

Insuffisance rénale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Marie Detrait¹, Eva de Berranger², Remy Dulery³, Anne-Lise Ménard⁴, Sylvain Thépot⁵, Selami Kocak Toprak⁶, Pascal Turlure⁷, Ibrahim Yakoub-Agha⁸, Thierry Guillaume⁹

Reçu le 20 janvier 2019

Accepté le 9 mai 2019

Disponible sur internet le :

1. CHU de Nancy, hôpitaux de Brabois, service d'hématologie, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
2. CHRU de Lille, hôpital Jeanne-de-Flandres, service d'hématologie pédiatrique, avenue Eugène-Aviné, 59037 Lille cedex, France
3. Hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie clinique, 184, rue de Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
4. Centre Henri-Becquerel, département d'hématologie clinique, rue d'Amiens, 76038 Rouen, France
5. CHU d'Angers, service d'hématologie, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France
6. Hôpital Cebeci, université d'Ankara, faculté de médecine, service d'hématologie, Tip Fakultesi Caddesi, Dikimevi, 06620 Ankara, Turquie
7. CHU de Limoges, service d'hématologie, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France
8. CHU de Lille, LIRIC, Inserm U995, université de Lille, service d'hématologie, 59000 Lille, France
9. CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, service d'hématologie clinique, 1, place Ricordeau, 44000 Nantes, France

Correspondance :

Marie Detrait, CHRU de Nancy, hôpitaux de Brabois, université de Lorraine, service d'hématologie et de transplantation médullaire, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France.
m.detrait@chru-nancy.fr

Mots clés

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
Complications rénales

■ Résumé

L'insuffisance rénale aiguë ou chronique est une complication fréquente après allogreffe de CSH. L'impact de cette complication est important sur la morbidité et la mortalité. Dans le cadre des ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe organisés de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) à Lille en septembre 2018, les différentes causes et pathophysiologies d'insuffisance rénale, la démarche diagnostique, la prise en charge sont revues. Des recommandations sont également formulées pour l'ajustement de la posologie des médicaments néphrotoxiques.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Renal complications

Summary

Renal failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC)

Acute and chronic renal failures are very common after allogeneic HSCT. These complications have a real impact on mortality and morbidity of transplant recipients. Within the framework of the ninth workshops of practice harmonization of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) held in Lille in September 2018, various causes and mechanisms of renal failure, diagnostic work-up, treatment and recommendations to limit renal failure after transplantation are reviewed. Recommendations to adjust medications to avoid renal failure are also proposed in this article.

Questions posées

Chez un patient porteur d'une insuffisance rénale et candidat à une allogreffe, à quel débit de filtration glomérulaire le patient peut-il être considéré comme éligible à la greffe ? Quel(s) immunosuppresseur(s) utiliser ?

Quels sont les causes, la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique ? Quelle est la démarche diagnostique ?

Quels sont les médicaments utilisés dans le cadre d'une allogreffe pouvant présenter une néphrotoxicité (anti-infectieux, immunosuppresseurs, ...). Comment adapter les posologies ou quel changement médicamenteux proposer ?

Que faire quand on doit arrêter la ciclosporine précocement ?

Comment identifier, diagnostiquer et traiter des formes particulières d'insuffisance rénale telles que microangiopathie thrombotique, réaction du greffon contre l'hôte rénale et syndrome néphrotique ?

Hypertension artérielle : Quand la traiter ? Quel anti-hypertenseur en première intention ?

État de la question

Définitions

Il n'y a pas de consensus sur la définition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). Il s'agit d'une diminution importante, rapide et souvent réversible de la filtration glomérulaire. La plupart des systèmes de stadification utilise l'augmentation du taux de créatinine sérique ou la diminution du débit urinaire ou de la filtration glomérulaire [1-3]. Les critères d'une insuffisance rénale aiguë habituellement utilisés sont indiqués au [tableau 1](#) et correspondent aux critères de consensus de l'« *Acute Kidney Injury Network* » [4].

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie comme une altération lente, mesurée par le débit de filtration glomérulaire (DFG), qui persiste au moins trois mois et peut s'avérer

permanente en raison de la perte définitive d'un nombre significatif de néphrons fonctionnels [5].

Incidence

L'IRA survient en moyenne entre 7 et 40 jours après la réalisation de l'allogreffe. La mortalité est deux à trois fois plus élevée chez ces patients dans ce contexte de greffe. L'incidence d'IRA est variable selon les études : 27 à 82 % des patients développent une IRA après un conditionnement myélo-ablatif (MAC), dont 1 à 33 % nécessiteront une dialyse, et environ 33 % après un conditionnement d'intensité réduite (RIC).

Les facteurs de risque d'IRA sont les conditionnements MAC, en particulier ceux associant l'irradiation corporelle totale (ICT), le sexe féminin, l'hypertension artérielle (HTA), le sepsis (et l'utilisation éventuelle d'aminoglycoside dans ce contexte), la maladie veino-occlusive hépatique (MVO) ou syndrome d'obstruction sinusale (SOS), les microangiopathies thrombotiques (MAT), la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD), l'utilisation d'amphotéricine B et enfin le diabète.

La survie globale dépend du degré d'IRA ([figure 1](#)). Kerstings et al. confirment qu'une IRA de grade 1 est associée à une meilleure survie qu'une IRA de grade 2 chez des patient recevant une greffe à conditionnement myéloablatif [3]. Cette différence de survie est cependant pondérée par la présence de comorbidités. Dans cette étude, l'IRA est définie comme une dysfonction rénale survenant dans les trois mois suivant la greffe et se grade comme suit : le grade 0 correspond à une diminution du DFG de moins de 25 % par rapport à la valeur lors de la greffe, le grade 1 à une augmentation au maximum de $2 \times$ le taux de créatinine de base avec une diminution du DFG de plus de 25 %, le grade 2 à une augmentation de plus de $2 \times$ le taux de créatinine de base sans indication de dialyse et le grade 3 au grade 2 avec indication de dialyse ([tableau 1](#)).

En ce qui concerne l'IRC, son incidence est de 11 à 66 % selon les études et d'environ 20 % dans les grandes séries. Elle survient habituellement 6 à 12 mois après l'allogreffe de CSH.

Insuffisance rénale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

TABLEAU I

Classification de l'atteinte rénale aiguë

Critère de l'AKIN [4]

Stade 1	Taux de créatinine sérique à 1,5-1,9 fois le taux de base ou $\geq 0,3$ mg/dL (26,4 μ mol/L) au-dessus des valeurs bases. Débit urinaire $< 0,5$ mL/kg/h en > 6 h
Stade 2	Taux de créatinine sérique à 2,0-2,9 fois le taux de base. Débit urinaire $< 0,5$ mL/kg/h en > 12 h
Stade 3	Taux de créatinine sérique ≥ 3 fois le taux de base ou $\geq 4,0$ mg/dL (354 μ mol/L) avec une élévation rapide d'au moins 0,5 mg/dL (44 μ mol/L) dans les 48 h, ou nécessité de traitement rénal substitutif. Débit urinaire $< 0,3$ mL/kg/h en ≥ 24 h

Stadification par Grade 0 à 3 [3]

Grade 0	Diminution de la FG de moins de 25 % de la valeur de base
Grade 1	Taux de créatinine sérique augmenté de moins d'un facteur de 2 avec diminution de la FG de 25 à < 50 %
Grade 2	Taux de créatinine sérique augmenté de plus d'un facteur de 2, mais pas de dialyse
Grade 3	Taux de créatinine sérique augmenté de plus d'un facteur de 2 et dialyse

AKIN : Acute Kidney Injury Network ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

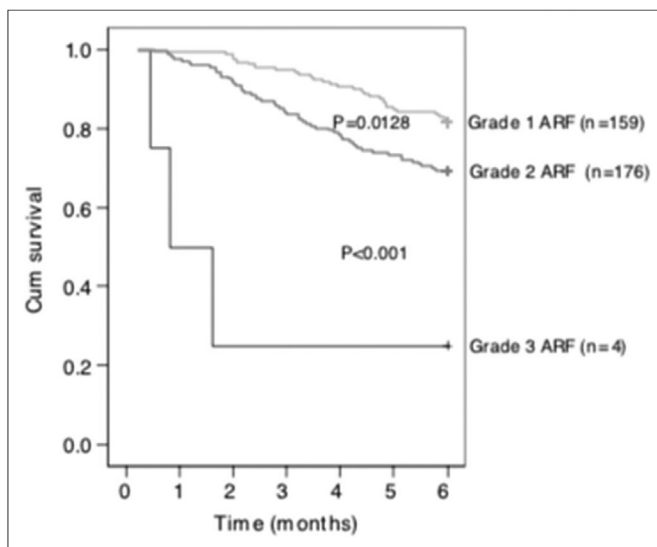


FIGURE 1
Insuffisance rénale aiguë et survie globale (selon Kersting et al. 2007 [3])

Les facteurs de risque d'IRC sont une IRA persistante, l'HTA, l'ICT dans le conditionnement, la présence d'une GvHD chronique, l'utilisation d'un inhibiteur de calcineurine au long cours (plus de 60 jours), l'exposition à des néphrotoxiques (aminoglycosides, amphotéricine B, vancomycine, etc.), le développement d'une MVO/SOS et l'utilisation d'un conditionnement MAC.

La survie des patients avec une IRC (définie par une DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est nettement diminuée en

comparaison avec celle des patients ne présentant pas d'atteinte rénale comme le rapportent Jo et al. [5].

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [6]. Une revue de la littérature a été réalisée, basée sur les publications référencées dans PubMed des 20 dernières années. Les

recommandations sont essentiellement basées sur la littérature et des avis d'experts.

Recommandations de l'atelier

Chez un patient porteur d'une insuffisance rénale et candidat à une allogreffe, à quel débit de filtration glomérulaire le patient peut-il être considéré comme éligible à la greffe ? Quel(s) immunosuppresseur(s) utiliser ?

En premier lieu, il convient d'identifier la cause de l'insuffisance rénale préalable : hypertension artérielle, cause vasculaire, métabolique (diabète), cause toxique (par exemple chimiothérapie antérieure à base de cisplatine, ifosfamide, carmustine ; usage prolongé de certains antibiotiques), origine infectieuse, afin de pouvoir ajuster le conditionnement et les immunosuppresseurs :

- DFG entre 60 et 90 mL/min : un suivi est préconisé ;
- DFG entre 40 et 60 mL/min : il est recommandé :
 - de réaliser un conditionnement RIC plutôt que MAC,
 - d'éviter la radiothérapie (ICT),
 - d'éviter les néphrotoxiques,
 - de discuter la prophylaxie de la GvHD : administrer la ciclosporine A (CsA) avec un dosage résiduel plus faible en post-greffe immédiat (150-300 ng/mL) et d'utiliser le mycophénolate mofétil (MMF) plutôt que le méthotrexate tout en monitorant la créatininémie et le DFG ;
- DFG < 40 mL/min : il faut discuter l'indication de greffe au cas par cas, en fonction des autres comorbidités ainsi que du score de comorbidité de Sorror (HCT-CI) [7] ; discuter également, avec les néphrologues et les pharmaciens, l'adaptation des doses (notamment des drogues du conditionnement) et le type de traitement immunosuppresseur (alternative aux inhibiteurs de calcineurine, tels que le MMF ou les inhibiteurs de mTOR) si l'indication de réaliser une allogreffe est maintenue [8,9].

Causes potentielles, physiopathologie de l'insuffisance rénale, diagnostic différentiel et démarche diagnostique

Insuffisance rénale aiguë

Causes et physiopathologie [1-4,10-12]

Pré-rénale ou fonctionnelle

Hypovolémie par déshydratation extracellulaire : diarrhée (liée principalement à la GvHD), vomissements, et pertes rénales (notamment par la prise de diurétiques ou suite à une levée d'obstacle).

Hypotension artérielle avec état de choc.

Sepsis : vasodilatation et réduction du flux sanguin résultant en une ischémie et une altération directe des tubules rénaux via les cytokines inflammatoires.

Intrinsèque

Nécrose tubulaire aiguë due à une ischémie suite à choc hémorragique ou infectieux, fréquemment réversible.

Toxicité médicamenteuse :

- chimiothérapie : cyclophosphamide utilisé dans le conditionnement ;
- immunosuppresseurs : inhibiteurs de la calcineurine, méthotrexate ;
- antibiotiques : aminosides, vancomycine ;
- antifongiques : amphotéricine B ;
- antiviraux : foscarnet, cidofovir, acyclovir ;
- produits de contraste (attention aux pathologies sous-jacentes : diabète, myélome).

Causes métaboliques : hyperuricémie, hyperphosphorémie en cas de syndrome de lyse tumorale.

Secondaire à des agressions ou lésions particulières :

- des dommages de l'endothélium peuvent entraîner la microangiopathie thrombotique (MAT) qui est favorisée par une GvHD aiguë, l'ICT, les inhibiteurs de calcineurine, l'usage combiné ou des taux élevés de sirolimus et tacrolimus, les infections (surtout virales notamment par le virus BK). Elle sera détaillée plus loin ;
 - la MVO/SOS est une pathologie d'origine toxique avec des lésions endothéliales aboutissant à une obstruction sans thrombose des veines hépatiques de petit calibre, par un épaississement concentrique de leur paroi avec comme conséquence une hypertension sinusoidale et portale. Sur le plan clinique, la MVO/SOS se traduit également par une rétention hydrosodée avec des œdèmes, une prise de poids, de l'ascite et une natriurèse effondrée comme dans un syndrome hépatorénal. Il est donc fréquent d'observer, en dehors des signes hépatiques, une oligoanurie et une insuffisance rénale ;
 - néphropathies interstitielles aiguës : infectieuses, parfois immuno-allergiques, médicamenteuses (diurétiques, pénicillines, inhibiteurs de la pompe à protons) ;
 - infections particulières : virus BK (atteinte tubulaire) et adénovirus (atteinte de type néphrite tubulo-interstitielle). Les infections virales (virus BK ou adénovirus) avec cystite hémorragique sont parfois associées à une néphrite aiguë. Une néphrite interstitielle virale peut être évoquée en présence d'une virurie et/ou d'une virémie du virus BK ou de l'adénovirus. Ce sont des infections d'une gravité extrême avec une mortalité élevée ;
 - la néphrite par ICT est une cause rare d'IRA. La toxicité pourra se manifester de façon aiguë, 6 à 12 mois après l'irradiation ou de façon plus tardive deux à cinq ans après l'allogreffe de CSH. Rechute : les reins peuvent être des sanctuaires pour certaines hémopathies (rare).
- #### IRA obstructive ou post-rénale
- Les causes d'obstacle peuvent être :
- obstruction pyélique/urétérale : calculs, caillots suite à la cystite hémorragique, rechute de l'hémopathie ;

Insuffisance rénale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

- obstruction vésicale : adénome/tumeur de prostate, tumeur vésicale envahissant les méats urétéraux, lithiase, caillots.

Bilan de l'IRA

Nous recommandons la démarche diagnostique suivante (figure 2) :

- il est important de préciser les circonstances cliniques de survenue de l'IRA : diarrhée ? Vomissements ? Infection sévère ? HTA ? Hypo-TA ? Œdème des membres inférieurs ? Hématurie ? Quels traitements chimiothérapeutiques ou anti-infectieux ? Usage de médicaments néphrotoxiques ? Présence de signes évocateurs de SOS ?
- les examens biologiques indispensables sont : taux sériques d'urée et créatinine, ionogramme, taux de ciclosporine, gaz du sang, examens urinaires, ionogramme urinaire, protéinurie, protéinurie/créatinine, PCR pour le BK virus et l'adénovirus dans le sang et les urines ;
- la morphologie des reins doit être étudiée :
 - indispensable : échographie rénale et des voies urinaires,
 - utile : scanner (infiltration ou masse tumorale), parfois angio-scanner,
 - à discuter : ponction biopsie rénale (PBR) ;
- l'évaluation hémodynamique peut également faire partie des examens complémentaires : fonction cardiaque par échographie.

Les indications d'une PBR : à discuter avec les néphrologues, elle est surtout importante devant une IRA progressive ou la

possibilité de plusieurs étiologies associées, des signes d'atteinte glomérulaire, des signes extra-rénaux ou l'absence de reprise de diurèse après trois semaines chez un patient ne présentant pas de trouble de coagulation ou de thrombopénie. C'est un geste qui reste invasif et dont il faut mesurer soigneusement le risque/bénéfice.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

Causes et physiopathologie : les causes de l'IRC par ordre de fréquence sont les inhibiteurs de la calcineurine (surtout par toxicité à long terme) et l'ICT qui peut provoquer une néphrite après 6 à 12 mois. Ensuite, on retrouve la progression d'une IRA souvent après un épisode de MVO/SOS ou bien après un épisode de sepsis/infection ou suite à l'utilisation de médicaments néphrotoxiques. La MAT peut également être en cause avec une incidence de 2-21 %. La GvHD chronique rénale peut également être une cause et se manifester par un syndrome néphrotique. Des formes idiopathiques dont l'origine est probablement multifactorielle ou mal identifiée ont été rapportées (toxicité du conditionnement, GvHD, une longue utilisation d'inhibiteur de calcineurine) [5,10,13-15].

Néphrotoxicité médicamenteuse

Les médicaments néphrotoxiques sont classés selon la fréquence d'apparition d'une insuffisance rénale dans le [tableau II](#). Les inhibiteurs de calcineurine (CsA et tacrolimus) : ils provoquent une vasoconstriction de l'artéριοle afférente aux

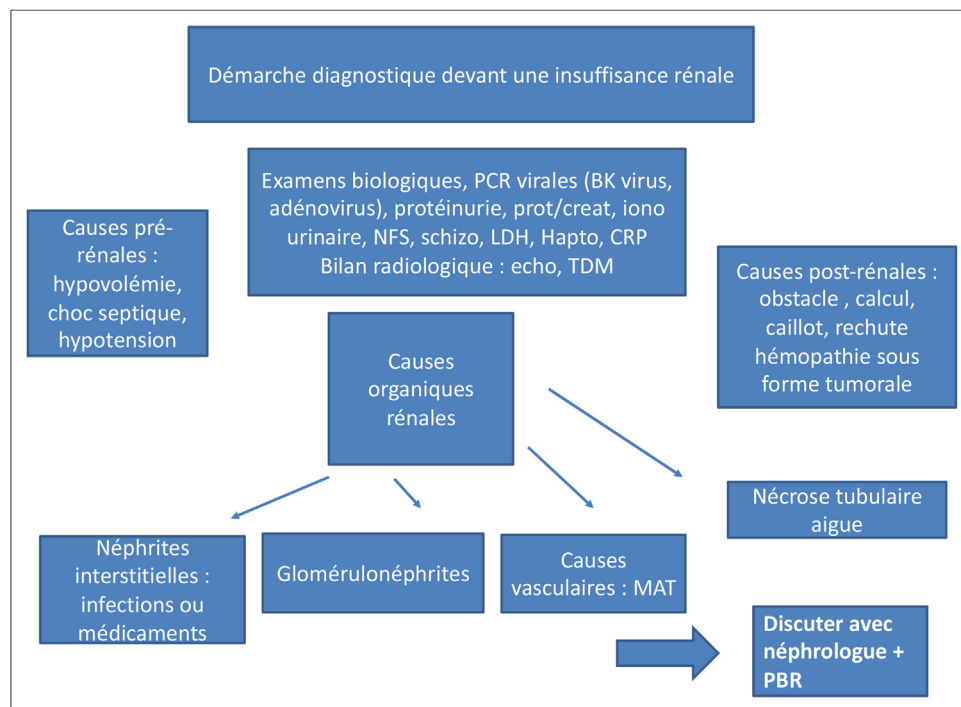


FIGURE 2
Démarche diagnostique

TABLEAU II
Médicaments néphrotoxiques

Très fréquents > 1/10	Fréquents > 1/100	Peu fréquents $\geq 1/1000$ à < 1/100
Inhibiteur de la calcineurine : ciclosporine, tacrolimus	Vancomycine	Aciclovir, valacyclovir
Aminoglycosides	Déférasirox	Sulfaméthoxazole/triméthoprime
Foscarnet		Ganciclovir
Amphotéricine B		Voriconazole
Cidofovir		Bêta-lactamines
		Quinolones

glomérules secondaire à l'activation du système rénine-angiotensine, une augmentation de la production de VEGF favorisant la fibrose et l'ischémie, une diminution de l'irrigation rénale et une augmentation du stress oxydatif par altération de l'endothélium rénal favorisant les MAT. Ils peuvent également favoriser le diabète par dérégulation du métabolisme du glucose. À plus long terme, ils peuvent entraîner une sclérose glomérulaire et une fibrose interstitielle ainsi que l'expansion de la matrice extracellulaire [14].

Les aminoglycosides : ils s'accumulent dans les tubes contournés proximaux entraînant une modification de la perméabilité cellulaire et conduisant à une réduction de la filtration glomérulaire.

L'acyclovir : ils forment de cristaux dans les tubules rénaux et tubes collecteurs provoquant une obstruction (surtout avec la forme IV et à haute dose).

L'amphotéricine B : elle induit une vasoconstriction des vaisseaux rénaux avec hypoperfusion rénale et une altération de l'épithélium des tubules rénaux suite à la fixation de l'amphotéricine B sur les stéroïdes membranaires.

Le foscarnet : l'IRA s'explique par un effet néphrotoxique direct essentiellement sur les cellules tubulaires proximales avec vacuolisation et nécrose.

Le cidofovir : il provoque une atteinte tubulaire et une néphropathie tubulo-interstitielle proximale.

Le déférasirox : son mécanisme est peu étudié, il pourrait s'agir d'une tubulopathie, et parfois d'une immuno-allergie.

Prise en charge et recommandations de l'atelier :

- privilégier les conditionnements RIC ;
- surveiller de l'hydratation pendant le conditionnement et durant l'administration de cyclophosphamide après allogreffe haplo-identique ;
- monitorer les médicaments néphrotoxiques ;
- surveiller la pression artérielle ;
- limiter les associations de médicaments néphrotoxiques (par exemple : alternative à l'amphotéricine B, à la vancomycine, etc.) ;

- identifier et prendre en charge rapidement le sepsis ;
- prévenir le syndrome de lyse tumorale ;
- identifier rapidement une MVO/SOS et traiter rapidement si besoin (défibrotide) ;
- demander conseil auprès des néphrologues et des pharmaciens.

Que faire quand on doit arrêter la CsA précocement ?

Durant les trente premiers jours après allogreffe

Si on constate l'apparition d'un stade 2 d'IRA, la pratique dans la plupart des centres est de discuter l'arrêt de la CsA et de débuter des corticoïdes 1 mg/kg en association au MMF. Toutefois, il n'y a pas de recommandation dans la littérature. Nous recommandons également d'ajuster les médicaments néphrotoxiques au DFG. Ceci est à discuter au cas par cas et souvent avec les pharmaciens et néphrologues. Certains centres changent d'inhibiteur de calcineurine (tacrolimus LP) sous monitoring rapproché.

Au-delà de trente jours après allogreffe

Il n'y a pas de proposition claire dans la littérature. Si le patient reçoit de la CsA et du MMF, la CsA sera arrêtée et le MMF poursuivi à la posologie thérapeutique (30 mg/kg par jour à répartir en 3 doses). Si le patient est sous CsA seule, un changement en faveur du MMF sera proposé. Les alternatives à la CsA peuvent être éventuellement l'évérolimus ou le tacrolimus avec un monitoring rapproché.

Formes particulières

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Les facteurs de risque de la MAT sont les infections virales ou la GvHD, les inhibiteurs de calcineurine, la MVO/SOS et l'ICT dans le conditionnement. La MVO/SOS a fait l'objet de recommandations du groupe européen de transplantation médullaire (EBMT) [16]. La MAT se manifeste par une insuffisance rénale sévère (> 50 % d'augmentation de la créatininémie de base ou une diminution de 50 % de la DFG), une anémie hémolytique (présence de schizocytes, augmentation des LDH, test de

Coombs négatif), une thrombopénie, une protéinurie et de l'HTA qui est constante et sévère, et une possible atteinte neurologique sans autre cause. L'ICT est souvent responsable de MAT via l'atteinte de l'endothélium.

Sur le plan histologique, des lésions de microangiopathie thrombotique rénale, des lésions vasculaires nécrotiques diffuses sévères et des thromboses fibrineuses glomérulaires avec présence de mésangiolyse sont retrouvées.

L'évolution est souvent défavorable et la dialyse requise. L'éculizumab est à discuter rapidement pour les MAT sévères qui ne répondent pas à l'arrêt des inhibiteurs de calcineurine, après consultation du centre de référence régional [16-18].

Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique se manifeste par l'apparition d'œdème, d'une hypoalbuminémie et d'une protéinurie qui est habituellement définie par la présence > 3 g de protéines dans les urines de 24 heures, et débit protidique > 50 mg/kg/j dans les urines chez l'enfant. Un taux d'albumine inférieur à 30 g/L et la présence d'une hyperlipidémie sont typiques du syndrome néphrotique. Les complications sont les thrombophlébites (par perte des facteurs de coagulation), les infections (par perte d'immunoglobulines) et l'insuffisance rénale aiguë. Sur le plan anatomopathologique, la néphropathie extra-membraneuse et la glomérulosclérose segmentaire et focale sont les plus fréquentes, ensuite on retrouve la glomérulonéphrite à lésions minimales et la néphropathie à IgA, finalement la glomérulonéphrite membrano-proliférative est moins commune. Il apparaît au plus tôt 2 mois après l'allogreffe et le plus souvent 6 à 12 mois. L'incidence est chez l'adulte allogreffé de 0,4 à 0,6 %. Il apparaît souvent dans un contexte de GVHD chronique à la décroissance des immunosupresseurs [8,19-25].

GvHD rénale

Dans le contexte de l'allogreffe de CSH, la survenue d'une GvHD rénale est rare. Elle a néanmoins été reconnue en 2005 dans la conférence de consensus du *National Institute for Health*(NIH) et se traduit souvent par la présence d'un syndrome néphrotique [19]. Deux formes histologiques sont largement prépondérantes : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales et la glomérulonéphrite extra-membraneuse. Une biopsie rénale est donc généralement proposée pour confirmer le diagnostic et établir le sous-type histologique.

Le traitement est à discuter au cas par cas avec les néphrologues. Le plus souvent une combinaison de corticoïdes et un inhibiteur de calcineurine permet d'obtenir une réponse

complète. Le rituximab est à discuter en cas d'échec en deuxième ligne de traitement [8,11,19-25].

En l'absence de maladie du greffon contre l'hôte, l'existence de lésions glomérulaires minimales doit inciter à rechercher de principe une récurrence de la maladie hématologique initiale (surtout s'il s'agissait d'un lymphome).

Hypertension artérielle : Quand la traiter ? Quelles hypotenseur(s) en première ligne ?

Les causes les plus fréquentes sont l'HTA secondaire aux corticoïdes ou aux inhibiteurs de calcineurine. L'HTA est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg. La pression artérielle doit être mesurée au repos à plusieurs reprises pour confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle. Pour la pédiatrie, il faut consulter les référentiels d'âge.

Il n'y a pas de recommandation dans la littérature au sujet du traitement. Les antagonistes calciques sont habituellement privilégiés, en se méfiant des interactions avec les inhibiteurs de calcineurine, ainsi que les anti-hypertenseurs centraux surtout dans la phase immédiate post-allogreffe. Les bêta-bloquants et inhibiteurs d'enzyme de conversion sont à discuter avec les néphrologues ou les cardiologues surtout si le patient était déjà traité auparavant par ces molécules.

Néphrotoxiques post-allogreffe, lesquels, adaptation des doses

En post-greffe, pour l'adaptation des doses des médicaments, le plus utile est de regarder le site GPR (<http://www.sitegpr.com/fr/>). Il va de soi qu'il est recommandé de limiter l'association de néphrotoxiques. Les médicaments potentiellement néphrotoxiques sont repris dans le *tableau II*.

Questions résiduelles

Que faire quand la CsA doit être arrêtée ?

Comment évaluer au mieux la fonction rénale chez les patients dénutris (cystatine C ?) ?

Quels anti-hypertenseurs sont les plus adaptés ?

Remerciements : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs suivants déclarent leurs liens d'intérêt : IYA : JAZZPHARMACEUTICAL.
Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* 2013;6(1):8-14.
- [2] Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, Blume KG, Sahebi F, Maloney DG, et al. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1868-76.
- [3] Kersting S, Koomans HA, Hené RJ, Verdonck LF. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: retrospective analysis of incidence, risk factor and survival. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(10):359-65.
- [4] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warmock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
- [5] Jo T, Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis at a single institute. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(12):2159-65.
- [6] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSC clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103:5193-7.
- [7] Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3249-56.
- [8] Abboud I, Pillebout E, Nochy D. Complications rénales au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Nephrol Ther* 2014;10(3):187-99.
- [9] 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(6):473-9.
- [10] Kamar N, Rostaing L. Monitoring of calcineurin inhibitors induced-nephrotoxicity. *Nephrol Ther* 2008;4(Suppl. 1):S13-7.
- [11] Hingorani S. Renal complications of hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med* 2016;374(23):2256-67.
- [12] Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006;69:430-5.
- [13] 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.
- [14] Naesens M, Kuypers D, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
- [15] Kang SH, Park HS, Sun IO, Choi SR, Chung BH, Choi BS, et al. Changes in renal function in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: single-center experience. *Clin Nephrol* 2012;77:225-30.
- [16] Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015;50(6):781-9.
- [17] Rudoni J, Jan A, Hosing C, Aung F, Yeh J. Eculizumab for transplant associated thrombotic microangiopathy in adult allogeneic stem cell transplant recipients. *Eur J Haematol* 2018;101(3):389-98.
- [18] Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(2):129-37.
- [19] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-55.
- [20] Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:685-94.
- [21] Colombo AA, Rusconi C, Esposito C, Bernasconi P, Caldera D, Lazzarino M, et al. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006;81:1087-92.
- [22] Ishida R, Shimizu A, Kitani T, Nakata M, Ota N, Kado H, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nephropathy associated with chronic graft-versus-host disease without extrarenal involvement. *Intern Med* 2016;55(19):2837-42.
- [23] Kaminska D, Bernat B, Vakulenko O, Kuzniar J, Tyrán B, Suchnicki K, et al. Glomerular lesion and increased cytokine gene expression in renal tissue in patients with decompensated nephrotic syndrome due to chronic GvHD. *Ren Fail* 2010;32(4):510-4.
- [24] Beyar-Katz O, Krugel E, Tsila D, Riva Z, Nuhad F, Haddad D, et al. Adult nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: renal pathology is the best predictor of response to therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(6):975-81.
- [25] Wong E, Lasica M, He SZ, Bajel A, Roberts AW, Mason KD, et al. Nephrotic syndrome as a complication of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med J* 2016;260(6):737-41.