

Insuffisance rénale aiguë chez les patients traités par inhibiteur du check-point immunitaire-recommandations communes FITC/SFNDT

Victor Gueutin^{1,2,1}, Stéphane Dalle³, Corinne Isnard-Bagnis⁴, Ariane Laparra⁵, Souad Assad⁶, Stéphane Burtey^{7,8}, Vincent Audard^{9,10,14}, Julie Belliere^{11,12,13}

Reçu le 28 juin 2024
Accepté le 4 novembre 2024
Disponible sur internet le :

1. Service de néphrologie-dialyse-transplantation, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex, France
2. Service de néphrologie-dialyse, CH Monod, rue Eugène-Garnier, 61104 Flers, France
3. Service de dermatologie, hôpital Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite, France
4. Département de néphrologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne université, Paris, France
5. Département interdisciplinaire d'organisation des parcours patients, institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France
6. Centre Léon-Bérard, 69373 Lyon cedex, France
7. Centre de néphrologie et transplantation rénale, hôpital de la Conception, AP-HM, 13000 Marseille, France
8. INRAE, C2VN, Aix-Marseille université, Inserm, 13000 Marseille, France
9. Service de néphrologie et transplantation, centre de référence maladies rares syndrome néphrotique idiopathique, hôpitaux universitaires Henri-Mondor, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, 94000 Créteil, France
10. Institut Mondor de recherche biomédicale, université Paris Est Créteil, Inserm, 94000 Créteil, France
11. Service de néphrologie et transplantation, CHU de Toulouse, 31400 Toulouse, France
12. Institut du métabolisme et des maladies cardio-vasculaires, Inserm U1048, 31400 Toulouse, France
13. Département des sciences biologiques, université Paul-Sabatier, 31400 Toulouse, France

Correspondance :

Victor Gueutin, Service de néphrologie-dialyse-transplantation, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex, France.
gueutin-v@chu-caen.fr

Mots clés

Insuffisance rénale aiguë
Inhibiteur du point de
contrôle immunitaire
Biopsie rénale
Cancer

Résumé

Les traitements des cancers ont été bouleversés par l'arrivée et le développement des inhibiteurs du check-point (points de contrôle) immunologique (ICI). Ces traitements induisent de multiples effets secondaires dont des insuffisances rénales aiguës. L'association à d'autres traitements rend la réflexion diagnostique complexe. Pour aider les médecins prenant en charge ces patients, la Société française d'immunothérapie du cancer (FITC) et la Société française de néphrologie dialyse

¹⁴ Membre de la Commission de néphrologie clinique de la SFNDT.

et transplantation (SFNDT) proposent des recommandations de prise en charge décrivant le bilan pré-thérapeutique, le diagnostic des différentes atteintes observées et la prise en charge des néphrites interstitielles aiguës secondaires aux ICI. L'essor de l'onconéphrologie, pour laquelle la collaboration entre prescripteurs d'ICI et néphrologues est cruciale, permet d'améliorer les connaissances et l'identification de parcours de prise en charge. Les éléments clés de la réflexion diagnostique sont présentés. La place de la biopsie rénale est revalorisée puisque paraissant peu utilisée par rapport aux bénéfices attendus. Sa réalisation permet de ne pas arrêter à tort l'ICI et d'utiliser les traitements immunosuppresseurs appropriés. Le traitement basé sur la corticothérapie est recommandé selon des schémas dépendant de la sévérité et de la réponse rénale à la corticothérapie. Les traitements alternatifs en cas de résistance à la corticothérapie sont évoqués mais il existe encore peu de données dans les atteintes rénales. La ré-exposition à l'ICI est en général encouragée au vu du faible risque de rechute.

Keywords

Acute kidney injury
Immune checkpoint
inhibitor
Kidney biopsy
Cancer

■ Summary

Acute kidney injury in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy-shared guidelines of FITC/SFNDT

Cancer treatments have been dramatically modified by the introduction and the development of immunological checkpoint inhibitors (ICI). These treatments have many side effects, including acute kidney injury (AKI). Their combination with other treatments makes the diagnosis complex. To provide guidance to physicians treating these patients, the FITC and the SFNDT have developed a set of management guidelines covering pre-treatment assessment, diagnosis of the different types of damage observed, and management of acute interstitial nephritis secondary to ICI. Collaboration between oncologists and nephrologists is mandatory. The development of onconephrology is helping to improve knowledge and identify treatment pathways. The key elements of the diagnostic process are presented. The role of renal biopsy is discussed, as it appears to be underused in relation to the expected benefits. Renal biopsy allows ICI to be continued if AKI is not related to AKI. Treatment based on glucocorticoid therapy is recommended, with regimens depending on the severity of the disease and the renal response to glucocorticoid therapy. Alternative treatments for patients resistant to corticosteroids are discussed, but strong data are lacking. Rechallenge should be discussed since it seems to be associated with a good renal prognosis.

Abréviations

ABT	antibiothérapie
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdiens
ANCA	anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires
ARA2	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
AVK	anti-vitamine K
BU	bandelette urinaire
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-EPIdeology
ECBU	examen cytobactériologique des urines
ECG	électrocardiogramme
ENA	Extractable Nuclear Antigen – anticorps anti-composants nucléaires
EPP	électrophorèse des protéines plasmatiques
FAN	facteur antinucléaire
Hu	hématurie
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRA	insuffisance rénale aiguë
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcome
Lu	leucocyturie

OAP	œdème aigu du poumon
OMI	œdème des membres inférieurs
PA	pression artérielle
PDCI	produits de contraste iodés
Pu	protéinurie
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positons
TNF α	tumor necrosing factor α
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

La Société française d'immunothérapie du cancer (FITC) et la Commission de néphrologie clinique de la Société francophone de néphrologie-dialyse-transplantation (SFNDT) ont travaillé à un texte commun de recommandations d'expert pour aider les oncologues et les néphrologues à la prise en charge

médicale des patients ayant une insuffisance rénale aiguë et traités par ICI. Celles-ci sont résumées dans le [tableau 1](#) et un arbre synthétique est proposé dans la [figure 1](#).

Pré-requis

Les ICI sont de plus en plus utilisés en oncologie, la monothérapie laissant progressivement place à des combinaisons d'ICI ou d'immuno-chimiothérapie. Les toxicités observées sont en augmentation avec des associations impliquant les anti-VEGF ou des chimiothérapies cytotoxiques. La prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée avec les ICI car les inhibiteurs de la pompe à protons augmentent le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë (risque relatif autour de 2,5) [1,2].

Symptômes d'appel caractéristiques

Si l'élévation aiguë du taux de créatinine est habituellement bien repérée, correspondant à une insuffisance rénale aiguë, les augmentations lentement progressives demandent à confronter la créatininémie à son taux de référence avant l'exposition à l'ICI. Certains patients dénutris peuvent avoir une créatinine qui reste dans les normes du laboratoire, alors qu'elle a augmenté par rapport à sa valeur de base. Une dégradation lente de la fonction rénale a de fort risque de passer inaperçue sans cette vigilance particulière. Le suivi du débit de filtration glomérulaire estimé pour les baisses progressives permet de détecter ces situations. Les recommandations internationales ont défini les altérations de la filtration rénale selon leur sévérité et leur délai d'apparition [3].

L'insuffisance rénale aiguë répond à la classification KDIGO [3]

KDIGO 1 : augmentation de la créatinine sérique $\times 1,5$ à 2 par rapport à la base en sept jours ou hausse de la créatinine de plus de $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$.

KDIGO 2 : augmentation de la créatinine sérique $\times 2$ à 3.

KDIGO 3 : augmentation de la créatinine de référence de plus de trois fois par rapport à la base, ou créatinine $> 350 \mu\text{mol/L}$ ou initiation d'épuration extrarénale.

Signes à rechercher

Ils sont inconstants mais il faut rechercher des signes de surcharge hydrosodée globale (variations de poids, une hypertension artérielle de novo ou l'aggravation d'une hypertension artérielle préexistante, des œdèmes déclives, une oligoanurie, voire un œdème aigu pulmonaire). Ces signes sont le témoin d'une baisse déjà importante du débit de filtration glomérulaire ou les symptômes d'une atteinte systémique touchant également les reins [4].

Signes de gravité

Ils sont repris dans la classification KDIGO. Il faut également prendre en compte les complications métaboliques (œdème

aigu du poumon, hyperkaliémie avec retentissement cardiaque, acidose métabolique).

Recherche d'antécédents

La présence de comorbidités telles que les maladies auto-immunes, la transplantation rénale, les antécédents cardiovasculaires et le diabète est à prendre en compte dès l'instauration du traitement.

Les facteurs de risque d'atteinte rénale liée à un ICI sont une insuffisance rénale préexistante et les cancers du tractus génito-urinaire [1,5].

Il est important de disposer au début du traitement d'une valeur de créatininémie, d'une protéinurie (rapport protéinurie sur créatininurie (Pu/Cu sur échantillon), qui sera complétée par une albuminurie si $\text{Pu/Cu} > 50 \text{ mg/mmol}$ ou $0,5 \text{ g/g}$) et un ECBU pour analyser de façon pertinente les modifications ultérieures.

Diagnostics différentiels en oncologie

Les diagnostics différentiels évoqués dépendent du bilan initial, les hypothèses principales seront :

- cause fonctionnelle : représente 50 % des causes d'insuffisance rénale aiguë au cours d'un traitement par ICI [6]. Elle est évoquée dans un contexte de déshydratation (troubles digestifs, diurétiques, perte de poids, hypotension artérielle ou orthostatique, pli cutané). Les marqueurs évocateurs sont une natriurèse $< 20 \text{ mmol/L}$, un rapport sodium/potassium < 1 , une fraction d'excrétion du sodium $< 1 \%$, une fraction d'excrétion de l'urée $< 35 \%$. Il faut également tenir compte des hypothyroïdies sévères survenant sous ICI et qui peuvent altérer le débit de filtration glomérulaire [7] ;
- cause obstructive : il s'agit d'une cause fréquente d'insuffisance rénale en oncologie (gynécologique, voies urinaires). Une imagerie rénale doit être réalisée systématiquement devant une insuffisance rénale aiguë et répétée à 48 heures en cas de forte suspicion d'une origine obstructive et de normalité de la première imagerie. Certaines insuffisances rénales aiguës obstructives sont difficiles à diagnostiquer (métastases ganglionnaires rétropéritonéales, tumeur du trigone vésical), les uretères pouvant ne pas se dilater. Dans certains cas particuliers, il faut discuter des explorations et la dérivation des urines avec les urologues. Dans ce cas, l'insuffisance rénale est plutôt subaiguë. Une obstruction unilatérale peut également être la cause d'une insuffisance rénale aiguë en cas de MRC préexistante ;
- causes organiques : si une cause fonctionnelle et/ou obstructive est éliminée, la nécrose tubulaire aiguë représente la cause principale et est évoquée devant une protéinurie tubulaire de faible débit de faible débit (Pu/Cu souvent $< 1 \text{ g/g}$), l'absence d'hématurie ou de leucocyturie et un contexte évocateur comme un sepsis, une hypotension artérielle, une hypovolémie prolongée ou l'utilisation d'une chimiothérapie

TABLEAU I

Synthèse des recommandations pour la prise en charge de l'IRA chez les patients traités par ICI (FITC-SFNDT)

Pré-requis	Évaluation pré-thérapeutique : Poids, pression artérielle, bandelette urinaire Créatininémie, DFG estimé en CKD-EPI, ionogramme plasmatique : Na, K, Cl, bicarbonates ; ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire, ECBU Selon ATCD : bilan auto-immun, calcium, phosphore, magnésium Discuter l'arrêt des IPP dès l'initiation de l'ICI
Symptômes d'appel caractéristiques	Présence d'autres manifestations immunologiques liées à l'ICI Élévation de la créatinine progressive ou rapide, de la PA, BU modifiée (Pu, Lu, Hu) Dans certains cas, on retrouve les symptômes suivants : Asthénie, OMI, HTA, éruption cutanée, douleur lombaire, hématurie macroscopique Pour mémoire, voici les définitions des altérations aiguës de la filtration rénale : Insuffisance rénale aiguë – classification KDIGO : KDIGO 1 : augmentation de la créatinine sérique $\times 1,5$ à 2 par rapport à la base en 7 jours ou hausse de la créatinine de plus de $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ KDIGO 2 : augmentation de la créatinine sérique $\times 2$ à 3 KDIGO 3 : augmentation de la créatinine de référence de plus de 3 fois par rapport à la base, ou créatinine $> 350 \mu\text{mol/L}$ ou initiation d'épuration extrarénale
Signes à rechercher	Syndrome œdémateux, apparition d'une HTA, dyspnée, oligoanurie, troubles digestifs, confusion
Signes de gravité	Insuffisance rénale aiguë : KDIGO 2 ou KDIGO 3 Complications métaboliques associées : hyperkaliémie avec signes à l'ECG, OAP, oligoanurie
Recherche ATCD	Maladie auto-immune Diabète, HTA, maladie cardiovasculaire Traitements néphrotoxiques antérieurs (chimiothérapie, AINS) Traitement en cours (IPP, AVK, AINS, ABT + IEC/ARA2, diurétiques, gliflozine)
Diagnostic différentiel en oncologie devant une IRA	Dépend du bilan initial : Cause fonctionnelle : contexte de déshydratation, prise de diurétiques, perte de poids Cause obstructive : imagerie rénale (tumeur du bassin, urologique++, lithiase) Organique : nécrose tubulaire aiguë (sepsis, toxicité des PDCl, chimiothérapie cytotoxique)
Étiologies dysimmunitaires à suspecter	Dépend du diagnostic syndromique (contexte, PA, OMI, ECBU, typage de la protéinurie), de la biopsie rénale, du contexte et du bilan immunologique : Pour les néphrites interstitielles : syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoidose, syndrome TINU, maladie à IgG4 Pour les atteintes glomérulaires : néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, lupus systémique, vascularite à ANCA, glomérulopathie extra-membraneuse
Autres étiologies à évoquer	Elles sont nombreuses et dépendent du diagnostic syndromique (contexte, PA, OMI, ECBU, typage de la protéinurie), de la biopsie rénale, du contexte : Pour les néphrites interstitielles : – Cause médicamenteuse : IPP, AINS, bêta-lactamines, sulfamides, fluindione – Cause infectieuse : pyélonéphrite Pour les nécroses tubulaires : – Chimiothérapies, antibiotiques (aminoside, vancomycine, aciclovir), produits de contraste iodé – Sepsis Pour les atteintes glomérulaires : – MAT intra-glomérulaire Pour les atteintes vasculaires : – Microangiopathie thrombotique
Bilan biologique à réaliser	Dans le sang : créatinine, urée, ionogramme (Na-K-Cl-bicarbonates), calcium, phosphore, magnésium, CRP, TSH, numération sanguine. Selon le contexte : EPP, C3, C4, CH50, LDH, haptoglobine, schizocytes Dans les urines : bandelette urinaire, ionogramme urinaire (Na-K-Cl), urée urinaire, ECBU, ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire + % d'albumine urinaire si Pu/Cu $> 0,5 \text{ g/g}$ (ou 50 mg/mmol)

TABLEAU I (Suite).

Sérologies infectieuses	VIH, VHB, VHC à compléter selon la présentation clinique
Bilan immunologique	Selon l'orientation étiologique : FAN, ENA, anti-ADN natifs, ANCA
Explorations complémentaires	Imagerie rénale : échographie/TDM abdominopelvien non injecté si possible/TEP
Indication d'un avis spécialisé	Contacteur le référent néphrologique local pour décision de la prise en charge en consultation (délai, bilan...) ou une hospitalisation devant toute maladie rénale aiguë, dont les IRA, ou tout autre symptôme d'appel caractéristique. En l'absence de réseau local, la RCP nationale de néphro-oncologie est accessible à tous les médecins (filiale ORKID/plateforme ROFIM) contact : lisa.condamine@chu-lyon.fr
Principes de prise en charge thérapeutique	Suspension si possible des traitements pouvant causer une NIA : IPP, AINS, bêta-lactamines, sulfamides, fluindione... Assurer une bonne hydratation, intraveineuse si besoin Corriger les troubles hydroélectrolytiques Suspension si possible des médicaments affectant l'hémodynamique intra-rénale (AINS, IEC, ARA2, gliflozine, diurétiques)
Indication d'une corticothérapie	La prise en charge d'une néphrite interstitielle aiguë à l'ICI doit se faire de concert avec le néphrologue Une biopsie rénale doit être discutée avant le démarrage de la corticothérapie En fonction de l'organisation locale, la corticothérapie peut être démarrée avant la biopsie ou les résultats après accord entre l'oncologue et le néphrologue Il existe un bénéfice à démarrer au plus tôt la corticothérapie en cas de suspicion de NIAIT, dès les premiers jours La posologie de la corticothérapie proposée est la suivante : IRA KDIGO 1 : 0 contrôle à 72 h IRA KDIGO 2 : prednisone 0,5 mg à 1 mg/kg/j IRA KDIGO 3 : prednisone 1 à 2 mg/kg/j, maximum 80 mg/j Le traitement est à réévaluer précocement avec le néphrologue. Selon l'évolution, discuter de la décroissance et/ou de la biopsie si celle-ci n'a pas été faite Une amélioration est attendue au plus tard à 4 semaines environ Des schémas raccourcis de corticothérapie peuvent être proposés si l'évolution est favorable
Conduite à tenir par rapport à l'ICI	À discuter entre l'oncologue et le néphrologue. La suspension de l'ICI est la règle, sa durée dépendra des éléments cliniques et de la prise en charge oncologique La réintroduction semble bien tolérée, elle doit être discutée et préparée en limitant toute prescription qui pourrait favoriser une NIA aux ICI La co-prescription de corticoïdes à la reprise ne semble pas apporter de bénéfice mais peut être discutée au cas par cas En cas de reprise de l'ICI, les prescriptions à risque de NIA doivent être évitées (IPP, AINS, fluindione...) Les dossiers peuvent être discutés à la RCP nationale (cf. supra)
Deuxième ligne d'immunosuppression	À discuter si absence de réponse thérapeutique (pas d'amélioration ou dégradation de la fonction rénale). Attitude thérapeutique à discuter entre l'oncologue et le néphrologue Discuter la réalisation d'une nouvelle biopsie rénale Majoration de la corticothérapie à 1-2 mg/kg/j après avoir écarté une non-observance, la voie IV réservée aux problèmes d'absorption médicamenteuse Les schémas de type bolus à 7,5 à 15 mg/kg/j pendant 2 à 3 jours avec relais per os 1 mg/kg/j per os doivent être réservés à des formes sévères uniquement Discuter une biothérapie (anti-TNFα) ou acide mycophénolique au cas par cas
Surveillance	Évaluation de la fonction rénale selon la sévérité de l'atteinte rénale : tous les jours pour les IRA KDIGO 3, tous les 2 jours pour IRA KDIGO 2, tous les 3 jours pour IRA KDIGO 1, toutes les semaines pour les MRA. Un suivi mensuel pendant 3 mois puis à 6 mois et 1 an de l'épisode est suggéré

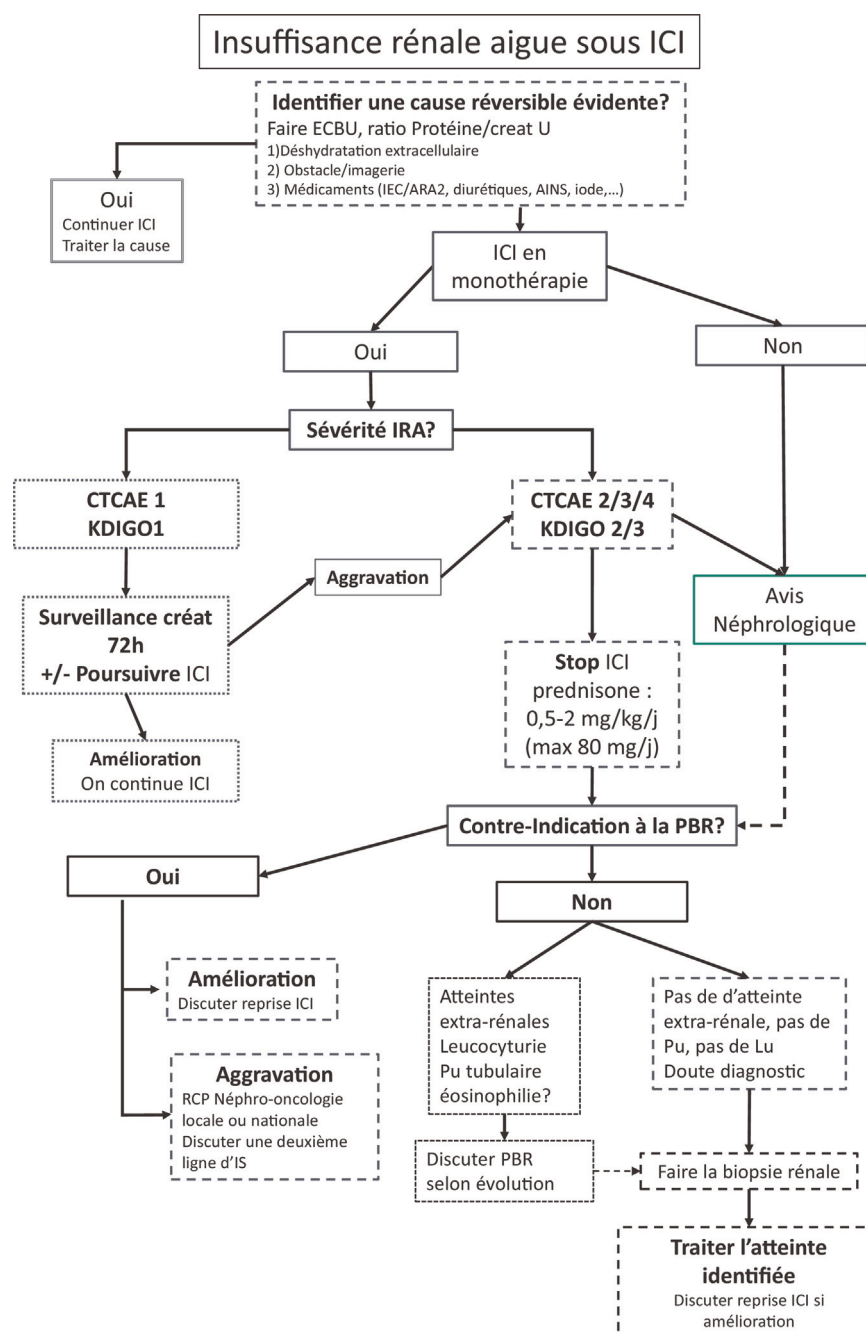


FIGURE 1
Insuffisance rénale aiguë sous ICI

néphrotoxique (sels de platine, pemetrexed, méthotrexate...). Une cause glomérulaire est suspectée devant une protéinurie de fort débit (Pu/Cu généralement > 150 mg/mmol ou 1 g/g) et faite majoritairement d'albumine. La présence d'une hématurie doit faire éliminer

une glomérulonéphrite rapidement progressive proliférative. Enfin, les causes vasculaires ont des présentations plus variées mais la présence d'une hypertension artérielle sévère est fréquente. La recherche de microangiopathie thrombotique peut se révéler par une insuffisance rénale aiguë avec

hypertension artérielle, parfois avec une protéinurie glomérulaire, sans signes de microangiopathie thrombotique biologique.

Étiologies dysimmunitaires à suspecter

Les causes dysimmunitaires sont de plus en plus fréquentes, elles sont à rechercher en présence d'insuffisance rénale aiguë avec une protéinurie tubulaire, une leucocyturie, parfois une hyperéosinophilie et peuvent révéler une néphrite tubulo-interstitielle aiguë à la biopsie rénale, parfois une glomérulopathie avec dépôts de complexes immuns.

Concernant les néphrites interstitielles aiguës, une atteinte secondaire à l'ICI sera évoquée mais doit être confrontée à la coexistence d'autres causes, notamment médicamenteuses (inhibiteurs de la pompe à protons, antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), fluindione) [2], ou infectieuse (pyélonéphrite). Parmi les causes dysimmunitaires, il faut rechercher un syndrome de Gougerot-Sjögren, une sarcoïdose, un TINU syndrome, un syndrome d'hyperIgG4. La biopsie rénale pourra orienter vers certaines de ces étiologies [8].

Autres étiologies à évoquer

Elles dépendent des hypothèses formulées devant la présentation clinique, biologique et radiologique et peuvent être précisées par la biopsie rénale (atteinte prédominante, glomérulaire, vasculaire ou tubulo-interstitielle).

Concernant les néphrites interstitielles aiguës, une atteinte secondaire à l'ICI sera évoquée mais doit être confrontée à la coexistence d'autres causes, notamment médicamenteuses (inhibiteurs de la pompe à protons, antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), fluindione) [2], ou infectieuse (pyélonéphrite). Parmi les causes dysimmunitaires, il faut rechercher un syndrome de Gougerot-Sjögren, une sarcoïdose, un TINU syndrome (Néphrite tubulo-interstitielle et uvéite), un syndrome d'hyperIgG4. La biopsie rénale pourra orienter vers certaines de ces étiologies [8].

Concernant la nécrose tubulaire aiguë, celle-ci a également été décrite chez les patients traités par ICI [9]. Le contexte peut orienter vers d'autres causes : sepsis, médicaments néphrotoxiques (sels de platine, le méthotrexate ou ses dérivés, les AINS, ou les produits de contraste iodés).

Pour les atteintes glomérulaires, la biopsie rénale permet de poser le diagnostic. Il convient ensuite de déterminer s'il s'agit d'une cause primitive ou secondaire comme dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses où l'aspect histologique et la recherche d'anticorps spécifiques permettent le plus souvent de déterminer le mécanisme [10]. Des cas ont été décrits de néphropathie lupique, de vascularite à ANCA, de néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA secondaires à l'ICI [11,12].

Concernant les atteintes vasculaires, la microangiopathie thrombotique est celle qui a le plus d'incidence sur le pronostic rénal et vital. Elle est rarement médiée par le complément, plus souvent

secondaire à une progression tumorale (envahissement osseux) ou à un traitement comme la gemcitabine, la mitomycine ou bien les inhibiteurs de la voie du VEGF [13,14].

Bilan biologique à réaliser

Nous proposons le bilan systématique suivant :

- dans le sang : ionogramme plasmatique (sodium-potassium-chlore – bicarbonates), calcémie, phosphatémie, magnésium plasmatique, CRP, urée plasmatique, créatininémie, NFS et TSH [7]. Selon le contexte, le bilan peut être élargi avec un bilan immunologique, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un bilan d'hémolyse (LDH, haptoglobine, schizocytes), une EPP, un dosage du complément (C3, C4, CH50) ;
- sur échantillon urinaire, il faut réaliser une BU, un ionogramme urinaire (sodium-potassium-chlore), rapport protéinurie/créatininurie, urée et ECBU. Le dosage de l'albuminurie permet de savoir si la protéinurie est glomérulaire ou tubulaire. L'EPU sert à mieux caractériser une protéinurie tubulaire, mais n'est pas à réaliser systématiquement.

Sérologies infectieuses

Les sérologies VIH, VHB et VHC sont réalisées systématiquement. D'autres sérologies pour recherche de micro-organismes peuvent être prescrites en fonction de la présentation clinique, du contexte et de l'environnement.

Bilan immunologique

Selon les habitudes, il est parfois systématique et orienté en fonction des atteintes extrarénales et de l'aspect retrouvé à la biopsie rénale.

Les dosages suivants sont proposés : anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, cryoglobulinémie, facteur rhumatoïde. Le bilan peut être complété par le dosage pondéral des immunoglobulines, le dosage des sous-classes IgG, des chaînes légères libres plasmatiques. . .

En cas de microangiopathie thrombotique, le médecin peut prescrire une exploration phénotypique du complément et notamment de la voie alterne à adresser dans un centre expert.

Explorations complémentaires

Une imagerie rénale (échographie ou TDM) est indispensable pour affirmer ou non une origine obstructive. Il a été décrit dans la littérature chez un patient l'aspect au PET-scanner d'une néphrite interstitielle aiguë dans un contexte de traitement par ICI. La TEP n'a pas encore de valeur diagnostique mais peut être un recours en cas de difficulté diagnostique [15].

Algorithme diagnostique face à une insuffisance rénale aiguë sous ICI

Face à une insuffisance rénale aiguë survenant sous ICI, la première étape est d'identifier une cause réversible évidente,

à l'aide des examens complémentaires détaillés (algorithme). Si une cause réversible évidente est établie, la prise en charge étiologique est indiquée, et l'ICI peut être poursuivi.

En l'absence de cause réversible évidente, l'avis néphrologique est indiqué d'emblée, d'autant plus si l'ICI n'est pas utilisé en monothérapie (par exemple : association à une autre molécule de chimiothérapie ou thérapie ciblée). En cas de monothérapie, l'oncologue doit évaluer la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë selon le stade KDIGO, et continuer l'ICI uniquement en cas d'insuffisance rénale aiguë KDIGO1, sous réserve d'une amélioration de la créatinine qui doit impérativement être recontrôlée à 72 heures. En cas d'insuffisance rénale aiguë KDIGO2-3, ou d'aggravation à 72 heures d'une insuffisance rénale aiguë KDIGO1, l'ICI est interrompu et un avis néphrologique doit être pris.

Indication d'un avis spécialisé

Le développement de l'onconéphrologie a permis une spécialisation dans la prise en charge des situations de toxicité liées aux traitements du cancer. Un avis néphrologique spécialisé est indispensable au moindre doute. La création de la Société américaine d'onconéphrologie en mars 2022 [16] vient confirmer le besoin de la communauté [17] et les objectifs poursuivis par la structuration de cette discipline. Il souligne le rôle du néphrologue dans la prévention des situations d'insuffisance rénale aiguë et dans l'analyse de causalité de ces événements. Une réunion de concertation pluridisciplinaire d'onconéphrologie dédiée à la prise en charge des atteintes rénales des patients traités en oncologie existe en France depuis 2022 (filiale ORKID/plateforme ROFIM, contact : lisa.condamine@chu-lyon.fr), ainsi qu'une association d'Onconéphrologie intitulée GRIFON (<https://assogrifon.webnode.fr>).

La majorité des insuffisances rénales aiguës au cours d'un traitement par ICI ne sont pas des atteintes parenchymateuses. Il est très difficile de distinguer cliniquement la molécule responsable de l'atteinte rénale en cas d'utilisation concomitante d'un ICI [18] ou d'une chimiothérapie néphrotoxique. Il est important de documenter histologiquement l'atteinte pour guider au mieux le traitement.

Le recours au néphrologue devant une situation d'insuffisance rénale aiguë potentiellement liée à l'ICI est proposé dans les recommandations internationales [19,20] à partir du grade 2. L'algorithme décisionnel de Moss et al. [21] permet la prise en considération de l'atteinte rénale de façon plus précoce, dès que la créatinine augmente de 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures, comme pour les recommandations internationales [3].

La biopsie rénale est un élément clé du diagnostic, compte tenu des autres formes d'atteintes rénales que la néphrite interstitielle aiguë dans le contexte du traitement du cancer. Elle permet de confirmer histologiquement la néphrite interstitielle aiguë et de ne pas suspendre l'ICI à tort. Elle évite une exposition inutile à la corticothérapie non dénuée de complications [22] et

l'impact potentiellement délétère des stéroïdes sur l'efficacité du traitement du cancer [23]. Le recours à la biopsie semble encore insuffisant.

L'indication à la biopsie dépendra donc de l'accessibilité à cet examen, du contexte et des habitudes ; la recommandation de l'ASCO proposant de traiter empiriquement par corticothérapie [24]. D'autres recommandations proposent la biopsie seulement au-delà d'une atteinte rénale de grade 3 [25] ou lorsque des diagnostics différentiels sont suspectés par le contexte ou le bilan complémentaire [19]. Certains auteurs la proposent dès le grade 2 en l'absence d'événements indésirables immunologiques extra-rénaux ou d'arguments supplémentaires (leucocyturie, cylindres urinaires leucocytaires, éosinophilie) [21].

Comme signalé dans l'algorithme décisionnel (figure 1), la biopsie rénale est un élément fort du diagnostic et doit être systématiquement discutée en l'absence de contre-indication.

Principes de prise en charge thérapeutique

Les néphrites interstitielles aiguës sont au premier plan des formes histologiques chez les patients traités pour cancer dans une étude rétrospective [26] mais leur prévalence varie selon les séries entre 50 et 80 % [1,27].

Indication d'une corticothérapie

L'ensemble des publications sur la gestion des effets secondaires de l'ICI recommande l'usage de la corticothérapie [20,24]. Les études rétrospectives montrent l'intérêt de débuter la corticothérapie précocement, le pronostic étant meilleur quand elle est initiée dans les trois jours après le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë dans une grande série rétrospective [1].

La dose de stéroïdes conseillée est précisée dans les recommandations les plus récentes de l'ASCO [28]. Les recommandations de l'ASCO et du NCCN proposent la corticothérapie à la dose de 0,5-1 mg/kg/j d'équivalent prednisone dès l'atteinte de grade 2 [24,25].

Le traitement par stéroïdes peut être diminué en quatre à six semaines si l'atteinte rénale régresse à un grade 1 (créatinine sérique > 26 $\mu\text{mol/L}$ ou créatinine 1,5 à 2 fois la valeur de base). En cas d'échec, la posologie peut être augmentée à 1-2 mg/kg/j avec arrêt définitif de l'ICI. D'autres immunosuppresseurs ont été proposés, avec un intérêt particulier pour les anti-TNF α malgré le manque d'éléments démontrés [29-31].

Les néphrites interstitielles aiguës immunoallergiques sont le principal diagnostic différentiel des atteintes liées à l'ICI [32], plusieurs traitements étant souvent pris de façon concomitante [33].

Elles sont le plus souvent secondaires aux inhibiteurs de la pompe à protons, β -lactamines, fluindione, sulfamides et plus rarement aux AINS, ces classes thérapeutiques doivent être interrompues dans la mesure du possible [19].

L'arrêt des médicaments ayant un impact sur l'hémodynamique rénale ou potentiellement néphrotoxiques (AINS, IEC, ARA2, gliflozine, diurétiques) est indiqué comme dans toute forme d'insuffisance rénale aiguë.

Le traitement symptomatique est non spécifique [34]. Dans les cas les plus sévères, le recours à la dialyse est nécessaire, il concerne 10 % des cas [35].

Conduite à tenir par rapport à l'inhibiteur du check-point (ICI)

La décision de réintroduire ou poursuivre un ICI doit se prendre en concertation avec le patient, le néphrologue et l'oncologue, en particulier si l'épisode d'insuffisance rénale est sévère ou nécessite le recours à la dialyse. Les données de la littérature sur la sécurité d'une réintroduction reposent sur le suivi de 36 patients ré-exposés et sans rechute pour 77 % [36]. Dans une autre étude avec 121 patients ré-exposés, vingt patients ont présenté une rechute, soit un taux de ré-exposition sans rechute de 84 % [1]. L'utilisation de corticoïdes à la réintroduction ne modifiait pas le pronostic. En revanche, les patients présentant une rechute rénale avaient été ré-exposés plus tôt que les autres, ce qui suggère que la réintroduction devrait être la plus retardée possible [1,35].

La ré-exposition d'un patient à un inhibiteur de la pompe à protons s'accompagne d'un risque de rechute de néphrites interstitielles aiguës [37]. En pratique, la prescription de corticothérapie ne devrait pas s'accompagner d'une co-prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Deuxième ligne d'immunosuppression

Elle se discute selon la réponse à la corticothérapie :

- réponse complète : créatinine $< 30 \mu\text{mol/L}$ de la base ;
- réponse partielle : créatinine entre $> 30 \mu\text{mol/L}$ et moins du double de la valeur basale, ou le sevrage de la dialyse ;
- non-réponse (patient cortico-réfractaire) : poursuite de la hausse de la créatinine $> \times 2$, nécessité de dialyse.

Les taux de réponse sont de 40 % de réponse complète, 45 % de réponse partielle, et 15 % de non-réponse, sachant qu'elle ne dépend pas de la sévérité initiale, ni prévisible par les données histologiques [35,38].

En cas de néphrite interstitielle aiguë cortico-réfractaire, l'augmentation de la corticothérapie ne se justifie qu'après avoir écarté la non-observance ou une problématique d'absorption justifiant un passage à une forme intraveineuse [19].

Une biopsie rénale doit être discutée, pour confirmer le diagnostic de néphrite interstitielle aiguë s'il n'avait pas été documenté initialement, ou pour distinguer une forme « active » d'infiltrat immunologique justifiant une intensification de

traitement, d'une forme « fibreuse » témoignant d'une faible réversibilité des lésions et d'un pronostic péjoratif.

Le typage de l'infiltrat présent sur la biopsie et le dosage des cytokines circulantes pro-inflammatoires peuvent apporter des arguments pour le choix thérapeutique. Classiquement, seront proposés (niveau de preuves faible) :

- les anti-TNF α en cas de formations granulomateuses [39] ;
- le mycophénolate mofétil [40], par analogie avec les néphrites interstitielles aiguës cortico-réfractaires ou dépendantes hors contexte d'ICI [41,42] ;
- les anti-CD20 ou anti-BAFF en cas de prédominance de cellules B ou de plasmocytes [43] ;
- les anti-IL-6 ou IL-6R en cas de prédominance de cellules T [43], qui pourraient permettre un découplage entre l'auto-immunité et l'immunité anti-tumorale ;
- tofacitinib [44].

Dans tous les cas, le recours à un traitement immunosuppresseur doit être validé par l'oncologue et le rapport bénéfice/risque discuté de manière personnalisée.

Algorithme thérapeutique face à une insuffisance rénale aiguë sous ICI

L'avis néphrologique, indispensable en cas d'insuffisance rénale aiguë KDIGO2-3 ou aggravation d'une insuffisance rénale aiguë KDIGO1, va permettre d'évaluer l'existence de contre-indication à la biopsie rénale. En absence de contre-indication, la biopsie rénale est proposée en parallèle de l'instauration de la corticothérapie pour ne pas retarder l'initiation de celle-ci. L'ICI pourra être repris à distance en cas d'amélioration. En absence d'amélioration ou en cas d'aggravation, le recours à la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale et/ou une seconde biopsie permettront une prise en charge de seconde ligne.

Surveillance

Un suivi rapproché de l'évolution de la fonction rénale est nécessaire comme après tout épisode d'insuffisance rénale aiguë [45,46]. Le patient doit donc être sensibilisé aux mesures de néphroprotection (évitement des produits néphrotoxiques : inhibiteurs de la pompe à protons, AINS, fluindione). Une consultation de néphrologie systématique à trois mois, voire plus tôt est proposée en fonction de l'évolution de la fonction rénale, de l'état général et du pronostic oncologique du patient. Les médicaments néphroprotecteurs pourront être repris en fonction de la réponse rénale, après discussion avec le néphrologue.

Remerciements : les auteurs remercient pour leur participation aux groupes de relecture les Docteur Imad Abboud, Docteur Marine Andreani, Docteur Stéphane Champiat, Docteur Clément Deltombe, Docteur Louis de La Forcade, Professeur Olivier Lambotte, Docteur Guillaume Manson, Docteur Etienne Novel-Catin, Docteur Evangéline Pillebout, Professeur Claire Rigother, Professeur Cécile Vigneau, Docteur Mohamad Zaidan.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9(10):e003467.
- [2] Gérard AO, Barbosa S, Parassol N, Andreani M, Merino D, Cremoni M, et al. Risk factors associated with immune checkpoint inhibitor-induced acute kidney injury compared with other immune-related adverse events: a case-control study. *Clin Kidney J* 2022;15(10):1881-7.
- [3] Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2021;100(3):516-26.
- [4] 14-nephrologie_8e-edition_chap14.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur : http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/14-nephrologie_8e-edition_chap14.pdf.
- [5] Abdel-Rahman O. Association between PD-L1 inhibitor, tumor site and adverse events of potential immune etiology within the US FDA adverse event reporting system. *Immunotherapy* 2021;13(17):1407-17.
- [6] Stein C, Burtsey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(9):1664-74.
- [7] Izzedine H, Gueutin V. Immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity. *Nephrol Ther* 2020;16(1):19-26.
- [8] Schurder J, Buob D, Perrin P, Thervet E, Karras A, Hertig A. Acute interstitial nephritis: aetiology and management. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(10):1799-802.
- [9] Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12(1):81-8.
- [10] Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7(1):69.
- [11] Fadel F, Karoui KE, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* 2009;361(2):211-2.
- [12] van den Brom RRH, Abdulahad WH, Rutgers A, Kroes BJ, Roozendaal C, de Groot DJA, et al. Rapid granulomatosis with polyangiitis induced by immune checkpoint inhibition. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(6):1143-5.
- [13] Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, Pautier P, Rouvier P, Gueutin V, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(24):333-9.
- [14] Grangé S, Coppo P. Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). Thrombotic microangiopathies and antineoplastic agents. *Nephrol Ther* 2017;13(Suppl. 1):S109-13.
- [15] Qualls D, Seethapathy H, Bates H, Tajmir S, Heidari P, Endres P, et al. Positron emission tomography as an adjuvant diagnostic test in the evaluation of checkpoint inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):356.
- [16] Rashidi A, Jhaveri KD, Workeneh BT, Gupta S. The path toward the creation of the American Society of Onco-Nephrology (ASON). *J Onco-Nephrol* 2022;6(1-2):3-5.
- [17] Nesbitt H. American Society of Nephrology. Online Curricula – Onco-Nephrology [Internet]. [cité 17 octobre 2022]. Disponible sur : <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/>.
- [18] Chevalier T, Burtsey S, Barlesi F. Specialists to the rescue of oncologists for the management of toxicity occurring under combination of anticancer therapies. *J Thorac Oncol* 2018;13(11):e231-2.
- [19] Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002435.
- [20] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95.
- [21] Moss EM, Perazella MA. The role of kidney biopsy in immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity. *Front Med* 2022;9:964335.
- [22] Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
- [23] Zhang H, Li X, Huang X, Li J, Ma H, Zeng R. Impact of corticosteroid use on outcomes of non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2021;46(4):927-35.
- [24] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.
- [25] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(3):255-89.
- [26] Bolufer M, García-Carro C, Blasco M, Quintana LF, Shabaka A, Rabasco C, et al. Kidney biopsy in patients with cancer along the last decade: a multicenter study. *J Clin Med* 2022;11(10):2915.
- [27] Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12(1):81-8.
- [28] Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-126.
- [29] Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett RL, Abdel-Wahab N, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):103.
- [30] Andruska N, Mahapatra L, Hebbard C, Patel P, Paul V. Severe pneumonitis refractory to steroids following anti-PD-1 immunotherapy. *BMJ Case Rep* 2018;2018 [bcr-2018-225937].
- [31] Araujo DV, Muniz TP, Yang A, Keshavarzi S, Sorotsky H, Butler MO, et al. Real world outcomes and hepatotoxicity of infliximab in the treatment of steroid-refractory immune-related adverse events. *Curr Oncol* 2021;28(3):2173-9.
- [32] Martínez-Valenzuela L, Draibe J, Fulladosa X, Gomà M, Gómez F, Antón P, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in clinical oncology: a comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2021;22(5):2326.
- [33] Gérard AO, Andreani M, Fresse A, Parassol N, Muzzzone M, Pinel S, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced nephropathy: a French national survey. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(11):3357-64.
- [34] Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7(1):52.
- [35] Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor – associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):435-46.
- [36] Abou Alaiwi S, Xie W, Nassar AH, Dudani S, Martini D, Bakouny Z, et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000144.
- [37] Lee MD, Seethapathy H, Strohbehn IA, Zhao SH, Boland GM, Fadden R, et al. Rapid corticosteroid taper versus standard of care for immune checkpoint inhibitor induced

- nephritis: a single-center retrospective cohort study. *J Immunother Cancer* 2021;9(4):e002292.
- [38] Seethapathy H, Herrmann SM, Sise ME. Immune checkpoint inhibitors and kidney toxicity: advances in diagnosis and management. *Kidney Med* 2021;3(6):1074-81.
- [39] Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, Tchakarov A, Glass WF, Sheth RA, et al. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. *Oncoimmunology* 2021;10(1):1877415.
- [40] Jessel S, Austin M, Kluger HM. Mycophenolate as primary treatment for immune checkpoint inhibitor induced acute kidney injury in a patient with concurrent immunotherapy-associated diabetes: a case report. *Clin Oncol Case Rep* 2021;4(1):156.
- [41] Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):718-22.
- [42] Faieta A, Dancik T. Refractory acute interstitial nephritis in the setting of nivolumab therapy. *Case Rep Nephrol* 2021;2021:6640154.
- [43] Martins F, Sykietis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol* 2019;20(1):e54-64.
- [44] Shivaraj K, Tchakarov A, Dong Y, Lin JS. Tofacitinib for the treatment of refractory immune checkpoint inhibitor-associated immune nephritis. *Clin Kidney J* 2024;17(5):sfae127.
- [45] Jones J, Holmen J, De Graauw J, Jovanovich A, Thornton S, Chonchol M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):402-8.
- [46] Wang H, Lambourg E, Guthrie B, Morales DR, Donnan PT, Bell S. Patient outcomes following AKI and AKD: a population-based cohort study. *BMC Med* 2022;20(1):229.