothérapie, contre indication de certains traitements) et ces modifications peuvent compromettre le projet thérapeutique des patients. Ainsi, par exemple, l'insuffisance rénale aiguë à la phase initiale d'un lymphome de Burkitt, contre-indique formellement l'utilisation des fortes doses de méthotrexate, qui est essentiel dans le schéma thérapeutique.

Ce dernier point mis à part, les problèmes posés par l'insuffisance rénale aiguë dans le cadre de l'oncohématologie rejoignent ceux de l'insuffisance rénale aiguë de la population générale [7,8]. D'une part se pose le problème de la définition [9], qui pourrait trouver une réponse dans la récente classification RIFLE [10]. D'autre part, la gestion de cette insuffisance rénale ne comporte aucune spécificité sauf dans le cas très particulier du syndrome de lyse tumorale. Le risque hémorragique associé à la thrombopénie, n'est qu'un argument supplémentaire pour commencer précocement la dialyse et assurer une dose de dialyse ou de filtration élevée [11]. Ce même risque doit nous amener à utiliser les stratégies habituelles afin de limiter le risque hémorragique associé à l'anticoagulation du circuit de dialyse ou d'hémodiafiltration [12,13].

Les étiologies responsables d'insuffisances rénales chez le patient d'oncohématologie ont été peu étudiées. Il est important de rappeler que ces insuffisances rénales sont le plus souvent multifactorielles, secondaires à la survenue d'une sepsis [1,2] et favorisées par la déshydratation et les toxicités médicamenteuses (iodes, aminosides, amphotéricine B, chimiothérapies). Le **Tableau 1** résume les étiologies les plus fréquentes.

2. Néphrotoxicité des chimiothérapies anticancéreuses

Dans ce chapitre, nous nous focaliserons sur les toxicités rénales spécifiques de certaines chimiothérapies et sur les modalités particulières de leur prise en charge. Ainsi, nous aborderons la néphrotoxicité aiguë et chronique du cisplatine et de l'ifosfamide, le surdosage en méthotrexate, ainsi que la cystite hémorragique liée aux alkylants. Les microangiopathies thrombotiques induites par les traitements seront abordées dans un autre chapitre.

2.1. Néphrotoxicité du cisplatine et de l'ifosfamide

Le cisplatine est la chimiothérapie anticancéreuse la plus souvent responsable d'une néphrotoxicité aiguë par toxicité directe sur le tubule proximal et distal. Par ailleurs, il existe une néphrotoxicité chronique dose-dépendante [14]. La tubulopathie aiguë est prévenue par une hydratation saline préalable abondante. Une dysfonction rénale débutante nécessite une adaptation des doses de cisplatine ou le recours à la carboplatine moins néphrotoxique. La néphrotoxicité chronique du cisplatine, due à des doses cumulées élevées (> 700 mg/m²), compromet les schémas curatifs ultérieurs et

Tableau 1

Étiologies des insuffisances rénales chez le patient d'oncohématologie (IEC : inhibiteurs de l'Enzyme de conversion de l'angiotensine, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, AHIA : anémies hémolytiques auto-immunes, MAT : microangiopathies thrombotiques)

Insuffisances rénales fonctionnelles

- Sepsis
- Déshydratation extracellulaire (vomissements, diarrhée, mucite)
- Syndrome d'obstruction sinusoidal (anciennement maladie veino-occlusive)
- Médicaments (anticalcineurine, IEC, AINS...)
- Syndrome de fuite capillaire (Anti-IL2)

Insuffisances rénales aiguës organiques

- Nécroses tubulaires aiguës
 - Ischémiques (choc, sepsis sévère)
 - Médicamenteuses (iode, aminosides, amphotéricine B, ifosfamide, cisplatine)
 - Coagulation intravasculaire disséminée
 - Hémolyses intravasculaires (accident transfusionnel, AHIA...)
- Néphropathies interstitielles aiguës
 - Immunoallergiques
 - Infectieuses
 - Infiltratives (Lymphomes, métastases...)
 - Néphrocalcinose
- Néphropathies vasculaires aiguës
 - Atteintes microvasculaires (MAT)
 - Atteintes macrovasculaires (obstruction vasculaire tumorale)
- Néphropathies glomérulaires
 - Amylose (AL : myélome ; AA : cancer du rein, maladie de Hodgkin)
 - Glomérulonéphrite immunotactioïde
 - Glomérulonéphrite extramembraneuse (carcinome pulmonaire, sein, estomac)
 - Hyalinose segmentaire et focale, néphropathie à IgA...

Insuffisances rénales obstructives

- Obstruction intratubulaire (acide urique, chaînes légères, acyclovir, méthotrexate...)
- Obstruction extrarénale (fibrose rétropéritonéale, obstruction urétérale ou urétrale)

diminue les chances de guérison. L'amifostine (Éthylol[®]) a été proposée pour prévenir sa toxicité chronique. Son utilisation est autorisée dans le cadre de tumeurs solides avancées non germinales. La dose recommandée d'amifostine est de 910 mg/m² [15]. Ce néphroprotecteur a été associé à la survenue de syndromes de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.

L'ifosfamide (Holoxan[®]) expose également à une tubulopathie et une insuffisance rénale aiguës prévenues par une hydratation saline abondante. Cependant l'insuffisance rénale aiguë peut être irréversible et conduire à la dialyse chronique [16]. Dans une série pédiatrique, 22 % des enfants en rémission complète de tumeurs mésenchymateuses, développent à un an des anomalies rénales : soit un trouble de réabsorption des phosphates, soit un syndrome de Fanconi [17]. Ces anomalies sont moins fréquemment décrites chez l'adulte.

Ces chimiothérapies intensives sont par ailleurs utilisées en combinaison dans certains protocoles pour des néoplasies en échappement avec une incidence d'insuffisance rénale aiguë élevée [18,19].

2.2. Méthotrexate

Le méthotrexate haute dose (MTX-HD), c'est-à-dire plus de 1 g/m² est actuellement utilisé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, de certains lymphomes et d'ostéosarcomes. Une insuffisance rénale aiguë par précipitation intratubulaire de méthotrexate et de son métabolite inactif le 7-OH-MTX, peut conduire à un retard d'élimination et donc à un surdosage en méthotrexate. La persistance d'une méthotrexatémie élevée expose en effet à des toxicités extrarénales sévères pouvant être fatales : hématologiques (aplasie), cutanéomuqueuses, neurologiques, pulmonaires et hépatiques.

La thérapie par MTX-HD impose une hyperhydratation alcaline (pH urinaire > 7,5) préalable et l'utilisation précoce de son antidote, l'acide folinique (50 mg par six heures dès H24), et la surveillance des taux circulants de méthotrexate à H24, H48 et H72. En effet, un haut risque de toxicité (rénale ou extrarénale) est attendu lorsque les méthotrexatémies sont supérieures à 15 µM à H24, à 1,5 µM à H48 et à 0,5 µM à H72. Un pH urinaire alcalin est nécessaire car le 7-OH-MTX est plus soluble en milieu alcalin. Certains médicaments sont à proscrire comme le Bactrim®, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine, qui inhibent la fixation du méthotrexate à l'albumine et en favorisent la néphrotoxicité. Depuis la standardisation des mesures de prévention au cours d'un traitement par MTX-HD, l'incidence de l'insuffisance rénale est estimée à 1,8 % dans une population sélectionnée de patients traités pour ostéosarcome [20]. Le délai de récupération rénale après traitement symptomatique est de 16 jours sans insuffisances rénales résiduelles. Les modalités d'épuration extrarénale sont en revanche variées dans cette étude multicentrique compte tenu de l'absence de consensus dans la littérature (hémodialyse conventionnelle, hémofiltration à haut volume, échanges plasmatiques et hémofiltration sur charbon activé). Aucune de ces techniques n'a fait la preuve de son efficacité. La diminution globale des méthotrexatémies au décours des séances d'épuration extrarénale (EER) est de 52 % mais un rebond postdialytique est fréquemment associé (absence d'épuration du méthotrexate intracellulaire) [20]. L'administration de carboxypeptidase-G₂ (CPDG₂) a par ailleurs été proposée comme traitement des surdosages en méthotrexate. Cette enzyme recombinante bactérienne hydrolyse le méthotrexate en métabolite inactif, l'acide 2,4-diamino-N-méthylptéroïque. Elle permet une diminution importante et rapide des taux de méthotrexate circulant (98,7 % en 15 minutes), mais on observe un rebond des méthotrexatémies chez 60 % des patients [20]. Une étude non randomisée, multicentrique, portant sur 82 enfants avec un surdosage en méthotrexate a testé l'administration de CPDG₂ en association à une hyperhydratation alcaline et à l'acide folinique forte dose (100 mg/m² toutes les six heures) avec des résultats similaires [21]. Une autre équipe a testé l'acide folinique forte dose seule [22]. Cette étude porte sur un petit effectif de 13 patients traités par MTX-HD. Aucune oligoanurie n'était apparue bien que les auteurs notaient le

recours à des séances de dialyse intermittente chez un patient. La durée d'insuffisance rénale était de 12 ± 7 jours. Et aucun décès n'était survenu. Actuellement, il existe un consensus concernant l'hyperhydratation alcaline et l'administration précoce et prolongée d'acide folinique en cas de surdosage en méthotrexate et dès la dégradation de la fonction rénale, mais aucune recommandation ne peut être faite quant aux techniques d'EER et à l'administration de CPDG₂.

2.3. Cystites hémorragiques aux alkylants

Les chimiothérapies responsables de cystites hémorragiques sont essentiellement des alkylants, les oxazaphosphorines, c'est-à-dire le cyclophosphamide (Endoxan®) et l'ifosfamide. Dans certaines situations, d'autres facteurs peuvent être associés : un antécédent de radiothérapie dans les tumeurs pelviennes ou une infection virale. Les cystites postchimiothérapie sont en rapport avec une toxicité urothéliale directe de l'acroléine, métabolite des oxazaphosphorines. En plus d'une hyperhydratation saline abondante, encadrant la chimiothérapie, le mesna (Uromitexan®) protège de la toxicité urothéliale des alkylants sans protéger des toxicités extravasicales, ni interférer avec l'activité anticancéreuse de ces produits. La Société américaine d'oncologie a établi des recommandations concernant son utilisation au cours des chimiothérapies par alkylants [15].

3. Insuffisance rénale aiguë et allogreffe de moelle

Nous ne parlerons pas dans cette partie de l'autogreffe de moelle. En effet, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est moins élevée dans ce dernier cas que dans l'allogreffe [23,24]. L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente de l'allogreffe de moelle. Son incidence à la phase aiguë de la greffe varie, selon les études et les définitions, de 30 à 84 % [25,26]. L'étiologie spécifique la plus fréquemment associée à cette insuffisance rénale est un équivalent de syndrome hépatorénal sur syndrome d'obstruction sinusoidale anciennement dénommé maladie veino-occlusive du foie [27–30]. Aux complications spécifiques de l'allogreffe de moelle, s'ajoutent la sepsis, les médicaments néphrotoxiques (amphotéricine B, aminosides, vancomycine, iode...), la survenue d'une déshydratation extracellulaire (mucite, diarrhée), qui majorent le risque d'insuffisance rénale ou favorisent le développement de celle-ci en association avec une pathologie spécifique telle que le syndrome d'obstruction sinusoidale [27].

La mortalité associée à la présence d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant la dialyse à la phase initiale d'une allogreffe de moelle s'élève à 85 % dans certaines études [25]. Néanmoins, cette mortalité élevée semble être liée à l'association entre insuffisance rénale aiguë et syndrome d'obstruction sinusoidale plus qu'à l'insuffisance rénale aiguë elle-même [26,27].

3.1. Néphrotoxicité aiguë à la phase initiale de la greffe de moelle (avant trois mois)

3.1.1. Hémoglobinurie (syndrome de perfusion du greffon médullaire)

Celle-ci est fréquente puisque 75 à 100 % des patients vont présenter une hémoglobinurie au moment de la perfusion du greffon médullaire [31,32]. Celle-ci ne s'accompagne cependant que rarement d'une insuffisance rénale aiguë [33]. Cette hémoglobinurie est favorisée par la cryopréservation des greffons et par l'utilisation de diméthyl sulfoxyde (DMSO) dans le liquide de conservation. Ces procédés de conservation entraînent une toxicité dont la conséquence est une hémolyse [34].

Bien que classique, cette complication reste exceptionnelle actuellement. D'une part, l'utilisation des greffons composés exclusivement de cellules mononucléées a diminué l'incidence des hémoglobinuries [35], et d'autre part, l'hydratation et l'alcalinisation des urines limite la toxicité d'une éventuelle hémoglobinurie [27].

3.1.2. Syndrome d'obstruction sinusoidale

L'atteinte hépatique est une complication fréquente de la greffe de moelle. Elle est secondaire à la toxicité des chimiothérapies et de la radiothérapie. Une atteinte hépatique survient chez 20 à 40 % des patients « bénéficiant » d'une allo-greffe de moelle et ces lésions prédominent au niveau des veinules hépatiques terminales. Il s'agit d'une maladie veineuse endothéliale thrombosante et extensive. La pathologie résultant de ces lésions est appelée le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS). De nombreux facteurs ont été associés à sa survenue. Ceux-ci sont regroupés dans le [Tableau 2](#), et les critères diagnostiques dans le [Tableau 3](#). Il s'agit probablement de l'étiologie responsable de la majeure partie des

Tableau 3

Critères diagnostiques du syndrome d'obstruction sinusoidale

Critères diagnostiques classiquement utilisés dans la littérature

- Hépatomégalie
- Hyperhydratation extracellulaire (+ 2 % du poids du corps)
- Ictère
- Douleur de l'hypochondre droit
- Absence de diagnostic différentiel
 - Syndrome de Budd-Chiari
 - Sepsis
 - foie cardiaque
 - maladie du greffon contre l'hôte...

Autres présentations cliniques

- Cytolyse
- Épaississement de la paroi vésiculaire
- Hypertension portale
- Défaillance multiviscérale
- Thrombopénie

Mauvais pronostic

- Défaillance viscérale
- Encéphalopathie hépatique
- Thrombopénie
- Cytolyse avec ASAT ou ALAT > 750 UI/l
- Taux de bilirubine et degré d'hyperhydratation extracellulaire

cas d'insuffisances rénales aiguës à la phase initiale de la greffe [26,27]. Jusqu'à 55 % des patients avec un SOS sévère développent une insuffisance rénale aiguë [36]. Le tableau clinique de cette insuffisance rénale est celui d'un syndrome hépatorénal, avec un tableau d'insuffisance rénale fonctionnelle, hyperhydratation extracellulaire (prise de poids, ascite, épanchements pleuraux) et l'absence d'anomalie anatomopathologique rénale [25].

Si 80 % des patients avec SOS vont évoluer favorablement, il est classique de distinguer les patients avec SOS léger (évolution rapidement favorable, pas de traitement nécessaire pour gérer la douleur ou la surcharge extracellulaire), modéré (nécessité de traitements antalgique ou diurétique) et sévère (traitement antalgique ou diurétique et absence de résolution à j100). Dans une étude de cohorte menée entre 1987 et 1988, Mc Donald et al. rapportent une mortalité de respectivement 3, 20 et 98 % selon la sévérité du SOS [36]. De plus, le degré d'hyperhydratation extracellulaire ou le taux de bilirubine sont corrélés à la survie [37]. L'insuffisance rénale aiguë, qui témoigne de la sévérité du SOS, est un facteur pronostique à part entière. Il n'existe pas de traitement ayant formellement prouvé son efficacité dans les SOS sévères, mais certaines équipes utilisent le Défibrotide® qui est un composé désoxyribonucléotidique simple brin avec une action anti-ischémique, antithrombotique et fibrinolytique in vitro et in vivo. Évalué dans une étude ouverte non contrôlée de patients avec un SOS sévère, ce composé semble prometteur, mais il n'existe néanmoins pas d'étude randomisée confirmant son efficacité [38]. Certaines équipes ont utilisé la fibrinolyse, mais l'efficacité de cette dernière est inconstante et limitée et le rapport bénéfice risque non évalué.

3.1.3. Infections virales

Elles représentent une cause émergente d'insuffisance rénale aiguë dans ce contexte. De plus en plus d'études s'atta-

Tableau 2

Facteurs associés à la survenue d'un syndrome d'obstruction sinusoidale

Facteurs liés au patients

- Âge
- Hépatopathie préexistante
- Traitements hormonaux (estroprogestatifs)

Facteurs liés au conditionnement

- Cyclophosphamide
- Irradiation corporelle totale
- Busulfan
- BCNU
- Carboplatine
- ThioTEPA
- Melphalan
- Gemtuzumab-Ozogamycin

Facteurs liés à la greffe

- Greffe phéno-identique
- Greffe Mismatch

Facteurs infectieux/traitements anti-infectieux

- Réactivation CMV
- Amphotéricine B pendant le conditionnement
- Acyclovir pendant le conditionnement
- Vancomycine pendant le conditionnement

chent à évaluer le rôle de l'adénovirus, des polyomavirus humains (BK virus et virus JC) et d'un polyomavirus simien (*simian virus 40* ou SV 40) dans la survenue de cystites hémorragiques et d'insuffisance rénale de l'allogreffé.

L'association BK virus et cystite hémorragique est classique [39,40]. Elle pourrait expliquer en partie l'incidence de 20 à 25 % d'hématurie macroscopique après allogreffe. Si le BK virus a été associé à des cystites hémorragiques et des néphropathies chez le transplanté [41,42], le virus JC n'a que très rarement été impliqué. Le virus simien 40, a été récemment retrouvé dans le sang et les urines de deux enfants allogreffés ayant présenté une cystite hémorragique et une insuffisance rénale aiguë [43].

Enfin, contrairement aux polyomavirus humains, l'adénovirus est un pathogène certain chez l'allogreffé de moelle. Ce virus a en effet été associé à la survenue d'encéphalites, de pneumopathies, de néphropathies ou de défaillances multiviscérales [44,45]. La détection par PCR (*polymerase chain reaction*) de la virémie ou la détection par technique Elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*) permettent de mettre en évidence l'adénovirus, de poser le diagnostic d'infection si le tableau clinique est compatible, et éventuellement de suivre l'efficacité du traitement [45,46].

3.2. Néphrotoxicité à long terme

La survenue d'une insuffisance rénale chronique à distance de la greffe est principalement liée à la néphrite radique et la microangiopathie thrombotique (MAT). Cinq à 20 % des patients allogreffés vont présenter une insuffisance rénale chronique [47].

3.2.1. Néphrite radique

Elle correspond au tableau initialement appelé « néphropathie de l'allogreffé de moelle ». Celle-ci est caractérisée par une insuffisance rénale aiguë, une hypertension et une anémie disproportionnée par rapport au degré d'atteinte rénale. Dans les formes sévères le tableau est celui d'une MAT [48–50]. Celle-ci est liée au conditionnement. Un intervalle libre de six à 12 mois avant son apparition est classique [27]. Son incidence exacte n'est pas connue mais elle pourrait être plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte avec une incidence allant jusqu'à 45 % [51]. La dégradation de la fonction rénale peut être aiguë ou chronique [52]. Le point clé du traitement reste la prise en charge de l'hypertension artérielle. La survenue d'une néphrite radique est inconstante ce qui témoigne probablement de l'existence de polymorphismes génétiques impliqués dans sa survenue. Ainsi, les patients homozygotes I pour le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine auraient une incidence accrue d'insuffisances rénales chroniques [53].

3.2.2. Toxicité des inhibiteurs de la calcineurine

Si la ciclosporine est associée fréquemment à la survenue d'insuffisance rénale réversible, la toxicité rénale chronique semble rare [26,27]. De nombreuses études à long terme rap-

portent la faible incidence de néphrotoxicités chroniques liées à la ciclosporine dans la greffe de moelle contrairement à ce que l'on observe en greffe d'organe solide [54,55]. Cela est principalement dû à leur utilisation limitée dans le temps.

4. Insuffisance rénale aiguë et myélome

Les néphropathies spécifiques au myélome sont fréquentes et de physiopathologie polymorphe. Au moment du diagnostic de myélome, près de 50 % des patients ont une altération de la fonction rénale [56]. Ce chapitre abordera essentiellement la tubulopathie myélomateuse, le syndrome de Toni-Debré-Fanconi, l'amylose AL, et la maladie des dépôts d'immunoglobulines.

4.1. Présentations clinicobiologiques

4.1.1. Tubulopathie myélomateuse

La néphropathie tubulo-interstitielle du myélome est l'atteinte rénale la plus fréquente, se manifestant par une insuffisance rénale aiguë avec protéinurie. Cette dernière est composée essentiellement de chaînes légères monoclonales. Elle est secondaire à une précipitation intratubulaire de cylindres obstructifs, composés de chaînes légères qui s'agrègent avec la protéine de Tamm-Horsfall [56]. Les conditions favorisant sont l'hypovolémie, un pH urinaire acide et une hypercalcémie. Par ailleurs, toutes les chaînes légères n'interagissent pas avec la protéine de Tamm-Horsfall. Le site de fixation à la protéine tubulaire a été identifié sur la région CDR3 d'un des domaines variables des chaînes légères κ et λ [57]. Enfin, la tubulopathie myélomateuse s'accompagne parfois de lésions interstitielles voire de fibroses, potentiellement irréversibles et conduisant à une insuffisance rénale définitive.

4.1.2. Syndrome de Toni-Debré-Fanconi

Cette tubulopathie proximale est probablement sous-estimée dans la population de patients myélomateux. Le plus souvent associé à une dysglobulinémie à chaînes légères κ , le tableau rénal complet regroupe une acidose métabolique, une glycosurie, une aminoacidurie, et une augmentation de la phosphaturie et de l'excrétion d'acide urique. Une insuffisance rénale chronique progressive peut apparaître dans un délai médian de 196 mois. [58]. Les chaînes réabsorbées ne sont pas dégradées et il existe une toxicité directe de ces chaînes légères résistantes à la protéolyse [59].

4.1.3. Amylose AL

L'amylose AL est une maladie systémique acquise secondaire à une prolifération plasmocytaire monoclonale. On note une prédominance de l'isotype λ et du sous-groupe de variabilité $V_{\lambda} V_I$ de la chaîne légère. Elle apparaît dans 12 à 15 % des myélomes [60]. Elle est caractérisée par le dépôt extracellulaire d'agrégats de protéines insolubles organisés en feuillets β -plissés. Sa gravité est en rapport avec les manifestations systémiques. On observe de manière variable une

organomégalie, une polyneuropathie périphérique, une atteinte du tractus digestif et une cardiomyopathie restrictive. L'atteinte cardiaque conditionne le pronostic. Sur le plan rénal, on note une glomérulopathie à dépôts organisés se manifestant par un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale avec néphromégalie. L'immunofluorescence permet d'identifier les chaînes légères (ou exceptionnellement les chaînes lourdes) au sein des dépôts. L'atteinte rénale est l'atteinte la plus fréquente, présente chez un tiers des patients au diagnostic d'amylose AL [61].

4.1.4. Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales

Cette atteinte systémique, anciennement dénommée « maladie de Randall » se différencie de l'amylose AL par la nature des dépôts dans les organes, composés de chaînes légères, de chaînes légères et de chaînes lourdes, ou exclusivement de chaînes lourdes. L'atteinte rénale prédomine et est sévère. Elle se manifeste précocement par une protéinurie puis évolue vers l'insuffisance rénale aiguë. Sur la ponction biopsie rénale, l'épaississement des membranes basales tubulaires et glomérulaires et la glomérulosclérose nodulaire sont évocateurs de maladies des dépôts d'immunoglobulines monoclonales. L'immunofluorescence met en évidence les dépôts monotypiques d'immunoglobulines [62].

4.2. Traitement et pronostic

Les caractéristiques physicochimiques de l'immunoglobuline monoclonale en cause définissent des tableaux cliniques et évolutifs différents. Le syndrome de Fanconi a un pronostic excellent. L'abstention thérapeutique est la règle, en dehors des suppléments vitaminocalciques. La chimiothérapie n'y a pas démontré de bénéfice sur les manifestations rénales [63]. Les modalités thérapeutiques ne ciblent cependant pas encore à ce jour les caractéristiques moléculaires des immunoglobulines. Le traitement repose en effet sur la chimiothérapie, incluant des chimiothérapies intensives avec réinjection de cellules souches périphériques (autogreffe de moelle).

Une insuffisance rénale aiguë (IRA) va survenir chez 50 % des patients présentant un myélome. Cependant, la majorité des IRA est réversible (50 %), et le plus souvent due à une nécrose tubulaire aiguë et à la précipitation intratubulaire de cylindres « myéломateux » [64,65]. La prévention et le traitement reposent sur la correction de toute hypovolémie, l'éviction des médicaments néphrotoxiques et de l'iode, l'alcalinisation des urines en cas d'excrétion d'une protéinurie de Bence-Jones, et la correction de l'hypercalcémie. Concernant les produits de contraste iodés, ils sont à proscrire en cas d'excrétion d'une protéinurie de Bence-Jones et d'une altération préexistante de la fonction rénale.

Il existe maintenant un consensus concernant la prise en charge par épuration extrarénale au cours du myélome. Celle-ci ne se discute pas, peut être transitoire ou définitive. La survie de ces patients est en effet identique à celle des patients ayant un myélome sans dysfonction rénale.

Concernant les modalités de prise en charge par polychimiothérapie, plusieurs essais randomisés ont démontré une supériorité des traitements intensifs avec réinjection de cellules souches périphériques comparés aux chimiothérapies conventionnelles [66,67]. Deux études portant sur de petits effectifs ont montré la faisabilité du traitement intensif chez les patients insuffisants rénaux sans majoration des complications en relation directe avec le traitement [68,69]. Dans une étude prospective, les taux de survie sans événement et de survie globale ne sont pas différents entre le groupe des patients non dialysés et celui des dialysés [70]. La dose adéquate de Melphalan® pour le traitement intensif est controversée chez l'insuffisant rénal. Une étude de Sirohi et al. suggère que l'altération de la fonction rénale témoigne d'une forte masse tumorale justifiant d'un traitement intensif sans modification de dose malgré une toxicité hématologique et digestive plus importante dans cette population [71].

Le traitement intensif semble par ailleurs réalisable chez les patients présentant une maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines [72]. En revanche, dans le sous-groupe des patients avec amylose AL, les études comparant un traitement par chimiothérapie conventionnelle et traitement intensif sont discordantes compte tenu d'une morbidité importante des traitements intensifs dans cette population en rapport avec des décompensations des atteintes systémiques de l'amylose (trouble du rythme cardiaque, hémorragie digestive) [73,74]. Une étude prospective comparant traitement conventionnel et traitement intensif dans cette population est en cours d'analyse.

Concernant les patients ayant un myélome en rechute ou réfractaire, de nouvelles thérapeutiques sont disponibles : la thalidomide et les inhibiteurs du protéasome (bortezomib ou Velcade®). Un traitement par thalidomide seule ou en association avec de la dexaméthasone a été réalisé chez 20 patients en rechute et présentant une insuffisance rénale. Trois sur quatre ont présenté une réponse immunologique partielle ou totale avec une durée médiane de réponse de sept mois [2–24 mois] et une amélioration notable de la fonction rénale chez 12 des 15 patients répondeurs. La toxicité du traitement était comparable à celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale [75].

Le bortezomib, un inhibiteur du protéasome a également démontré une efficacité dans les myélomes réfractaires et fait partie de l'actuel arsenal thérapeutique contre le myélome avec un taux de réponse de 35 % dans les myélomes en échappement thérapeutique [76]. Une étude préliminaire (dix patients), ayant une insuffisance rénale et un myélome réfractaire montre que le taux de réponse globale au traitement est corrélé à la clairance plasmatique de la créatininémie et que les effets indésirables sont plus fréquents en cas de dysfonction rénale [77].

Enfin, l'allogreffe de moelle à conditionnement atténué (« Mini-allogreffe de moelle ») est en cours d'évaluation chez les patients présentant un myélome multiple, elle reste grevée d'une importante morbidité et n'est applicable qu'à

un groupe de patients très sélectionnés. Les patients présentant une dysfonction rénale sont d'emblée exclus des études [78].

5. Autres atteintes rénales spécifiques

5.1. Syndrome de lyse tumorale

Le risque de syndrome de lyse doit être considéré de principe lors du traitement d'hémopathie à risque. L'apparition de nouveaux traitements peut majorer ce risque. Ainsi, l'introduction du Rituximab® (anticorps anti-CD20) a été associée à la survenue de syndrome de lyse dans des hémopathies lymphoïdes de bas grades mais de forte masse tumorale. Le point essentiel de la prévention reste la lutte contre la déshydratation, le maintien d'une diurèse abondante. Les diurétiques ne sont cependant plus indiqués dans ce contexte, laissant place si l'hydratation n'est pas suffisante à la dialyse.

Ce syndrome correspond à une destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage dans la circulation des composés intracellulaires. L'insuffisance rénale aiguë est liée à la précipitation soit de cristaux phosphocalciques, soit de cristaux uratiques. Bien que pouvant survenir spontanément, le syndrome de lyse tumoral survient le plus souvent secondairement à l'instauration de la chimiothérapie [79]. Classique dans le traitement des tumeurs à temps de doublement rapide, des syndromes de lyse tumoraux ont été décrits dans certaines tumeurs solides ou hémopathies de bas grades [80,81]. Les circonstances favorisant, le tableau clinique ainsi que la prise en charge préventive sont détaillés dans le **Tableau 4**. L'introduction de l'urate oxydase non recombinante (Uricozyme®) puis maintenant recombinante (Rasburicase®) a changé la prise en charge du syndrome de lyse tumorale. En effet, ces molécules permettent de s'affranchir presque totalement du risque de néphropathie uratique [82].

Ainsi, l'alcalinisation des urines qui avait pour justification la solubilisation de l'acide urique, n'est plus indiquée. Elle est, de plus, potentiellement dangereuse car elle favorise la précipitation de cristaux phosphocalciques [83].

Il semble que la précipitation de cristaux phosphocalciques survienne dès que le produit de la calcémie par la phosphorémie exprimée en mmol/l s'élève au-delà de 4,6 [84]. Néanmoins, cette valeur est contestable et le produit de la calcémie par la phosphorémie ne peut être utilisé s'il existe une hypocalcémie qui témoigne de la précipitation. Le recours à l'hémodilution ou l'hémodialyse, si les mesures classiques de prévention sont insuffisantes, doit donc être rapide si l'hyperphosphatémie perdure. L'hémodialyse permet le contrôle rapide des troubles métaboliques avec un risque d'hyperphosphatémie rebond à l'arrêt de celle-ci alors que l'hémodilution permet un contrôle lent mais continu des troubles métaboliques [85]. Dans notre expérience, la clairance du phosphate est au mieux assurée par l'hémodialyse séquentielle, éventuellement répétée de manière pluriquotidienne.

5.2. Insuffisance rénale obstructive

L'installation de celle-ci est de rapidité variable selon le type de l'obstacle, son ancienneté et son importance. Les données d'ionogramme urinaire ne sont que de peu d'intérêt avec un profil urinaire ininterprétable et une diurèse variable. Ainsi, une cause obstructive doit-elle être toujours évoquée ? L'échographie rénale est l'examen de choix. Malgré cela il existe des causes d'insuffisance rénale sans dilatation des cavités pyélocalicielles :

- à la phase initiale de l'obstruction, lorsque le système collecteur est non compliant [86] ;
- lorsque celui-ci est encastré dans la tumeur ou de la fibrose rétro-péritonéale [87] ;
- ou en cas d'obstacle incomplet, où l'insuffisance rénale peut être associée à un diabète insipide néphrogénique [88].

Tableau 4

Syndrome de lyse tumorale : facteurs de risque, tableau clinique, prise en charge (LNH : lymphome non hodgkinien, LAM : leucémie aiguë myéloblastique, LAL leucémie aiguë lymphoblastique, LDH : lactate deshydrogénase, EER : épuration extrarénale)

Tumeurs impliquées	Facteurs de risque	Tableau clinique	Prévention
– Risque élevé LNH de haut grade LAL LAM	– Forte masse tumorale – Temps de doublement élevé – Chimiosensibilité	– Hyperkaliémie Relargage du K ⁺ intracellulaire Potentiellement menaçante – Hyperphosphatémie Relargage du PO ₄ ³⁻ intracellulaire Insuffisance rénale par précipitation Troubles du rythme	– Maintient d'une diurèse élevée par hydratation – Urate oxydase si risque élevé ou si facteur de risque – Eviter l'alcalinisation – Ne corriger l'hypocalcémie que si elle est symptomatique – Si Calcémie × Phosphorémie > 4,6 malgré ces mesures : EER
– Risque modéré Myélome LNH de bas grade traité Carcinome pulmonaire à petites cellules Tumeur à cellules germinales	– LDH > 1500 UI/l – Hypokaliémie/ Hypophosphatémie	– Hypocalcémie Précipitation Ca en présence de phosphates Exceptionnellement symptomatique	
– Risque faible Médulloblastome Carcinomes mammaires, ou digestif	– Insuffisance rénale préalable	– Hyperuricémie Dégradation des acides nucléiques – Insuffisance rénale	Ne pas corriger l'hypokaliémie ou l'hypophosphatémie si elles sont présentes avant l'induction

Le traitement repose sur la levée de l'obstacle par mise en place de sondes JJ, ou de sondes de néphrostomie. La persistance d'une insuffisance rénale est dépendante de l'importance de l'obstacle, de l'ancienneté de celui-ci, de l'épaisseur corticale, mais aussi de l'âge du patient.

5.3. Infiltration tumorale

Elle n'est que rarement impliquée dans la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, sauf en cas de rein unique congénital ou acquis, ou d'atteinte bilatérale. Cependant, plusieurs cas d'insuffisances rénales aiguës infiltratives ont été rapportés, que ce soit en cas d'atteinte lymphomateuse rénale [89] ou en cas d'infiltration métastatique diffuse [90]. En cas d'infiltration lymphomateuse, il s'agit le plus souvent de lymphoproliférations B [89,91]. Le traitement repose sur la prise en charge symptomatique et sur le traitement étiologique.

5.4. Microangiopathie thrombotique

Classique chez le patient d'oncohématologie, la MAT est associée à trois situations. Ainsi, on distingue les MAT associées au cancer lui-même qui sont surtout rencontrées dans les tumeurs solides métastatiques, les MAT associées aux traitements et enfin, les MAT de l'allogreffe de moelle [92]. Désormais, l'association d'une thrombopénie périphérique avec une anémie microangiopathique (c'est-à-dire avec présence de schizocytes) suffit à poser le diagnostic en l'absence de diagnostic différentiel [93].

La possible association entre cancer et MAT est connue depuis 1973 [94]. Il convient avant de poser le diagnostic de MAT, d'éliminer une coagulation intravasculaire disséminée qui peut être responsable de la présence d'une anémie hémolytique mécanique avec thrombopénie périphérique. L'incidence de ces MAT est difficile à estimer. Il s'agit, généralement, de tumeurs solides métastatiques, et le plus souvent d'adénocarcinomes gastriques ou mammaires. Des cas de MAT survenant sur d'autres types de tumeurs solides ont cependant été décrits [92,95]. De même, des cas de MAT associées à des hémopathies lymphoïdes ont été rapportés (maladies d'Hodgkin et lymphomes malins non hodgkiniens) [96]. La physiopathologie de ces MAT reste incertaine. Si de nombreuses études ont évoqué l'agression endothéliale comme mécanisme initial, il semble néanmoins, que l'activité de la métalloprotéase clivant le facteur Von Willebrand (ADAMTS13) soit diminuée voir indétectable au cours des cancers, notamment métastatiques [97,98]. La recherche d'anticorps anti-ADAMTS13, s'est avérée négative dans une étude [97]. Le traitement optimal de ce type de MAT n'est pas connu [96,99]. Les échanges plasmatiques sont en général inefficaces [99].

Les MAT secondaires aux traitements anticancéreux ont initialement été rapportées à la mitomycine C, mais de plus en plus de médicaments sont rapportés comme favorisant la survenue de MAT. Quelques cas rapportés impliquent la gemcitabine [100,101]. Par ailleurs, des cas de MAT ont été rap-

portés avec la bléomycine, le cisplatine, le méthyl-CCNU, la cytosine arabinoside, la daunorubicine, la déoxycoryformine, le 5-FU, l'azathioprine ou l'interféron α [96,102,103].

Enfin, connues depuis le début des années 1980, les MAT de l'allogreffe de moelle ont longtemps été considérées comme évoluant rapidement vers le décès des patients dans un tableau de défaillance multiviscérale. Celles-ci ont en fait une présentation polymorphe avec des formes limitées à l'insuffisance rénale [104], voire des formes évoluant spontanément vers la rémission complète [50]. Le délai de survenue varie de deux mois à plus d'un an après la greffe et ces MAT ont la particularité de ne pas répondre aux échanges plasmatiques [105]. L'existence de ces MAT pourrait être indépendante de l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine puisque de nombreux cas de MAT ont été rapportés en leur absence et que l'incidence des MAT en l'absence de ceux-ci est identique à celle que l'on note en présence de ciclosporine [50,104,106]. En fait, ces MAT sont principalement associées à l'irradiation et à la maladie du greffon contre l'hôte. Certaines de ces MAT ont été, comme chez le patient infecté par le VIH, associées à la survenue d'une réactivation CMV [104]. De plus, certaines d'entre elles pourraient correspondre à la manifestation clinique de la néphrite radique [26,46,50].

Il s'agit donc d'une entité à part, probablement non assimilable aux autres formes de MAT, dont le traitement reste actuellement mal codifié mais relève probablement du traitement d'un éventuel facteur déclenchant, de l'arrêt des néphrotoxiques et du contrôle de l'hypertension artérielle. Une étude en cours devrait permettre de codifier l'apport de plasma et la place des échanges plasmatiques.

6. Conclusion

Les étiologies conduisant à l'insuffisance rénale chez les patients d'oncohématologie sont possiblement multiples et le plus souvent intriquées. La prise en charge de ces patients passe aussi bien par la prévention que par la prise en charge symptomatique de l'insuffisance rénale. Ainsi, l'hydratation et la lutte contre l'hyperuricémie lors de l'induction de tumeurs à haut risque de syndrome de lyse, la prévention des néphrotoxicités de l'iode, de certaines chimiothérapies, le suivi des taux de méthotrexates lors des protocoles avec méthotrexate forte dose permettent de limiter ces risques. De même, limiter les facteurs néphrotoxiques ajouté au cours des situations à risque pourrait permettre de diminuer l'incidence de cette complication.

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement à l'étiologie, au pronostic ou à la prise en charge de ces insuffisances rénales chez les patients admis en réanimation. Notre prise en charge est calquée sur celle des patients sans hémopathies. Des études sont nécessaires afin d'améliorer nos connaissances, la prise en charge et le pronostic de ces malades.

Références

- [1] Lanore JJ, Brunet F, Pochard F, Bellivier F, Dhainaut JF, Vaxelaire JF, et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med* 1991;19:346–51.
- [2] Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 2003;31:104–12.
- [3] Azoulay E, Recher C, Alberti C, Soufir L, Leleu G, Le Gall JR, et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intensive Care Med* 1999;25:1395–401.
- [4] Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000;26:1817–23.
- [5] Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thierry G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1688–95.
- [6] Darmon M, Thierry G, Cirolldi M, De Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit. Care Med.* 2005; (Sous presse).
- [7] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051–8.
- [8] Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial vs delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:872–9.
- [9] Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685–8.
- [10] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212.
- [11] Schortgen F. Tolérance et efficacité des séances d'épuration extrarénale. *Réanimation* 2003;12:318–26.
- [12] Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25:781–9.
- [13] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J* 2004;50:76–80.
- [14] Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:460–4.
- [15] Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP, American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002;15(20):2895–903.
- [16] Berns JS, Haghighat A, Staddon A, Cohen RM, Schmidt R, Fisher S, et al. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients. *Cancer* 1995;76:497–500.
- [17] Suarez A, McDowell H, Niaudet P, Comoy E, Flamant F. Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International Society of Pediatric Oncology report. *J Clin Oncol* 1991;9:2177–82.
- [18] Fields KK, Elflein GJ, Lazarus HM, Cooper BW, Perkins JB, Creger RJ, et al. Maximum-tolerated doses of ifosfamide, carboplatin, and etoposide given over 6 days followed by autologous stem-cell rescue: toxicity profile. *J Clin Oncol* 1995;13:323–32.
- [19] Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:813–9.
- [20] Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;15(100):2222–32.
- [21] Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005;14(92):480–7.
- [22] Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol* 1999;17:1589–94.
- [23] Merouani A, Shpall EJ, Jones RB, Archer PG, Schrier RW. Renal function in high dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell support treatment for breast cancer. *Kidney Int* 1996;50:1026–31.
- [24] Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecker T, Merouani A, Taylor J, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2002;62:566–73.
- [25] Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gangelin LM, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989;13:210–6.
- [26] Noel C, Hazzan M, Noel-Walter MP, Jouet JP. Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2464–6.
- [27] Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1994;46:1443–58.
- [28] Hingorani SR, Guthrie K, Batchelder A, Schoch G, Aboulhosn N, Manchon J, et al. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors. *Kidney Int* 2005;67:272–7.
- [29] Hahn T, Rondeau C, Shaukat A, Jupudy V, Miller A, Alam AR, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:405–10.
- [30] Gruss E, Bernis C, Tomas JF, Garcia-Canton C, Figuera A, Motellon JL, et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol* 1995;15:473–9.
- [31] Smith DM, Weisenburger DD, Bierman P, Kessinger A, Vaughan WP, Armitage JO. Acute renal failure associated with autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:195–201.
- [32] Kessinger A, Schmit-Pokorny K, Smith D, Armitage J. Cryopreservation and infusion of autologous peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 1990;5(Suppl 1):25–7.
- [33] Davis JM, Rowley SD, Braine HG, Piantadosi S, Santos GW. Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood* 1990;1(75):781–6.
- [34] Yellowlees P, Greenfield C, McIntyre N. Dimethylsulphoxide-induced toxicity. *Lancet* 1980;2:1004–6.
- [35] Burger J, Gilmore MJ, Jackson B, Prentice HG. Acute haemoglobinemia associated with the reinfusion of bone marrow buffy coat for autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:322–4.
- [36] McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;15(118):255–67.
- [37] Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB. Venoocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1993;11:1729–36.
- [38] Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002;15(100):4337–43.

- [39] Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986;24(315):230–4.
- [40] 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;13:1103–9.
- [41] Leung AY, Mak R, Lie AK, Yuen KY, Cheng VC, Liang R, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:509–13.
- [42] Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow. *Blood* 2001;98:1971–8.
- [43] Comar M, D'Agaro P, Andolina M, Maximova N, Martini F, Tognon M, et al. Hemorrhagic cystitis in children undergoing bone marrow transplantation: a putative role for simian virus 40. *Transplantation* 2004;78:544–8.
- [44] Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD. Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1985;312:529–33.
- [45] Mori K, Yoshihara T, Nishimura Y, Uchida M, Katsura K, Kawase Y, et al. Acute renal failure due to adenovirus-associated obstructive uropathy and necrotizing tubulointerstitial nephritis in a bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1173–6.
- [46] Lankester AC, Heemskerk B, Claas EC, Schilham MW, Beersma MF, Bredius RG, et al. Effect of ribavirin on the plasma viral DNA load in patients with disseminating adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1521–5.
- [47] Cohen EP. Renal failure after bone-marrow transplantation. *Lancet* 2001;357:6–7.
- [48] Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int* 2000;58:903–18.
- [49] Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE. Bone marrow transplant nephropathy: radiation nephritis revisited. *Nephron* 1995;70:217–22.
- [50] Lawton CA, Cohen EP, Barber-Derus SW, Murray KJ, Ash RC, Casper JT, et al. Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 1991;67:2795–800.
- [51] Antignac C, Gubler MC, Leverger G, Broyer M, Habib R. Delayed renal failure with extensive mesangiolysis following bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1989;35:1336–44.
- [52] Cruz DN, Perazella MA, Mahnensmith RL. Bone marrow transplant nephropathy: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:166–73.
- [53] Juckett MB, Cohen EP, Kever-Taylor CA, Zheng Y, Lawton CA, Moulder JE, et al. Loss of renal function following bone marrow transplantation: an analysis of angiotensin converting enzyme D/I polymorphism and other clinical risk factors. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:451–6.
- [54] Dieterle A, Gratwohl A, Nizze H, Huser B, Mihatsch MJ, Thiel G, et al. Chronic cyclosporine-associated nephrotoxicity in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1990;49:1093–100.
- [55] Yee GC, McGuire TR, St Pierre BA, Self SG, Zager RA, Sullivan KM, et al. Minimal risk of chronic renal dysfunction in marrow transplant recipients treated with cyclosporine for 6 months. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:691–4.
- [56] Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995;48:1347–61.
- [57] Ying WZ, Sanders PW. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001;158:1859–66.
- [58] Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004;104:40–2.
- [59] Leboulleux M, Lelongt B, Mougenot B, Touchard G, Makdassi R, Rocca A, et al. Protease resistance and binding of Ig light chains in myeloma-associated tubulopathies. *Kidney Int* 1995;48:72–9.
- [60] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–96.
- [61] Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45–59.
- [62] Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1154–63.
- [63] Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:135–54.
- [64] Rota S, Mougenot B, Baudouin B, De Meyer-Brasseur M, Lemaître V, Michel C, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:126–37.
- [65] Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693–5.
- [66] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe français du myélome. *N Engl J Med* 1996;335:91–7.
- [67] Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group. Blood* 2000;95:7–11.
- [68] Ballester OF, Tummala R, Janssen WE, Fields KK, Hiemenz JW, Goldstein SC, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and renal insufficiency. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:653–6.
- [69] Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Motta MR, Rizzi S, et al. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure. *Leukemia* 2000;14:1310–3.
- [70] Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822–9.
- [71] Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, Rudin C, Saso R, Rigg A, et al. Glomerular filtration rate prior to high-dose melphalan 200 mg/m² as a surrogate marker of outcome in patients with myeloma. *Br J Cancer* 2001;85:325–32.
- [72] Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int* 2004;65:642–8.
- [73] Gertz MA, Lacy MQ, Gastineau DA, Inwards DJ, Chen MG, Tefleri A, et al. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:963–9.
- [74] Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:637–42.
- [75] Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, Tura S, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004;73:98–103.
- [76] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–17.
- [77] Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Skralovic G, et al. SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005;103:1195–200.

- [78] Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperly J, Bacigalupo A, Björkstrand B, et al., European Group for Blood and Marrow Transplantation. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–1993 and 1994–1998 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001; 113:209–16.
- [79] Jasek AM, Day HJ. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. *Am J Hematol* 1994;47:129–31.
- [80] Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38(Suppl 10): 4–8.
- [81] Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997;103: 363–7.
- [82] Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United States experience. *Semin Hematol* 2001; 38(4 Suppl 10):13–21.
- [83] Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors—a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:187–92.
- [84] Hebert LA, Lemann Jr. J, Petersen JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest* 1966;45:1886–94.
- [85] Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116:546–54.
- [86] Kapoor M, Chan GZ. Malignancy and renal disease. *Crit Care Clin* 2001;17:571–98.
- [87] Spital A, Valvo JR, Segal AJ. Nondilated obstructive uropathy. *Urology* 1988;31:478–82.
- [88] Rascoff JH, Golden RA, Spinowitz BS, Charytan C. Nondilated obstructive nephropathy. *Arch Intern Med* 1983;143:696–8.
- [89] Tornroth T, Heiro M, Marcussen N, Franssila K. Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:960–71.
- [90] Manning EC, Belenko MI, Fraumeni EE, Ahsan N. Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1996;27:284–91.
- [91] Brouland JP, Meeus F, Rossert J, Hernigou A, Gentric D, Jacquot C, et al. Primary bilateral B-cell renal lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1994;24:586–9.
- [92] Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol* 2001;106:52–6.
- [93] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393–7.
- [94] Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, Kubanek B. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. *Ann Intern Med* 1973;79:368–75.
- [95] Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK, Canellos GP. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:377–84.
- [96] Gordon LI, Kwaan HC. Cancer- and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:140–7.
- [97] Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Res* 1999;59:2244–50.
- [98] Mannucci PM, Karimi M, Mosalaei A, Canciani MT, Peyvandi F. Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13 (von Willebrand factor cleaving protease). *Haematologica* 2003;88:454–8.
- [99] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574–96.
- [100] Walter RB, Joerger M, Pestalozzi BC. Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;40:E16.
- [101] Teixeira L, Debourdeau P, Zammit C, Estival JL, Pavic M, Colle B. Microangiopathie thrombotique due à la gemcitabine. *Presse Med* 2002;31:740–2.
- [102] Zuber J, Martinez F, Droz D, Oksenhendler E, Legendre C, Groupe d'étude des Néphrologues d'Ile-de-France (GENIF). Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:321–31.
- [103] Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001;8:286–93.
- [104] Chappell ME, Keeling DM, Prentice HG, Sweny P. Hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation? *Bone Marrow Transplant* 1988;3:339–47.
- [105] Sarode R, McFarland JG, Flomenberg N, Casper JT, Cohen EP, Drobyski WR, et al. Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:271–5.
- [106] Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ, Neuberg D, Freedman AS, Seifter J, et al. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood* 1991;77:1837–44.