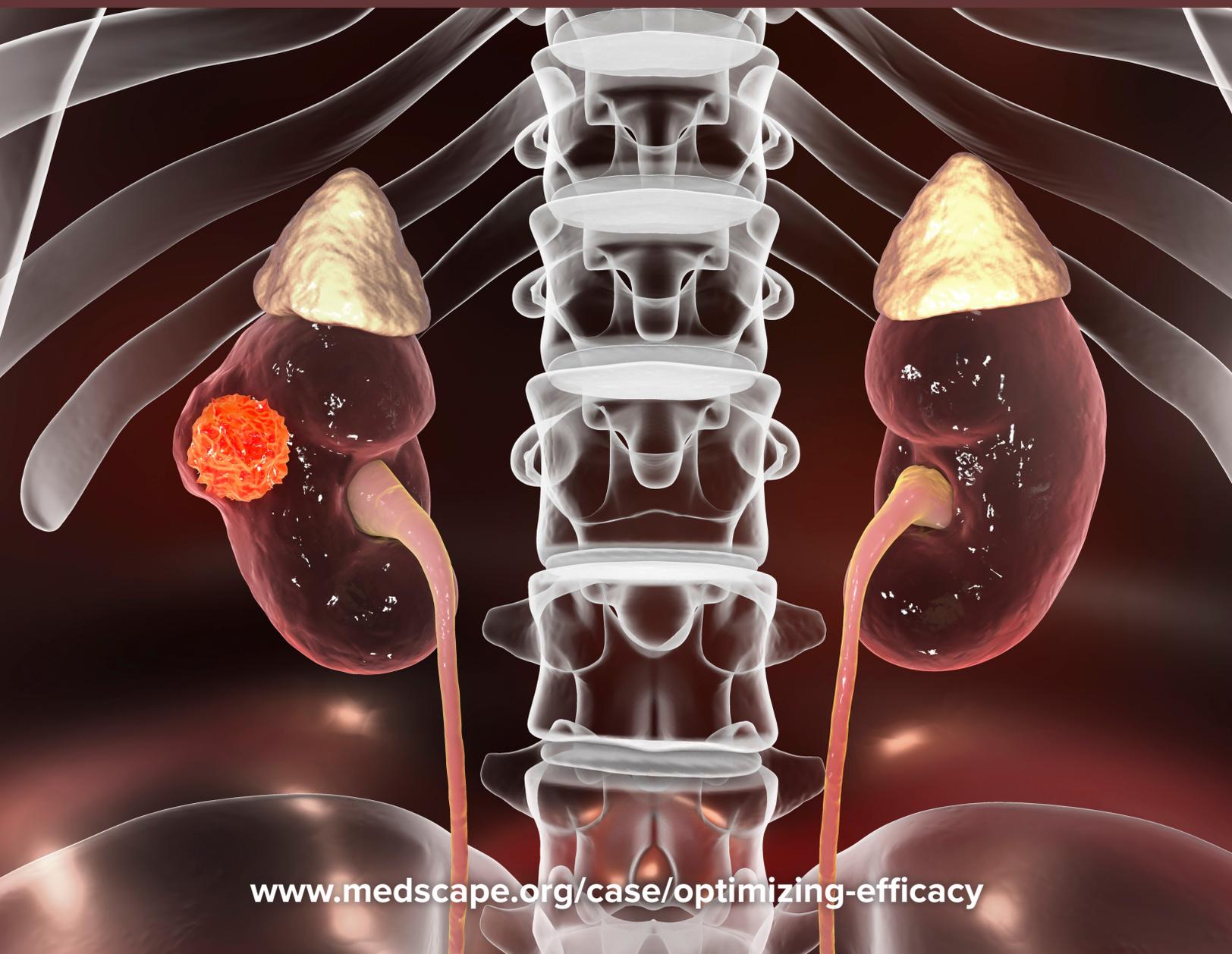


# Minimiser l'impact des EI immuno- médiés tout en optimisant l'efficacité : les toxicités rénales CME

Cette activité éducative est soutenue par une subvention  
éducative indépendante d'AstraZeneca Pharmaceuticals LP.



## Auditoire cible

Cette activité s'adresse aux néphrologues, hématologues/oncologues et infirmiers.

## Objectif

L'objectif de cette activité est d'améliorer la capacité des cliniciens à identifier et prendre en charge les toxicités rénales associées au traitement par inhibiteur des points de contrôle immunitaire (ICI).

## Objectifs pédagogiques

Au terme de cette activité, les participants auront :

- Amélioré leurs connaissances concernant :
  - Les données des essais cliniques sur les événements indésirables immuno-médiés (EI immuno-médiés) rénaux dus à un traitement par ICI
  - Les données réelles concernant l'impact des stéroïdes sur l'efficacité des ICI chez les patients atteints de cancer
- Amélioré leurs compétences concernant :
  - L'identification des stratégies permettant d'optimiser les résultats cliniques chez les patients recevant des ICI
  - La prise en charge de l'ensemble du spectre de sévérité des EI immuno-médiés rénaux associés aux ICI
- Démonstré une plus grande confiance dans leur capacité à :
  - Conseiller et informer les patients sur les EI immuno-médiés qui pourraient affecter leurs reins

## Avis de non-responsabilité

Ce document est rédigé à des fins exclusivement éducatives. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera octroyé après la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez le site [www.medscape.org/case/optimizing-efficacy](http://www.medscape.org/case/optimizing-efficacy)

Pour toute question sur le contenu de cette activité, veuillez contacter le responsable de cette activité pédagogique à l'adresse suivante : [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Pour obtenir une assistance technique, veuillez nous contacter à l'adresse suivante : [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

L'activité de formation présentée ci-dessus peut comporter des simulations de scénarios basés sur des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec des patients réels n'est voulue ou ne doit être supposée.

Le matériel présenté ici ne reflète pas nécessairement les opinions de Medscape, LLC ou des sociétés qui financent les programmes de formation offerts sur [medscape.org](http://medscape.org). Ces documents sont susceptibles de traiter de produits thérapeutiques dont l'utilisation n'a pas encore été autorisée aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) ainsi que de certaines utilisations hors indications de produits autorisés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant l'utilisation de tout produit thérapeutique ayant fait l'objet d'une discussion. Les lecteurs sont tenus de vérifier toutes les informations et données présentées avant de traiter des patients ou d'utiliser une thérapie décrite dans cette activité de formation.

Medscape Education © 2019 Medscape, LLC

## Intervenants et déclarations d'intérêts

### Intervenant



**Anushree C. Shirali, MD**

Professeur agrégé  
Médecin consultant, Smilow-YNHH VHL Center of Excellence  
Directrice médicale, Hamden Dialysis  
New Haven, Connecticut

Déclaration d'intérêts : Anushree C. Shirali, MD, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

### Informations sur les directeurs scientifiques, éditeurs, auteurs et déclarations d'intérêts

**Davecia R. Cameron, MS**

Directrice pédagogique médicale, Medscape, LLC  
Déclaration d'intérêts : Davecia R. Cameron, MS, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

**Tristin Abair, PhD**

Rédactrice médicale, Medscape, LLC  
Déclaration d'intérêts : Tristin Abair, PhD, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

### Évaluatrice FMC

**Hazel Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE**

Directrice adjointe, Agrément et conformité, Medscape, LLC  
Déclaration d'intérêts : Hazel A. Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

### Pair examinateur

Cette activité a été révisée par des pairs et le relecteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts.

### Immunothérapie et impact des événements indésirables immuno-médiés rénaux

L'immunothérapie à l'aide d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) ciblant le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1, programmed cell death protein-1), le ligand 1 de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1, programmed death-ligand 1) ou l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4) a considérablement amélioré l'évolution des patients atteints de différents types de tumeurs, notamment le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le carcinome à cellules rénales. On estime actuellement à 600 000 le nombre de patients aux États-Unis éligibles pour recevoir un traitement par ICI et on s'attend à ce que l'utilisation de ces agents augmente, car ils sont approuvés pour un nombre croissant de types de tumeurs et utilisés chez des patients présentant des comorbidités très variées, y compris des receveurs de transplantations d'organes solides. De ce fait, un nombre croissant de patients peut se présenter dans différents types de cabinets cliniques ou à l'hôpital avec des événements indésirables immuno-médiés (EI immuno-médiés), y compris des toxicités rénales. Les EI immuno-médiés rénaux étaient considérés comme rares, les rapports initiaux suggérant qu'ils survenaient chez < 5 % des patients, mais des études plus récentes laissent penser qu'ils pourraient affecter entre 9,9 et 29 % des patients.<sup>[1-4]</sup> Les EI immuno-médiés rénaux sont probablement sous-estimés parce qu'ils sont parfois difficiles à reconnaître et peuvent être attribués à d'autres causes. Même si les toxicités rénales sont rarement fatales, un diagnostic rapide est essentiel pour préserver la fonction rénale des patients et s'assurer qu'ils retirent un bénéfice maximal d'un traitement par ICI.

#### Cas 1 : antécédents du patient et visite

Martin est un homme de 65 ans avec des antécédents d'hypertension, de diabète de type 2, d'hypertrophie bénigne de la prostate et de carcinome basocellulaire pour lequel il a subi de multiples résections. Son traitement comprend 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour, 10 mg de lisinopril par jour, 0,4 mg de tamsulosine le soir, 1 000 mg de metformine deux fois par jour, 40 mg de pantoprazole par jour et 81 mg d'aspirine par jour. Il se rend chez son dermatologue pour son examen semestriel de la peau, qui révèle un nævus atypique sur la partie supérieure droite du dos mesurant 2,0 mm et présentant des bords irréguliers. Le dermatologue effectue une biopsie-exérèse du nævus avec une biopsie d'un ganglion lymphatique sentinelle. L'analyse histopathologique révèle un mélanome avec envahissement lymphatique. Une tomomodensitométrie (TDM) de son thorax, de son abdomen et de son bassin montre de multiples nodules pulmonaires bilatéraux. Une analyse mutationnelle révèle que la tumeur est de type sauvage pour le gène *BRAF*. Martin accepte de traiter son mélanome métastatique par une association d'ipilimumab (1 mg/kg) et de nivolumab (3 mg/kg) toutes les 3 semaines.

**Question 1 :** Pour parler des EI immuno-médiés rénaux à Martin, quelle affirmation de l'oncologue serait la plus adaptée parmi les propositions suivantes ?

#### Choix de réponses :

- Le risque de toxicité rénale est le plus élevé dans les 4 premières semaines suivant l'instauration du traitement
- Le risque de toxicité rénale est plus élevé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale avant le traitement
- La fonction rénale est contrôlée à chaque cycle pour s'assurer que les EI immuno-médiés rénaux soient diagnostiqués précocement
- Les EI immuno-médiés rénaux sont rarement précédés d'EI immuno-médiés extrarénaux

**Réponse correcte :** La fonction rénale est surveillée à chaque cycle pour s'assurer que les EI immuno-médiés rénaux soient diagnostiqués précocement. La créatinine de référence doit être mesurée avant d'instaurer un traitement par ICI et surveillée à chaque cycle pour s'assurer que les EI immuno-médiés soient diagnostiqués précocement. Les toxicités rénales peuvent survenir à tout moment après l'instauration du traitement par immunothérapie. Dans les études de cas, la durée écoulée avant l'apparition de ces toxicités s'étend de 3 semaines à plus de 8 mois. La majorité d'entre elles suggère une durée médiane écoulée d'environ 3 mois. Les données probantes actuelles ne suggèrent pas que les patients souffrant d'une insuffisance rénale avant le traitement présentent un risque plus élevé de développer une toxicité rénale, mais ils peuvent avoir plus de difficultés à récupérer de ces toxicités et présenter un risque plus important d'évolution vers une insuffisance rénale terminale. Les EI immuno-médiés rénaux peuvent survenir de manière isolée mais, le plus souvent, ils sont précédés d'un EI immuno-médié extrarénal.

**Question 2 :** Quel est votre degré de confiance actuel dans le fait de conseiller et d'informer les patients sur les EI immuno-médiés qui pourraient affecter leurs reins ? (Sélectionnez un classement allant de 1 [Pas confiant(e)] à 5 [Très confiant(e)])

**Choix de réponses :**

- 1 - Pas confiant(e)
- 2 - Légèrement confiant(e)
- 3 - Modérément confiant(e)
- 4 - Assez confiant(e)
- 5 - Très confiant(e)

**Présentation des toxicités rénales et recommandations pour les patients**

Un large spectre de toxicités rénales liées aux ICI a été répertorié. Cependant, la plus courante est la néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA).<sup>[2,3]</sup> Elle a été signalée pour la première fois lors d'une étude menée dans un centre unique au cours de laquelle 6 patients ont été atteints de NTIA confirmée par biopsie pendant leur traitement par ipilimumab, nivolumab ou pembrolizumab.<sup>[5]</sup> Dans une étude réalisée au sein de plusieurs établissements, 12 des 13 cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ont été attribués à la NTIA lors de l'évaluation pathologique.<sup>[6]</sup> Des résultats similaires ont été observés lors d'une autre étude réalisée au sein d'un centre unique, dans laquelle 14 des 16 cas d'IRA se sont révélés être une NTIA.<sup>[2]</sup> Dans plusieurs de ces cas de NTIA, les patients étaient également traités par d'autres médicaments associés à la NTIA, tels que des inhibiteurs de la pompe à protons ou des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Dans certains cas, l'IRA était associée à des glomérulopathies, y compris une glomérulonéphrite pauci-immune (n = 3), une néphropathie à IgA (n = 2), une glomérulonéphrite extra-membraneuse (n = 1), une glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 (n = 1), une glomérulonéphrite segmentaire et focale (n = 1) et une amylose amyloïde A (n = 1).<sup>[2]</sup> Le délai médian d'apparition indiqué pour les EI immuno-médiés rénaux après l'instauration du traitement par ICI était d'environ 6 à 12 semaines pour l'ipilimumab et de 3 à 12 mois pour les inhibiteurs de PD-1, même si ces événements peuvent se produire à tout moment après l'instauration de l'immunothérapie (intervalle : 3 semaines à 8 mois).<sup>[3,7]</sup>

Les EI immuno-médiés rénaux peuvent apparaître de manière isolée mais, le plus souvent, ils sont précédés d'un EI immuno-médié extrarénal.<sup>[5,6]</sup> Le risque d'EI immuno-médié rénal ne semble pas plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) préexistante, probablement parce que ces événements indésirables sont immuno-médiés et que le traitement par ICI n'est pas considéré comme directement néphrotoxique.<sup>[1]</sup> En outre, ces médicaments ne sont pas éliminés par les reins, c'est pourquoi une IRC préexistante n'a pas d'effet sur la demi-vie de ces agents.<sup>[8]</sup> Comme dans le cas de la plupart des autres EI immuno-médiés, le risque d'EI immuno-médié rénal est plus élevé en cas de traitement combiné par ICI par rapport à une monothérapie (4,9 % contre 2,0 %, respectivement).<sup>[3]</sup> Une toxicité rénale de grade élevé semble rare. Une analyse combinée menée sur 3 695 patients traités par ICI a révélé une toxicité de grade 3 ou 4 chez < 1,0 % des patients.<sup>[6]</sup> Même si les événements de grade élevé semblent rares et qu'un nombre très faible de décès a été rapporté, il est important d'identifier rapidement les EI immuno-médiés rénaux pour garantir une intervention appropriée et prévenir une lésion rénale définitive.

Avant qu'un patient ne débute une immunothérapie, les prestataires de soins de santé (PS) peuvent prendre plusieurs mesures importantes pour réduire le risque d'EI immuno-médiés et s'assurer de la détection précoce de tout EI immuno-médié, notamment la tenue à jour d'un dossier médical complet, cohérent et actualisé ; l'obtention des antécédents médicaux complets du patient, la réalisation d'un examen clinique avant d'instaurer un traitement par ICI et la dispense d'informations aux patients et à leurs familles à propos des EI immuno-médiés (Tableau 1).<sup>[3,9]</sup> Dans le cas d'une évocation spécifique des EI immuno-médiés rénaux, la liste des médicaments du patient doit être évaluée attentivement pour rechercher les médicaments potentiellement néphrotoxiques et, lorsque cela est possible, suspendre leur administration. Lorsque vous parlez des EI immuno-médiés avec les patients, ceux-ci, tout comme leur famille, doivent avoir conscience d'être des partenaires essentiels pour les soins, y compris le diagnostic des EI immuno-médiés en temps opportun. Ils doivent savoir qu'ils ne doivent jamais hésiter à communiquer ouvertement avec le cabinet d'oncologie en cas de questions ou s'ils pensent subir un EI immuno-médié. Certains patients peuvent avoir peur de signaler des EI immuno-médiés parce qu'ils craignent de devoir arrêter leur traitement, ce qui peut être particulièrement pertinent pour les lignes de traitement ultérieures lorsque les traitements sont épuisés ou limités. Il peut être rassurant d'expliquer que, dans de nombreux cas, les patients peuvent stopper le traitement sans compromettre leurs résultats.

**Tableau 1. Les étapes importantes avant l'instauration d'un traitement par ICI pour réduire le risque d'EI immuno-médiés rénaux et d'autres EI immuno-médiés<sup>[3,9]</sup>**

<p><b>Dossier médical</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mener un examen approfondi des antécédents médicaux, sociaux et familiaux du patient et consigner toute information pertinente dans le dossier médical du patient             <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Prêter attention en particulier à :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Maladies/symptômes : maladies auto-immunes, comorbidités, antécédents de maladies infectieuses, troubles du sommeil, signes et symptômes préexistants d'insuffisance rénale (p. ex. fatigue, nausée, dysgueusie, faiblesse généralisée)</li> <li>▶ Traitement/utilisation d'un complément alimentaire : traitements prescrits, médicaments VL, vitamines, minéraux, compléments à base de plantes</li> <li>▶ Facteurs liés au mode de vie : antécédents de tabagisme, consommation d'alcool, consommation illégale de drogue</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Diagnostic du patient</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectuer un diagnostic complet avant le traitement, conformément aux directives sur le cancer (p. ex. NCCN, ASCO®, SITC, ESMO), y compris un dosage de la créatinine avec une estimation du taux de filtration glomérulaire et de la protéinurie</li> </ul>
<p><b>Information du patient</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Donnez aux patients une carte de portefeuille qui répertorie leurs ICI, les EI immuno-médiés potentiels et les coordonnées de l'équipe d'oncologie             <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Vous pouvez leur suggérer de conserver une photo de leur carte de portefeuille sur leur téléphone</li> </ul> </li> <li>• Donnez des conseils aux patients à propos des EI immuno-médiés, en vous assurant qu'ils comprennent les éléments suivants :             <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Les EI immuno-médiés peuvent affecter n'importe quel organe ou tissu, y compris les reins</li> <li>□ Les EI immuno-médiés peuvent survenir à tout moment au cours du traitement et un an ou plus après son interruption. C'est pourquoi il faut rester vigilant même après l'arrêt du traitement</li> <li>□ La sévérité des EI immuno-médiés s'étend d'effets asymptomatiques à potentiellement mortels, et même des signes ou des symptômes qui ne semblent pas problématiques (p. ex. maux de tête, douleurs musculaires) peuvent être importants et ne doivent pas être négligés</li> <li>□ Les patients doivent signaler immédiatement :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ballonnement abdominal, changement du schéma intestinal, perte de poids ou autres symptômes GI</li> <li>▶ Faiblesse ou douleurs musculaires, douleurs articulaires ou autres symptômes neuromusculaires</li> <li>▶ Céphalées, fièvre, changements de la vision, douleurs oculaires, fatigue sévère, changements d'humeur ou autres symptômes oculaires ou neurologiques</li> <li>▶ Essoufflement, toux, douleur thoracique ou autres symptômes respiratoires ou cardiovasculaires</li> <li>▶ Éruption cutanée ou autres changements de la peau</li> </ul> </li> <li>□ Des antécédents de maladies auto-immunes et de comorbidités exigent une hypervigilance pour les EI immuno-médiés</li> <li>□ Les hospitalisations, les traitements prescrits par d'autres médecins ainsi que les changements de traitements ou de compléments alimentaires doivent toujours être signalés au service d'oncologie dès que possible</li> <li>□ Un accord préalable doit être obtenu auprès du service d'oncologie avant toute immunisation ou vaccination</li> </ul> </li> </ul>

ASCO® = American Society of Clinical Oncology (société américaine d'oncologie clinique) ; ESMO = European Society for Medical Oncology (société européenne d'oncologie médicale) ; GI = gastro-intestinal ; NCCN = National Comprehensive Cancer Network (réseau national américain de lutte contre le cancer) ; VL = en vente libre ; SITC = (société pour l'immunothérapie du cancer).

**Cas 1 (suite)**

Les examens de Martin avant l'instauration du traitement ne suscitent aucune inquiétude et indiquent une fonction rénale normale, avec un taux de créatinine de 0,9 mg/dl. Il est autorisé à recevoir le traitement et tolère bien les 2 premiers cycles. Lorsqu'il se présente pour son cycle 3, son oncologue remarque que son taux de créatinine a augmenté à 1,3 mg/dl.

**Question 3 :** Quel est le grade de l'IRA de Martin ?

**Choix de réponses :**

- Nul, son taux de créatinine est normal
- IRA de grade 1
- IRA de grade 2
- IRA de grade 3

**Réponse correcte :** IRA de grade 1. Même si le taux de créatinine de Martin est proche de la limite supérieure de la normale (1,2 mg/dl), son taux de créatinine sérique a augmenté de  $\geq 0,3$  mg/dl par rapport à sa valeur de référence, ce qui indique une IRA de grade 1.

**Définir le grade de l'IRA**

Des taux de créatinine sérique élevés et en augmentation peuvent tous deux indiquer la présence d'un EI immuno-médié rénal (Tableau 2).<sup>[3,9]</sup> Les cliniciens devraient toutefois garder à l'esprit qu'une lésion rénale importante peut même se produire avant une augmentation significative du taux de créatinine sérique par rapport à la valeur de référence pour le patient et qu'une augmentation  $< 1,5$  fois la limite supérieure de la normale peut malgré tout être importante.<sup>[1,9]</sup> En outre, un taux de créatinine dans l'intervalle normal (0,6 à 1,2 mg/dl) ne permet pas forcément d'éliminer la possibilité d'une toxicité rénale. Par exemple, un patient avec une faible masse musculaire qui présente un taux de créatinine de référence faible de 0,6 mg/dl et dont le taux de créatinine a doublé jusqu'à la valeur de 1,2 mg/dl peut être répertorié parmi les taux de créatinine normaux alors qu'il remplit les critères d'une IRA de grade 1 ou 2.<sup>[1]</sup> C'est pourquoi les cliniciens devraient s'assurer que les taux de créatinine des patients soient mesurés au début de chaque cycle et prendre soin de comparer ces taux avec ceux des cycles antérieurs et avec la valeur de référence.

**Tableau 2. Définir le grade de l'IRA<sup>[3,9]</sup>**

Grade/sévérité	Constats
Grade 1 (légère)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du taux de créatinine de <math>\geq 0,3</math> mg/dl</li> <li>• Le taux de créatinine est 1,5 à 2 fois supérieur à la valeur de référence</li> </ul>
Grade 2 (modérée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le taux de créatinine est 2 à 3 fois supérieur à la valeur de référence</li> </ul>
Grade 3 (sévère)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le taux de créatinine est <math>&gt; 3</math> fois la valeur de référence</li> <li>• Taux de créatinine <math>&gt; 4,0</math> mg/dl</li> </ul>
Grade 4 (potentiellement mortelle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le taux de créatinine est <math>&gt; 6</math> fois la valeur de référence</li> </ul>

**Cas 1 (suite)**

Martin ne signale aucun symptôme sauf une ingestion réduite par voie orale due à une infection des voies respiratoires supérieures. Sa tension artérielle est de 110/72 mm Hg, son pouls est de 100 battements par minute et son examen clinique ne présente pas de particularité. Son hydrochlorothiazide et son immunothérapie sont maintenues et on lui administre 500 ml de solution saline normale. Lorsqu'il revient 2 jours plus tard, sa tension artérielle est de 124/80 mm Hg et les analyses biologiques indiquent un taux de créatinine de 1,0 mg/dl, proche de la valeur de référence. L'immunothérapie reprend.

Un mois plus tard, Martin subit un nouvelle tomodensitométrie de stadification qui montre une réponse quasi-complète des nodules pulmonaires. Il poursuit l'immunothérapie. Pourtant, lorsqu'il se présente pour son cycle 10 d'immunothérapie, les analyses biologiques montrent que son taux de créatinine a augmenté à 2,0 mg/dl. Un examen de ses résultats d'analyse au cours de plusieurs cycles antérieurs montre que son taux de créatinine a augmenté d'environ 0,3 mg/dl à chaque cycle. L'immunothérapie est suspendue et il reçoit 1 l de solution saline normale. De nouvelles analyses biologiques 2 jours plus tard ne montrent aucun changement de son taux de créatinine.

**Question 4 :** Outre la suspension de l'immunothérapie, quelle mesure prenez-vous ensuite pour prendre en charge l'IRA de grade 2 de Martin ?

**Choix de réponses :**

- Surveiller la créatinine et les protéines urinaires tous les 3 à 7 jours
- Instaurer un traitement par prednisone à 1-2 mg/kg par jour
- Adresser Martin à un néphrologue pour une biopsie rénale éventuelle
- Instaurer un traitement par un agent immunomodulateur tel que l'infliximab

**Réponse correcte :** Adresser Martin à un néphrologue pour une biopsie rénale éventuelle. Même si les taux de créatinine et de protéines urinaires doivent être surveillés, il est important d'adresser Martin à un néphrologue pour une biopsie rénale éventuelle, car il est traité par plusieurs agents qui peuvent affecter sa fonction rénale. Pour cette raison, il est difficile de déterminer si l'immunothérapie ou un autre médicament est à l'origine de l'IRA, ce qu'une consultation auprès d'un néphrologue permettra d'établir. Un traitement par stéroïdes doit être instauré seulement après l'élimination d'autres causes, en commençant par une dose de 0,5 mg/kg à 1,0 mg/kg et en augmentant la dose de 1 mg/kg à 2,0 mg/kg si l'IRA de grade 2 persiste pendant > 1 semaine. Il est envisageable d'ajouter d'autres agents immunomodulateurs tels que le mycophénolate mofétil (MMF) ou l'infliximab si l'IRA due à la NTIA reste réfractaire au traitement par stéroïdes, mais ces décisions thérapeutiques seront prises de manière plus efficace en concertation avec un néphrologue.

#### **Rôle de la biopsie rénale et prise en charge générale de l'IRA de grades 1 et 2**

Chez les patients atteints d'IRA, la prise en charge réussie repose sur la détermination de la cause sous-jacente de la complication rénale. Les cliniciens doivent effectuer un examen complet des traitements, y compris l'utilisation de tout complément, et envisager de limiter ou de suspendre tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques (p. ex. AINS, hydrochlorothiazide), ce qui pourra être réalisé plus efficacement en concertation avec un néphrologue, en particulier dans le cas de patients présentant de multiples comorbidités et recevant plusieurs traitements. Les directives du NCCN et de l'ASCO® recommandent une consultation auprès d'un néphrologue pour tout patient qui se présente avec une IRA ≥ grade 2.<sup>[3,9]</sup> Un néphrologue expérimenté en immunothérapie peut déterminer si une biopsie rénale est nécessaire, ce qui peut être particulièrement utile pour établir le diagnostic chez des patients présentant de multiples étiologies potentielles de leurs EI rénaux.<sup>[1]</sup>

La biopsie rénale percutanée est considérée comme un outil précieux pour évaluer l'IRA et d'autres affections rénales. Il s'agit généralement d'une intervention sûre.<sup>[10]</sup> La complication la plus fréquente est l'apparition de saignements qui sont mineurs dans la plupart des cas.<sup>[10]</sup> Dans une étude systématique et une méta-analyse portant sur 34 études et 9474 biopsies sur rein natif effectuées à l'aide d'un appareil de biopsie automatique utilisant un guidage en temps réel par ultrasons, le taux d'hématurie macroscopique était de 3,5 % et le taux de saignements majeurs nécessitant une transfusion d'érythrocytes était de 0,9 %.<sup>[11]</sup> Le risque de transfusion d'érythrocytes était plus élevé avec l'utilisation d'une aiguille de calibre 14 plutôt qu'une aiguille plus petite (2,1 % contre 0,5 % ;  $P = 0,009$ ), chez les patients présentant un taux moyen de créatinine sérique ≥ 2,0 mg/dl (2,1 % contre 0,4 % ;  $P = 0,02$ ), chez les femmes (1,9 % contre 0,6 % ;  $P = 0,03$ ) et chez les personnes subissant une biopsie en raison d'une IRA (1,1 % contre 0,04 % ;  $P < 0,001$ ). Des taux plus élevés de transfusion ont également été observés chez les patients âgés de 40 ans ou plus et chez les personnes ayant une tension artérielle systolique ≥ 130 mm Hg, même si ces résultats ne sont pas significatifs d'un point de vue statistique.<sup>[11]</sup> Bien que ces données ne soient pas spécifiques d'une population de patients atteints de cancer, 2 de ces facteurs de risque au moins s'appliqueront à la majorité des patients chez lesquels on soupçonne des EI immuno-médiés rénaux : une biopsie pour l'IRA

et une augmentation de la créatinine sérique  $\geq 2,0$  mg/dl. Pour cette raison, le risque de saignement est probablement plus élevé chez les patients atteints de cancer et les risques et bénéfices d'une biopsie rénale doivent être soigneusement évalués. Chez les patients présentant une créatinine sérique élevée, l'utilisation de desmopressine peut contrebalancer la coagulation dysfonctionnelle des plaquettes urémiques. Enfin, une biopsie rénale peut être contre-indiquée chez certains patients, tels que ceux qui possèdent un seul rein fonctionnel, ceux qui sont atteints d'obésité morbide et les patients sous anticoagulant ou agent antiplaquettaire dont le traitement ne peut pas être suspendu.<sup>[1]</sup>

Chez les patients dont le taux de créatinine sérique augmente rapidement, une intervention rapide est impérative pour éviter toute lésion rénale irréversible. Par conséquent, si une biopsie ne peut être effectuée ou réalisée rapidement dans le cas d'une IRA évolutive (p. ex. car la prise d'anticoagulant ne peut pas être retardée de 7 à 10 jours pour éviter les risques de saignements), un traitement empirique par prednisone peut être envisagé.<sup>[1]</sup>

Chez les patients souffrant d'IRA de grade 2, de la prednisone à 0,5 mg/kg-1,0 mg/kg par jour est recommandée, dans l'idéal après l'élimination des autres causes possibles. Si l'IRA de grade 2 persiste  $> 7$  jours, un traitement par prednisone/méthylprednisolone à 1 mg/kg par jour doit être instauré. Le traitement par stéroïdes doit être poursuivi jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent à  $\leq$  grade 1, puis diminué progressivement sur 4 à 6 semaines. L'immunothérapie doit être suspendue pendant cette période, et la créatinine et les protéines urinaires doivent être évaluées tous les 3 à 7 jours.<sup>[3]</sup> Chez les patients atteints d'une IRA de grade 1, les cliniciens peuvent envisager la suspension de l'immunothérapie pendant qu'ils recherchent des étiologies alternatives. Ils doivent également continuer à surveiller la créatinine et les protéines urinaires tous les 3 à 7 jours pour s'assurer d'identifier précocement toute tendance à la hausse.<sup>[3]</sup> Même une augmentation qui conduit à un taux de créatinine  $< 1,5$  fois la limite supérieure de la normale peut être significative.<sup>[9]</sup>

### Cas 1 (suite)

Lors du rendez-vous de Martin chez le néphrologue, une analyse d'urine et un examen des sédiments urinaires ne révèlent rien. Une biopsie rénale est effectuée ensuite. Elle met en évidence une NTIA. L'utilisation des stéroïdes est envisagée pour traiter la NTIA liée à l'immunothérapie de Martin. La fille de Martin, qui l'a accompagné pour son rendez-vous d'oncologie et qui sera bientôt docteur en pharmacie, demande si les stéroïdes pourraient avoir des conséquences sur l'efficacité de son immunothérapie puisqu'il s'agit d'immunosuppresseurs.

**Question 5 :** D'après les données disponibles actuellement, de quelle manière les corticostéroïdes concomitants pourraient-ils avoir un impact à ce moment sur l'efficacité du traitement de Martin par ICI ?

#### Choix de réponses :

- Ils vont significativement réduire la réponse tumorale, mais n'affecteront pas à la survie
- Ils vont significativement réduire la réponse tumorale et la survie
- Ils vont légèrement augmenter la réponse tumorale
- Les données ne sont pas concluantes

**Réponse correcte :** Les données ne sont pas concluantes. Les données concernant l'impact des corticostéroïdes sur l'efficacité des ICI ne sont pas concluantes. Aucune étude prospective n'a examiné cette relation et les données disponibles suggèrent que le calendrier d'administration des corticostéroïdes pourrait être important. Des analyses rétrospectives et des examens systématiques n'ont montré essentiellement aucune association entre les bénéfices résultant du traitement par ICI et l'utilisation du traitement immunosuppresseur (IST, immunosuppressive therapy) pour la prise en charge des EI immuno-médiés plus tard au cours du traitement. Cependant, certaines études rétrospectives suggèrent que l'utilisation des corticostéroïdes juste avant ou peu après la prise de la première dose du traitement par ICI pourrait avoir des conséquences négatives sur l'évolution de la maladie chez le patient.

### **Les conséquences des corticostéroïdes et des antibiotiques sur la réponse aux ICI**

Chez les patients présentant un EI immuno-médié, les corticostéroïdes sont utilisés pour contrer l'activation des lymphocytes provoquée par l'ICI, ce qui fait craindre que l'utilisation des corticostéroïdes ne compromette l'efficacité de l'immunothérapie. Des preuves limitées indiquent que la période d'utilisation des corticostéroïdes par rapport à l'instauration du traitement par ICI pourrait jouer un rôle.<sup>[12]</sup> Certaines études suggèrent que l'utilisation des corticostéroïdes juste avant ou peu après l'administration de la première dose d'ICI pourrait inhiber la réponse à l'immunothérapie, tandis que d'autres études suggèrent qu'une utilisation plus tardive des corticostéroïdes dans le cycle de traitement, généralement pour prendre en charge des EI immuno-médiés, ne semble pas affecter la réponse (Tableau 3).<sup>[17-22]</sup> Les conclusions de ces études sur l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'ICI sont limitées par le manque d'informations concernant les types et les doses de corticostéroïdes utilisés. En outre, les patients de ces études étaient atteints de CBNPC ou de mélanome. Par conséquent, les résultats pourraient ne pas être généralisables à tous les types de cancer ou même à tous les ICI utilisés pour un type particulier de cancer. Quoi qu'il en soit, en l'absence de nouvelles données, il peut être prudent d'éviter l'utilisation des corticostéroïdes lors de l'instauration de l'inhibition par les agents anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

**Tableau 3. Études rétrospectives examinant la relation entre l'utilisation des corticostéroïdes et l'efficacité des ICI<sup>[12-17]</sup>**

Étude (données)	Cancer	ICI	Calendrier d'introduction de l'IST par rapport à l'instauration du traitement par ICI	Conclusions
Arbour 2018 (vie réelle)	CBNPC	PD-1/PD-L1	IST à l'entrée dans l'étude (n = 90) Absence d'IST/IST à faible dose (n = 550)	Détérioration de la SSP (P = 0,03) et de la SG (P < 0,001) avec un IST à l'inclusion par rapport à une dose nulle/faible
Fucà 2019 (vie réelle)	CBNPC	Essentiellement PD-1/PD-L1	IST précoce (n = 35)* Témoins (n = 116)†	Détérioration du TCM (P = 0,006), de la SSP (P = 0,003) et de la SG (P < 0,001) dans la cohorte avec traitement précoce
Horvat 2015 (vie réelle)	Mélanome	Ipilimumab (CTLA-4)	IST pour EI lié à l'immunité (n = 103) Absence d'IST (n = 195)	L'IST n'a pas eu de conséquences sur le TRG ou le TTF
Leighl 2015 (essai clinique)	CBNPC	Pembrolizumab (PD-1)	IST pour EI lié à l'immunité (n = 30)	L'IST n'a pas eu de conséquences sur le TRG, le TCM, la SSP ou la SG
Scott 2018 (vie réelle)	CBNPC	Nivolumab (PD-1)	IST précoce (≤ 30 jours ; n = 25) Absence d'IST (n = 144)	Détérioration de la SG (P = 0,006) et nombre de cycles d'ICI réduit (P = 0,002) dans la cohorte avec traitement précoce par rapport à la cohorte sans IST
Weber 2017 (essai clinique)	Mélanome	Nivolumab (PD-1)	IST pour EI lié à l'immunité (n = 114) Absence d'IST (n = 462)	L'IST n'a pas eu de conséquences sur le TRG

TCM = taux de contrôle de la maladie ; EI lié à l'immunité = événement indésirable lié à l'immunité ; TRG = taux de réponse globale ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression ; TTF = délai jusqu'à l'échec du traitement (time to treatment failure).

\*La cohorte avec exposition précoce à un IST comprenait 19 patients sous IST à l'inclusion et 16 patients ayant débuté un IST dans les 28 jours suivant l'instauration du traitement par ICI (4/16 pour un EI lié à l'immunité).<sup>[12]</sup>

†La cohorte témoin comprenait 48 patients sous traitement par corticostéroïdes > 28 jours après l'instauration d'un traitement par ICI et 68 patients sans traitement par stéroïdes.<sup>[12]</sup>

Il existe également des preuves indiquant que des doses plus élevées de glucocorticoïdes pourraient avoir un impact négatif sur la SG et sur le TTF chez les patients souffrant d'EI immuno-médiés.<sup>[118]</sup> Dans une étude menée sur 98 patients atteints de mélanome ayant développé une hypophysite induite par l'ipilimumab, les individus ayant reçu des doses inférieures de glucocorticoïdes présentaient une SG et un TTF significativement plus longs que les patients ayant reçu des doses plus élevées de glucocorticoïdes (RR 0,24).<sup>[18]</sup> Alors que la SG et le TTF médians n'avaient pas été atteints dans le groupe à dose plus faible, ils étaient respectivement de 23,3 et 14,5 mois dans le groupe à dose plus élevée.<sup>[18]</sup> On ignore si des résultats similaires seraient observés pour d'autres EI immuno-médiés, y compris les toxicités rénales, mais les résultats soulignent l'importance d'utiliser prudemment les stéroïdes et d'évaluer attentivement les bénéfices et les risques chez chaque patient et pour chacun des EI immuno-médiés.

Les antibiotiques constituent une autre classe de médicaments potentiellement préoccupante car ils sont connus pour altérer le microbiome intestinal, qui est impliqué dans les réponses aux immunothérapies.<sup>[19]</sup> Comme avec les corticostéroïdes et le traitement par ICI, il n'existe aucune étude prospective évaluant l'impact des antibiotiques sur l'efficacité de l'ICI ; toutefois, plusieurs études rétrospectives récentes suggèrent que les antibiotiques ont un impact négatif sur les résultats cliniques lorsqu'ils sont administrés peu avant ou au début du cycle de traitement par ICI (Tableau 4).<sup>[19-22]</sup> Certaines preuves suggèrent également que l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques, y compris des traitements plus longs et des cycles d'administration plus nombreux, peut avoir un impact négatif encore plus important sur les résultats cliniques.<sup>[19]</sup> Les études sur l'utilisation concomitante des antibiotiques et des ICI présentent de nombreuses limitations identiques à celles des études sur les corticostéroïdes, y compris une restriction pour certains types de cancer et de traitements par ICI. On ignore également si certaines classes d'antibiotiques peuvent avoir un impact plus important sur les résultats cliniques que les autres.

Les patients doivent être informés des bénéfices et des risques du traitement par corticostéroïdes et antibiotiques. Cependant, la plupart peuvent être rassurés sur le fait que l'utilisation de ces agents pour traiter leur EI immuno-médié ne compromettra probablement pas leur réponse au traitement par ICI. En outre, un traitement par antibiotiques peut être nécessaire pour traiter des infections graves et potentiellement mortelles et celui-ci ne devrait jamais être interrompu en cas de préoccupation concernant une efficacité réduite des ICI. Toutefois, des recherches approfondies sont nécessaires pour déterminer plus précisément les risques associés aux corticostéroïdes, aux antibiotiques et à d'autres agents susceptibles d'affecter le système immunitaire et pour établir dans quelle mesure les résultats peuvent être améliorés pour les patients qui ont besoin de ces agents.

**Tableau 4. Études rétrospectives examinant la relation entre l'utilisation des antibiotiques et l'efficacité des ICI<sup>(19-22)</sup>**

Étude	Cancer	ICI et ATB	Délai d'administration de l'ATB par rapport à l'instauration de l'ICI et cohortes de patients	Conclusions et constatations
Pinato 2019	CBNPC, mélanome et autres types d'histologie	Principalement anti-PD-1/PD-L1  Pénicillines	ATB ≤ 30 jours avant l'ICI vs ATB en concomitance avec l'ICI pendant ≤ 7 jours  CBNPC (n = 119) Mélanome (n = 38) Autres types d'histologie (n = 39)  Total traités par ATB avant l'ICI (n = 28) Total traités par ATB concomitant (n = 68)	SG réduite avec l'ATB avant l'ICI mais pas avec l'ATB concomitant  <i>ATB préalable vs sans ATB</i> CBNPC : SG de 2,5 mois vs 26 mois ( $P < 0,001$ ) Mélanome : SG de 3,9 mois vs 14 mois ( $P < 0,001$ ) Autres types d'histologie : SG de 1,1 mois vs 11 mois ( $P < 0,001$ )
Derosa 2018	CBNPC et CCR	Anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie ou en association  Principalement β-lactamines ou quinolones	ATB ≤ 30 jours avant l'instauration de l'ICI  Nombre total de patients (N = 360) Patients CCR traités par ATB (n = 16) Patients CCR naïfs d'ATB (n = 105) Patients CBNPC traités par ATB (n = 48) Patients CBNPC naïfs d'ATB (n = 191)	SG réduite avec l'ATB vs sans ATB  CBNPC : SG de 7,9 mois vs 24,6 mois (RR : 4,4 ; IC à 95 % : 2,6 à 7,7 ; $P < 0,01$ )  CCR : SG de 17,3 mois vs 30,6 mois (RR : 3,5 ; IC à 95 % : 1,1 à 10,8 ; $P < 0,03$ )
Huemer 2018	CBNPC	Anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab ou pembrolizumab)  Principalement pénicillines, fluoroquinolones et carbapénèmes	ATB ≤ 1 mois avant l'instauration de l'ICI ou 1 mois après l'instauration de l'ATB  Patients CBNPC totaux (N = 30) Patients traités par ATB (n = 11)	SG réduite avec l'ATB vs sans ATB  SG de 7,5 mois dans le groupe ATB vs 15,1 dans le groupe sans ATB (RR : 0,31 ; IC à 95 % : 0,02 à 0,78 ; $P = 0,026$ )
Tinsley 2018	CBNPC, CCR, mélanome	ICI non communiqué  Principalement β-lactamines et macrolides	ATB ≤ 2 semaines avant l'instauration de l'ICI ou 6 semaines après l'instauration de l'ICI  Nombre total de patients (N = 303) Mélanome (n = 201) CBNPC (n = 56) CCR (n = 46) Patients traités par ATB pour tous les types de tumeurs (N = 94)	L'utilisation d'ATB est un facteur prédictif indépendant de SSP et de SG plus courtes  L'utilisation cumulée d'ATB (utilisation > 10 jours, schémas concomitants multiples ou successifs) est associée à une SSP et une SG encore plus mauvaises, quels que soient les facteurs cliniques  Traités par ATB vs sans ATB SSP de 97 jours vs 178 jours ( $P = 0,049$ ) SG de 317 jours vs 651 jours ( $P = 0,001$ )  Utilisation cumulée d'ATB SSP de 87 jours (IC à 95 % : 83 à 122 ; $P = 0,0093$ ) SG de 193 jours (IC à 95 % : 96 à 355 ; $P = 0,00021$ )

ATB = antibiotique.

**Cas 1 (suite)**

Martin est traité par 100 mg de prednisone par jour et son taux de créatinine baisse à 1,2 mg/dl en 7 jours. Après cela, la concentration de stéroïdes est diminuée progressivement sur 1 mois. Pendant cette période, son taux de créatinine reste stable. Même si ses examens d'imagerie indiquent toujours une bonne réponse, Martin craint que son cancer ne soit pas traité activement et demande s'il peut reprendre l'association nivolumab-ipilimumab.

**Question 6 :** D'après les directives actuelles et les antécédents de Martin concernant son taux de créatinine, recommanderiez-vous la reprise de l'immunothérapie à ce moment ?

**Choix de réponses :**

- Seulement si son taux de créatinine retrouve sa valeur de référence de 0,9 mg/dl
- Oui, son taux de créatinine est normal et < 1,5 fois sa valeur de référence
- Oui, mais seulement en utilisant du nivolumab en monothérapie
- Non, le risque d'une récurrence de toxicité rénale est trop élevé car il s'agit de son deuxième événement rénal

**Réponse correcte :** Oui, son taux de créatinine est normal et < 1,5 fois sa valeur de référence. Les patients atteints d'EI immuno-médiés rénaux de grade 1 ou 2 peuvent reprendre l'immunothérapie lorsque l'IRA revient à  $\leq$  grade 1, en particulier s'ils présentent une normalisation rapide de leur taux de créatinine. L'arrêt définitif est généralement recommandé pour les patients atteints d'IRA sévère (grade 3 ou 4). Cependant, même dans ce cas, certains patients atteints d'EI immuno-médiés peuvent poursuivre leur traitement par ICI, en particulier s'ils ont épuisé les autres options thérapeutiques. Chez ces patients ayant subi des événements rénaux antérieurs sévères, lorsqu'un traitement combiné par ICI est utilisé, l'agent le plus toxique est parfois interrompu pour limiter les risques d'EI immuno-médiés récurrents.

**Reprise du traitement par ICI**

Les directives du NCCN suggèrent que le traitement par ICI peut être repris après la résolution de la toxicité rénale de grade 1 ou 2 à  $\leq$  grade 1, en envisageant de reprendre le traitement par ICI avec des stéroïdes concomitants si la créatinine est stable.<sup>[3]</sup> Elles suggèrent également de recommander une interruption définitive dans le cas d'une protéinurie sévère (grade 3 ou 4). Cependant, dans cette situation, certains patients peuvent poursuivre le traitement par ICI si aucune autre option thérapeutique n'est possible. La décision de reprendre le traitement par ICI dépend du fait que celui-ci soit utilisé comme traitement adjuvant ou palliatif. Le seuil incitant à interrompre le traitement est généralement plus bas si les ICI sont utilisés comme traitement adjuvant.<sup>[1]</sup>

Les données prospectives provenant d'essais cliniques sur l'innocuité de la reprise du traitement par ICI après un EI immuno-médié grave sont limitées, car les protocoles d'essais exigent souvent l'arrêt définitif du traitement par ICI après ce type d'événement.<sup>[23]</sup> Le nombre d'EI immuno-médiés sévères attribués aux agents anti-CTLA-4 étant plus élevé que celui attribué aux agents anti-PD-1 et anti-PD-L1, l'arrêt définitif de la composante anti-CTLA-4 des schémas thérapeutiques combinés avec ICI est souvent recommandé dans le cas d'EI immuno-médiés sévères, et parfois d'EI immuno-médiés modérés.<sup>[3]</sup> Une étude rétrospective examinant cette approche suggère que le traitement par anti-PD-1 peut être repris de façon sûre chez de nombreux patients après qu'un traitement combiné a abouti à un EI immuno-médié sévère nécessitant une immunosuppression. Ces patients présentent cependant un risque accru d'un nouvel EI immuno-médié ou d'une récurrence d'un EI immuno-médié antérieur.<sup>[24]</sup> Les patients ayant subi un EI immuno-médié initial précocement (< 3 mois) au cours du traitement présentaient une probabilité plus élevée de développer un EI immuno-médié nouveau ou récurrent lors de la reprise du traitement que ceux qui avaient développé un EI immuno-médié plus tard ( $\geq$  3 mois) au cours du traitement (67 % contre 20 %, respectivement ;  $P = 0,0079$ ). Aucun des patients ayant repris le traitement n'a subi d'EI immuno-médié rénal. Par conséquent, le degré de risque dans cette population par rapport aux risques observés chez les patients présentant d'autres EI immuno-médiés graves reste incertain. Les cas cliniques ont abouti à des résultats variés après la reprise du traitement par ICI. Dans une série de cas, 2 patients ayant repris un traitement par ICI après l'amélioration de leur IRA consécutive à un traitement par stéroïdes n'ont pas développé de nouvelle IRA.<sup>[6]</sup> À l'inverse, dans une étude de cas, un patient ayant repris le traitement par un inhibiteur de PD-1 après une récupération initiale de sa fonction rénale sans utilisation de stéroïdes a développé une IRA récurrente sévère 2 mois plus tard.<sup>[5]</sup>

Plusieurs facteurs qui pourraient induire chez les patients souffrant d'EI immuno-médiés rénaux une augmentation du risque d'insuffisance rénale définitive lors de la reprise du traitement ont été identifiés, y compris une normalisation nulle ou lente (> 30 jours) des taux de créatinine et la présence d'une insuffisance rénale avancée avant le traitement.<sup>[1]</sup> Par la suite, lorsque la reprise d'un traitement par un ICI, quel qu'il soit, est envisagée, les bénéfices et les risques doivent être soigneusement évalués pour chaque patient. Il faut notamment prendre en considération les autres options thérapeutiques disponibles, la présence éventuelle d'une maladie auto-immune ou rénale sous-jacente qui puisse rendre la reprise du traitement particulièrement risquée, le nombre de cycles de traitement que le patient a reçus et la réponse antérieure. Les données actuelles suggèrent que les patients qui présentent une bonne réponse initiale au traitement pourraient ne pas avoir besoin de reprendre ce traitement, car leurs réponses semblent durables.<sup>[25]</sup>

Lorsque la reprise du traitement est maintenue après un EI immuno-médié rénal, celle-ci doit être entreprise en collaboration avec un néphrologue qui connaît bien les EI immuno-médiés rénaux et leur prise en charge.<sup>[1]</sup> Le patient doit également comprendre que le risque de récurrence de toxicité rénale ou d'apparition d'un autre EI immuno-médié sévère sera probablement plus élevé et qu'une surveillance clinique attentive ainsi qu'une hypervigilance pour les signes ou les symptômes inhabituels sera nécessaire. Même si la toxicité rénale est généralement identifiée grâce à une analyse biologique, des symptômes non spécifiques tels que de la fatigue, des nausées, une dysgueusie et une faiblesse généralisée ont été associés à l'IRA. Avant la reprise du traitement, l'oncologue et le néphrologue doivent également établir une nouvelle valeur de référence du taux de créatinine. Après la reprise du traitement, ils doivent surveiller chaque semaine les taux de créatinine et de protéines urinaires pendant les premiers mois pour s'assurer d'identifier précocement une augmentation par rapport à cette nouvelle valeur de référence. Toute augmentation  $\geq 1,5$  fois la nouvelle valeur de référence exige une intervention rapide, notamment la suspension du traitement par ICI et la reprise des stéroïdes pour réduire le risque de lésion rénale définitive.<sup>[1]</sup>

### Cas 1 - Conclusion

Martin reprend le traitement par nivolumab-ipilimumab et ne souffre d'aucune nouvelle toxicité rénale. Son inhibiteur de la pompe à protons est également interrompu pendant cette période. Il continue à être surveillé attentivement.

### Cas 2 : antécédents du patient et visite

Romana est une femme de 55 ans avec des antécédents d'hypertension et de polykystose rénale autosomique dominante nécessitant une hémodialyse. Elle reçoit une greffe de rein d'un donneur vivant sans lien de parenté de la part de la femme de son cousin et ne subit aucune complication postopératoire. Son taux de créatinine le plus bas s'établit à 1,4 mg/dl. Son schéma thérapeutique d'entretien pour l'immunosuppression comprend 5 mg d'amlodipine par jour, 5 mg de prednisone par jour, 750 mg de MMF deux fois par jour et 3 mg de tacrolimus deux fois par jour.

Cinq ans après sa transplantation, Romana développe une hématurie macroscopique qui apparaît brusquement, pour laquelle elle est adressée en urologie. Elle subit une cystoscopie. Un examen intravésical révèle une masse pédiculée de 3 cm au-dessus du trigone vésical qui s'étend dans le muscle. Elle subit une cystectomie avec formation d'une néo-vessie grâce à une dérivation de type conduit iléal. Ses ganglions lymphatiques révèlent une maladie métastatique et une TDM montre 5 implants pelviens qui pourraient également contenir des métastases. Son taux de créatinine est de 2,0 mg/dl, ce qui correspond à la même valeur que celle d'il y a 2 ans. Romana est orientée en oncologie où ses options thérapeutiques sont envisagées.

**Question 7 :** Avant d'instaurer le traitement anticancéreux, est-il nécessaire de suspendre l'ensemble des traitements immunosuppresseurs de Romana ?

**Choix de réponses :**

- Non, elle peut continuer à recevoir l'intégralité de son immunosuppression
- Non, mais il faut arrêter le MMF et sa dose de tacrolimus doit être réduite
- Non, seules l'amlodipine et la prednisone doivent être interrompues
- Oui, l'intégralité de l'immunosuppression doit être interrompue

**Réponse correcte :** Non, mais il faut arrêter le MMF et sa dose de tacrolimus doit être réduite. Chez la plupart des receveurs de transplantation rénale, en particulier ceux qui présentent une fonction rénale efficace, l'immunosuppression est modifiée avant l'instauration d'un traitement anticancéreux. En général, le MMF est interrompu et le tacrolimus est réduit pour parvenir à un équilibre entre les exigences du traitement anticancéreux et la nécessité de préserver l'allogreffe.

**Équilibrer l'immunosuppression et le traitement anticancéreux**

Chez les receveurs de transplantation rénale, il est nécessaire de maintenir l'IST pour éviter un rejet aigu et la perte de l'allogreffe rénale. Le schéma thérapeutique optimal d'entretien pour l'immunosuppression n'a pas été établi et les combinaisons des agents varieront entre les patients. Cependant, les traitements combinés utilisent généralement des agents qui ont des mécanismes d'action différents, dans le but d'optimiser l'efficacité globale du schéma thérapeutique tout en réduisant les risques associés à chaque classe d'agent. Les agents les plus fréquemment utilisés dans ces traitements combinés comprennent les glucocorticoïdes, les antimétabolites (p. ex. azathioprine, MMF, mycophénolate sodique à enrobage entérique), les inhibiteurs de calcineurine (p. ex. cyclosporine A, tacrolimus), les inhibiteurs de mTOR (p. ex. évérolimus, sirolimus) et le bélatcept, un bloqueur sélectif de la costimulation des lymphocytes T.<sup>[26]</sup>

Chez la plupart des patients, on utilise une triple combinaison qui comprend des inhibiteurs de calcineurine, des antimétabolites et des corticostéroïdes. Cependant, dans de rares cas, certains patients reçoivent des agents en monothérapie, tels que la prednisone.<sup>[26]</sup>

Même si un traitement d'entretien à vie est nécessaire pour éviter le rejet de l'allogreffe, l'utilisation de ces agents contribue probablement à l'augmentation du risque de cancer chez les receveurs de transplantation, qui est 2 à 4 fois supérieur à celui des personnes appariées selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique dans la population générale.<sup>[27]</sup> En particulier, les cancers prévalents chez les receveurs de transplantation (p. ex. cutané, syndrome lymphoprolifératif post-transplantation [PTLD, post-transplant lymphoproliferative disease], sarcome de Kaposi [SK], pulmonaire, hépatique, rénal) et/ou d'étiologie virale semblent provoqués ou exacerbés par les agents immunosuppresseurs.<sup>[28]</sup> La simple réduction de l'immunosuppression contrôlait ou éliminait certaines tumeurs chez des receveurs de transplantations hépatiques, ce qui étaye cette hypothèse.<sup>[27,28]</sup> Dans une étude rétrospective réalisée au sein d'un seul établissement sur des patients atteints de SK (N = 12), la réduction ou l'interruption de l'immunosuppression a conduit à une rémission complète chez tous les patients, y compris ceux qui présentaient une atteinte viscérale, sans intervention chirurgicale, chimiothérapie ou radiothérapie.<sup>[29]</sup> Pendant la période de suivi (46 ± 19 mois), 2 patients ont subi une perte du greffon due à un rejet chronique et 1 patient a présenté une récurrence de SK sous traitement par prednisone et azathioprine, mais les autres patients étaient exempts de maladie et présentaient une greffe fonctionnelle avec un taux moyen de créatinine de 1,4 ± 0,5 mg/dl.<sup>[29]</sup>

La diminution ou l'interruption de l'immunosuppression seule ne sera probablement pas suffisante pour traiter le cancer chez la plupart des receveurs de transplantation. Toutefois, une diminution de l'immunosuppression d'entretien est un élément crucial de la prise en charge du cancer chez la majorité des receveurs de transplantation, car cela permet au système immunitaire du patient de participer au contrôle tumoral tout en continuant à empêcher l'échec de l'allogreffe.<sup>[27]</sup> Des protocoles spécifiques pour la modification de l'immunosuppression n'ont pas été bien établis et l'ampleur de la modification dépendra de l'étendue de la maladie du patient, du type de cancer, du schéma thérapeutique d'entretien actuel ainsi que du risque d'échec de la greffe. Les modifications peuvent impliquer l'élimination de certains agents,

la diminution des doses ou la modification de l'ensemble des agents. En raison de la complexité de la décision et de la gravité de l'enjeu pour le patient, des ajustements de l'immunosuppression d'entretien doivent être effectués en étroite collaboration avec un néphrologue spécialiste des transplantations.

### Cas 2 (suite)

Le MMF est interrompu chez Romana et sa dose de tacrolimus est réduite à 2 mg deux fois par jour. Les options thérapeutiques pour le cancer sont discutées et, à cause des préoccupations liées à l'utilisation d'une chimiothérapie à base de platine en raison de son IRC sous-jacente, la décision est prise d'instaurer une immunothérapie par 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Une semaine plus tard, elle signale un débit urinaire réduit par le conduit iléal. Des analyses biologiques révèlent que son taux de créatinine a augmenté à 2,8 mg/dl alors que sa valeur de référence avant le traitement était de 2,0 mg/dl.

**Question 8 :** Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à l'étape ultérieure la plus appropriée ?

#### Choix de réponses :

- Poursuivre le traitement par ICI et surveiller étroitement le taux de créatinine
- Débuter un traitement empirique pour traiter le rejet aigu
- Débuter un traitement empirique pour la NTIA
- Effectuer une échographie rénale pour éliminer la possibilité d'une hydronéphrose et consulter un néphrologue

**Réponse correcte :** Effectuer une échographie rénale pour éliminer la possibilité d'une hydronéphrose et consulter un néphrologue. Romana doit passer une échographie rénale pour éliminer la probabilité d'une hydronéphrose, qui s'observe chez certains patients possédant des conduits iléaux, en raison d'une sténose au niveau de l'anastomose urétéro-iléale. L'obstruction est également prévalente chez les receveurs de transplantation rénale car l'uretère du donneur est réséqué et fixé à la vessie du receveur, ce qui rend possible la formation de cicatrice et de sténose au niveau du site anastomotique. Même si une NTIA peut apparaître en cas de traitement par ICI, le délai écoulé d'une semaine est trop court pour que Romana en ait développé une. Même si un rejet aigu est possible, il n'est pas traité empiriquement.

#### Éliminer la possibilité d'une hydronéphrose : une autre cause d'IRA chez les receveurs de transplantation rénale

La plupart des EI immuno-médiés rénaux surviennent plus tard au cours du traitement, généralement  $\geq 3$  mois après l'instauration du traitement par ICI. C'est pourquoi une toxicité rénale survenant peu après l'instauration du traitement par ICI doit faire soupçonner une étiologie sans lien avec les ICI. L'hydronéphrose est une affection de ce type. Il s'agit d'un gonflement de l'un ou des deux reins consécutif à une accumulation d'urine. Même si l'hydronéphrose peut concerner n'importe quel patient, y compris ceux qui ne sont pas affectés par une insuffisance rénale, il s'agit de la complication urologique la plus fréquente d'une transplantation rénale, qui peut toucher jusqu'à 10,2 % de l'ensemble des receveurs de transplantation.<sup>[30]</sup>

Étant donné que l'hydronéphrose se présente comme un rejet aigu et que tous deux induisent des taux élevés de créatinine, il est important de les distinguer, en particulier parce qu'ils nécessitent des interventions extrêmement différentes. L'outil diagnostique et thérapeutique le plus formel est la mise en place d'un tube de néphrostomie percutané avec néphrostographie par voie antérograde. Toutefois, cette intervention est invasive et associée à des risques importants, y compris des saignements, une infection et, plus rarement, une lésion accidentelle des organes adjacents.<sup>[30,31]</sup> Il est également possible d'effectuer une échographie rénale, qui n'est pas invasive et est facilement réalisable ; elle peut constituer la modalité diagnostique privilégiée lorsqu'on soupçonne une hydronéphrose.<sup>[30]</sup> L'hydronéphrose se traduit généralement par des complications telles qu'une sténose urétérale ou une compression de l'uretère transplanté. On peut soupçonner une sténose urétérale comme cause sous-jacente chez des patients ayant subi une transplantation plusieurs mois ou années auparavant, car il s'agit souvent d'une complication tardive de la transplantation.

**Cas 2 (suite)**

Romana a été adressée à un néphrologue. Une échographie rénale a révélé une hydronéphrose de l'allogreffe rénale et une endoprothèse urétérale a été installée en raison d'un rétrécissement important au niveau de l'anastomose urétéro-iléale. Deux jours plus tard, son taux de créatine a diminué à 2,1 mg/dl. Elle a poursuivi l'immunothérapie et, 3 mois plus tard, une TDM a montré la résolution totale, sauf au niveau d'un implant pelvien. Elle a continué à bien se porter, avec des analyses biologiques de routine montrant un taux de créatinine stable. Cependant, avant le cycle 12, elle a appelé le cabinet d'oncologie pour rapporter une fièvre de faible grade et une sensibilité autour de l'allogreffe rénale. Son taux de créatinine était de 4,2 mg/dl. Une analyse urinaire a montré l'absence de globules blancs et une culture n'a révélé aucune croissance. Une TDM sans agent de contraste n'a pas montré d'hydronéphrose, ni d'infiltration péri-rénale de l'allogreffe rénale. Il y avait un implant pelvien isolé, dont la taille était stable par rapport à un examen d'imagerie antérieur.

**Question 9 :** Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à l'étape ultérieure la plus appropriée ?

**Choix de réponses :**

- Effectuer une biopsie de l'allogreffe rénale
- Instaurer un traitement par stéroïdes pour la NTIA
- Intensifier l'immunosuppression pour éviter un rejet aigu
- Procéder à une dialyse pour éviter un rejet aigu

**Réponse correcte :** Effectuer une biopsie de l'allogreffe rénale. Comme les possibilités d'une hydronéphrose et d'une infection de l'appareil urinaire ont déjà été éliminées, Romana doit subir une biopsie de l'allogreffe rénale pour déterminer si son IRA est consécutive à un rejet aigu ou s'il s'agit d'une complication liée aux ICI telle qu'une NTIA. Alors que la NTIA et le rejet aigu exigent tous deux un traitement par corticostéroïdes, ils ont des conséquences différentes en ce qui concerne la poursuite de l'immunosuppression. Par conséquent, il est essentiel de déterminer la cause de son IRA pour lui donner les meilleures chances de préserver l'allogreffe et de poursuivre l'immunothérapie. Il est prématuré de l'envoyer en dialyse.

**Biopsie de l'allogreffe rénale et rejet de l'allogreffe chez les patients traités par ICI**

On effectue généralement une biopsie de rein transplanté lorsqu'on soupçonne un rejet aigu ou chronique de l'allogreffe rénale ou lorsque l'étiologie de l'IRA n'est pas claire. On soupçonne un rejet aigu lorsque les taux de créatinine sérique ont tendance à augmenter progressivement par rapport à la valeur de référence et non suite à une seule augmentation. Cependant, certains cliniciens recommandent d'effectuer une biopsie chez tous les receveurs de transplantation présentant une augmentation de la créatinine sérique  $\geq 25\%$  de la valeur de référence.<sup>[32]</sup> Les symptômes concomitants qui peuvent accompagner l'augmentation des taux de créatinine sérique chez certains patients et intensifier le soupçon d'un rejet de l'allogreffe comprennent la fièvre, l'œdème, la diminution du débit urinaire, la fatigue et la douleur ou la sensibilité au niveau du site de transplantation. Ces symptômes sont cependant rares. On peut également observer une protéinurie sans lien avec une glomérulonéphrite.

Même si la présence de certains résultats cliniques peut laisser soupçonner un échec de l'allogreffe rénale, une biopsie de l'allogreffe est nécessaire pour établir un diagnostic définitif, car l'IRA peut avoir de nombreuses origines, que l'on ne peut distinguer du rejet de l'allogreffe que par biopsie.<sup>[28]</sup> En outre, le traitement d'une IRA qui n'est pas provoquée par un rejet aigu ou chronique avec un traitement immunosuppresseur supplémentaire peut être nocif. L'une de ces étiologies est le polyomavirus BK (BKV, BK polyomavirus), qui peut être traité par une diminution de l'immunosuppression.<sup>[28]</sup> La néphropathie à BKV est une autre préoccupation majeure chez les patients ayant reçu une transplantation rénale, car elle est associée à une perte de greffe dans 50 % des cas, soulignant encore davantage la nécessité d'effectuer le diagnostic approprié avant d'instaurer le traitement.<sup>[33]</sup> De ce fait, les directives relatives à l'amélioration résultats mondiaux pour les insuffisances rénales (Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines) recommandent d'effectuer une biopsie avant de traiter le rejet suspecté, sauf si la biopsie risque de retarder fortement le traitement.<sup>[28]</sup>

Chez les receveurs de transplantation sous immunothérapie, le rejet d'allogreffe est une préoccupation et l'utilisation d'un traitement par ICI est limitée chez ces patients, en raison d'effets inflammatoires secondaires et d'EI immuno-médiés. Par conséquent, comme pour les patients atteints de maladies auto-immunes, les receveurs de transplantation d'organes ont été exclus des essais cliniques, ce qui n'a pas permis des résultats clairs concernant la sécurité et l'efficacité du traitement par ICI dans cette population. Une analyse systématique effectuée en 2019 ainsi qu'un rapport sur des expériences menées en établissements qui portaient sur 39 receveurs de transplantation traités par ICI (23 rénales, 11 hépatiques, 5 cardiaques) ont indiqué un rejet de l'allogreffe chez 41 % des patients (11 transplantations rénales [48 %], 4 hépatiques [36 %], 1 cardiaque [20 %]).<sup>[34]</sup> Même s'il a été suggéré que le risque de rejet est plus élevé chez les patients recevant des agents anti-PD-1 par rapport aux patients sous agents anti-CTLA-4,<sup>[3]</sup> cette analyse a révélé des taux similaires entre ces agents (40 % contre 36 %). Cependant, 6 patients dans le groupe sous anti-PD-1 avaient reçu auparavant de l'ipilimumab, ce qui a ouvert la possibilité d'effets doubles combinés des deux classes d'ICI dans le groupe sous anti-PD-1. La durée médiane du rejet du rein était de 21 jours après l'instauration du traitement par ICI (IC à 95 %, 19,3 à 22,8 jours). Au total, une réponse tumorale a été observée chez 40 % des patients ayant subi un rejet de l'allogreffe et chez 52 % de ceux qui n'en avaient pas subi.<sup>[34]</sup>

On ignore encore si le traitement par ICI a conduit directement au rejet de l'allogreffe ou s'il s'agit du résultat de la diminution de l'immunosuppression, ou encore si cela provient d'un autre facteur. On ne sait pas quel type de patients présentent le risque le plus élevé de rejet de l'allogreffe. Malgré l'augmentation du risque de rejet de l'allogreffe chez les patients sous traitement par ICI, cela reste une stratégie anticancéreuse prometteuse chez les receveurs de transplantation. Il ne faut pas s'en détourner en raison des seules préoccupations de rejet d'allogreffe, car d'autres traitements anticancéreux comportent également des risques et un grand nombre d'entre eux sont de nature néphrotoxique. Les directives du NCCN suggèrent que les patients recevant des transplantations d'organes solides qui possèdent des options viables pour un traitement alternatif dans le contexte d'un rejet de greffe pourraient être candidats à l'immunothérapie, en particulier s'il n'existe aucune donnée probante antérieure de rejet de greffe et s'ils sont sous traitement immunosuppresseur.<sup>[3]</sup> Avant d'instaurer un traitement cependant, les risques de rejet doivent être envisagés avec les patients.

## Cas 2 (suite)

Romana a subi une biopsie de son allogreffe rénale, qui a montré un rejet cellulaire aigu (rejet à médiation de cellules T [RAMC] de grade III selon la classification de Banff).

**Question 10 :** Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à l'étape ultérieure la plus appropriée ?

### Choix de réponses :

- Instaurer un traitement par solumédrol intraveineux (IV)
- Reprendre le traitement par MMF
- Instaurer un traitement par anticorps anti-lymphocytes T
- Interrompre définitivement le traitement par ICI et reprendre la dialyse

**Réponse correcte :** Instaurer un traitement par solumédrol intraveineux (IV). Le traitement de première intention le plus souvent utilisé pour les épisodes de rejet cellulaire aigu est le traitement par corticostéroïdes, généralement par solumédrol IV. L'arrêt définitif du traitement par ICI et la dialyse ne sont pas encore justifiés, car la réponse aux corticostéroïdes à haute dose a été observée chez certains patients et justifie un essai avant d'accepter l'échec de l'allogreffe. Le MMF est une immunosuppression d'entretien et n'est pas utilisé comme traitement en cas de rejet aigu. Dans les cas sévères de rejet aigu d'allogreffe rénale réfractaires aux stéroïdes, des anticorps dirigés contre les lymphocytes T peuvent être envisagés. Cependant, les corticostéroïdes IV doivent d'abord être essayés et les anticorps provoquant une déplétion des lymphocytes T peuvent interférer avec l'immunité anticancéreuse.

### Traiter le rejet cellulaire aigu chez les patients traités par ICI

Il n'existe aucune directive spécifique sur la façon de prendre en charge le rejet cellulaire aigu chez les patients traités par ICI. En général, les stratégies destinées à préserver l'allogreffe chez ces patients suivent les directives générales relatives au rejet aigu, et la stratégie de première intention la plus courante est l'utilisation de 250 à 500 mg de solumédrol IV par jour pendant 3 jours.<sup>[28]</sup> Même si la plupart des receveurs de transplantation exempts de cancer répondent à l'utilisation de cette approche par corticostéroïdes à haute dose,<sup>[28]</sup> on ne sait pas avec certitude si cela est également vrai pour les patients traités par ICI. Dans l'étude limitée menée sur 39 receveurs de transplantation traités par ICI, 13 des 16 (81 %) patients ayant subi un échec de l'allogreffe ont connu une perte de greffe malgré un traitement agressif par corticostéroïdes à haute dose.<sup>[34]</sup> Certains de ces patients ont également été placés sous dialyse (n = 11) et/ou leur immunosuppression a été intensifiée par addition de sirolimus, tacrolimus, MMF ou immunoglobuline IV (n = 5). Pourtant, les auteurs de l'étude ont également observé des EI immuno-médiés similaires à ceux qui avaient été précédemment rapportés dans des essais de phase 3, essentiellement dans la cohorte qui n'avait pas connu de rejet, ce qui les a conduits à se demander si le risque chez les receveurs de transplantation pourrait être dû à l'allo-immunité et au rejet aigu de l'allogreffe plutôt qu'un EI immuno-médié résultant du traitement par ICI. Ils suggèrent également que leur résultat pourrait indiquer une différence possible dans les mécanismes immunitaires intervenant dans la survenue des EI immuno-médiés et dans l'immunité de l'allogreffe.<sup>[34]</sup>

Les autres stratégies indiquées comme facilitant le traitement des rejets provoqués par les anticorps chez les patients exempts de cancer comprennent l'échange plasmatique, l'immunoglobuline IV, les anticorps ant-CD20 et les anticorps anti-lymphocytes T. Ces derniers se sont avérés prolonger la survie de la greffe chez les receveurs réfractaires aux corticostéroïdes à haute dose ou qui avaient subi un épisode ultérieur de rejet.<sup>[28]</sup> En raison de la complexité à décider du traitement chez les patients atteints de cancer et de rejet d'allogreffe, une approche multidisciplinaire des soins est essentielle. Dans l'idéal, un comité pluridisciplinaire sur les tumeurs comprenant la néphrologie, l'oncologie et toute autre spécialité pertinente (par exemple l'urologie pour les patients dans le cas de Romana) se réunirait pour discuter du cas du patient et choisir l'option qui équilibrerait le mieux l'objectif de préservation de la greffe et la poursuite du traitement anticancéreux. Ces options seraient expliquées au patient qui prendrait la décision finale, en comprenant bien les risques et les bénéfices potentiels de chaque option.

### Cas 2 - Conclusion

Romana reçoit 500 mg de solumédrol par jour pendant 3 jours. Malgré cela, sa créatinine sérique continue à augmenter pour atteindre 6 mg/dl au cours des jours suivants. À ce moment, une équipe pluridisciplinaire constituée de son oncologue, d'un néphrologue spécialiste des transplantations et d'un urologue, envisage les options possibles avec elle, y compris l'intensification de l'immunosuppression pour préserver son allogreffe. Elle décide de renoncer à toute stratégie destinée à préserver la fonction de la greffe pour pouvoir continuer à recevoir son traitement anticancéreux. Elle poursuit le pembrolizumab, et le tacrolimus et la prednisone sont maintenus à la même dose. Son état évolue vers une insuffisance rénale au stade terminal et elle entame une hémodialyse.

## Abréviations

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien  
ASCO® = American Society of Clinical Oncology (société américaine d'oncologie clinique)  
ATB = antibiotique  
BKV = polyomavirus BK (BK polyomavirus)  
CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules  
CCR = carcinome à cellules rénales  
CTLA-4 = antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic T lymphocyte antigen 4)  
EI lié à l'immunité = événement indésirable lié à l'immunité  
ESMO = European Society for Medical Oncology (société européenne d'oncologie médicale)  
GI = gastro-intestinal  
IC = intervalle de confiance  
ICI = inhibiteur des points de contrôle immunitaire  
imAE = événement indésirable immuno-médié  
IRA = insuffisance rénale aiguë  
IRC = insuffisance rénale chronique  
IST = traitement immunosuppresseur (immunosuppressive therapy)  
IV = intraveineuse  
MMF = mycophénolate mofétil  
NCCN = National Comprehensive Cancer Network (réseau national américain de lutte contre le cancer)  
NTIA = néphrite tubulo-interstitielle  
PD-1 = récepteur de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death-1)  
PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée (programmed cell death ligand 1)  
PS = prestataire de santé  
PTLD = syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (post-transplant lymphoproliferative disease)  
RAMC = rejet aigu à médiation cellulaire T  
RR = rapport de risque  
SG = survie globale  
SITC = Society for Immunotherapy of Cancer (société pour l'immunothérapie du cancer)  
SK = sarcome de Kaposi  
SSP = survie sans progression  
TCM = taux de contrôle de la maladie  
TDM = tomodensitométrie  
TRG = taux de réponse globale  
TTF = délai jusqu'à l'échec du traitement (time to treatment failure)  
VL = en vente libre

## Références

1. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *The Oncologist*. 2019;24:1-8.
2. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7:2.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Management of immunotherapy-related toxicities, v. 2.2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf). Updated April 8, 2019. Accessed July 15, 2019.
4. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2017;45:160-169.
5. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:287-291.
6. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90:638-647.
7. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:936-942.
8. Centanni M, Moes DJAR, Troconiz IF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:835-857.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Clin Oncol*. 2018;14:247-249.
10. Visconti L, Cernaro V, Ricciardi CA, et al. Renal biopsy: still a landmark for the nephrologist. *World J Nephrol*. 2016;5:321-327.
11. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:62-73.
12. Fucà G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2019;4:e000457.
13. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2872-2878.
14. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33:3193-3198.
15. Leighl N, Gandhi L, Hellmann M. Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. *J Thorac Oncol*. 2015;10:S233.
16. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1771-1775.
17. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:785-792.
18. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124:3706-3714.
19. Tinsley N, Zhou C, Villa S, et al. Cumulative antibiotic use and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:3010.
20. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Antibiotic treatment prior to immune checkpoint inhibitor therapy as a tumor-agnostic predictive correlate of response in routine clinical practice. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 8):147.

21. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:1437-1444.
22. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9:16512-16520.
23. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
24. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):9012.
25. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:180.
26. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, et al. Immunosuppression after renal transplantation. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2019;1-6. <https://doi.org/10.1007/s12254-019-0507-4>.
27. Doshi MD. Chapter 16: Cancer in Solid Organ Transplantation. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter16.pdf>. Published 2016. Accessed July 22, 2019.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(suppl 3):S1-155.
29. Duman S, Töz H, Aşçi G, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:892-896.
30. Nadri QJ, Nabi Z. Nonobstructive hydronephrosis of a kidney transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:1140-1142.
31. Berger PM, Diamond JR. Ureteral obstruction as a complication of renal transplantation: a review. *J Nephrol*. 1998;11:20-23.
32. Ahmad I. Biopsy of the transplanted kidney. *Semin Intervent Radiol*. 2004;21:275-281.
33. Dao M, Pécriaux A, Bessede T, et al. BK virus-associated collecting duct carcinoma of the renal allograft in a kidney-pancreas allograft recipient. *Oncotarget*. 2018;9:15157-15163.
34. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7:106