

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et atteinte rénale: mise au point sur une pathologie émergente

Dr^s MHEDI BELKONIENE^a, GEORGES HALABI^b, SAMUEL ROTMAN^c et SÉBASTIEN KISSLING^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 399-403

Récemment, la compréhension des mécanismes immuns impliqués dans la réponse antitumorale a permis de développer de nouveaux traitements oncologiques, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. L'action de ceux-ci repose sur une rupture des mécanismes de tolérance immune envers la tumeur. Avec leur développement, on observe l'apparition d'effets indésirables d'un nouveau genre, s'apparentant à une autoimmunité et touchant différents systèmes. La toxicité rénale, sous la forme d'une néphrite tubulo-interstitielle, est une complication encore méconnue mais émergente.

Immune checkpoint inhibitors and renal toxicity: update about an emerging pathology

Recently, comprehension of immune mechanisms involved in anti-tumor responses has permitted the development of new oncologic drugs called immune checkpoint inhibitors. These drugs act by restoring anti-tumor responses. With their increasing use, we note a rise in the incidence rate of immune related adverse events, which can affect many organs. Renal toxicity, more precisely tubulo-interstitial nephritis, is still not well understood but an emerging complication.

INTRODUCTION

Historiquement, les stratégies médicamenteuses du traitement des cancers reposaient largement sur les chimiothérapies cytotoxiques. La compréhension des mécanismes d'interaction du système immunitaire avec les cellules tumorales a ouvert la voie à de nouvelles thérapies plus ciblées. De façon simplifiée, celles-ci altèrent la tolérance immune des lymphocytes face aux cellules tumorales.^{1,2}

L'activation d'un lymphocyte T qui rencontre un peptide sur le récepteur CMH d'une cellule présentatrice d'antigène nécessite une costimulation. Celle-ci correspond à une deuxième interaction récepteur-récepteur entre les deux cellules. Activé, le lymphocyte T devient «T effecteur». Deux protéines de surface particulières des lymphocytes, CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) et PD-1 (Programmed-Death 1) empêchent de façon compétitive cette costimulation.

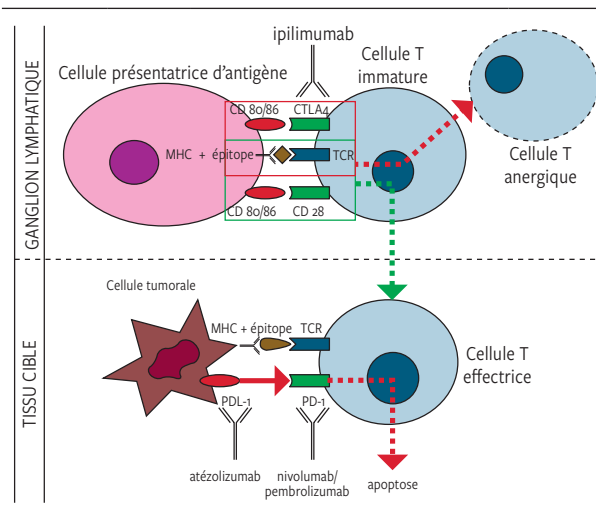
^a Service de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Service de néphrologie et hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Service de pathologie clinique, CHUV, 1011 Lausanne
mhedi.belkoniene@chuv.ch | georges.halabi@chuv.ch
samuel.rotman@chuv.ch | sebastien.kissling@chuv.ch

Par leur effet inhibiteur de l'activation lymphocytaire T (figure 1), elles génèrent une tolérance immune qui permet, chez l'individu sain, de réguler la réponse immune et d'empêcher le développement de phénomènes autoimmuns.³ On parle de «points de contrôle» (check point).

La CTLA4 est exprimée sur les lymphocytes T. Elle intervient en phase précoce de l'activation du lymphocyte T. PD-1 est quant à elle exprimée sur les lymphocytes T effecteurs et les lymphocytes B. Elle intervient plus tardivement dans la réponse immune. PD-1 lie le PDL-1 (son ligand), qui est exprimé sur la cellule présentatrice d'antigène mais aussi sur la cellule tumorale.³

FIG 1 Mécanisme d'action des IPCI

Dans le ganglion lymphatique, la transformation d'un lymphocyte T immature en LT activé nécessite une reconnaissance, par le TCR du LT, d'un antigène présenté sur le CMH de la cellule présentatrice d'antigène (APC) ainsi que la costimulation par l'interaction de CD28 du LT avec le récepteur CD80/86 de l'APC. Le LT activé devenu T effecteur prolifère et migre dans les organes cibles (rectangle et flèche verte). Le récepteur CTLA4 présent sur le LT est un ligand de CD80/86 de forte affinité qui empêche la costimulation par l'interaction CD28-CD80/86. L'interaction CTLA4-CD80/86 entraîne ainsi une anergie de la cellule T (rectangle et flèche rouge). L'ipilimumab, en se fixant sur CTLA4, autorise à nouveau la costimulation et l'activation en LT effecteur. Dans le tissu cible: l'interaction entre le CMH de la cellule tumorale et le TCR du LT permet l'activation de ce dernier. L'interaction PD-1/PD-L1 (signal inhibiteur) entraîne une anergie cellulaire (flèche rouge). Les anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) et anti-PD-L1 (atézolizumab) interfèrent avec cette interaction et permettent l'activation du LT. Ce mécanisme a lieu aussi dans certains tissus non tumoraux. CMH: complexe majeur d'histocompatibilité; TCR: T-Cell Receptor; IPCI: inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.



Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) sont des anticorps monoclonaux ciblant ces deux mécanismes de tolérance (figure 1). Tous favorisent indirectement l'activation en cellule T effectrice.³ Ces traitements sont utilisés en monothérapie ou en combinaison. Ils permettent, pour certaines néoplasies, une augmentation significative de la survie et de la qualité de vie des patients par rapport aux agents cytotoxiques classiques.³ La rupture de la tolérance immunitaire par les IPCI peut induire des effets indésirables liés à leur action, appelés «Immune related adverse events» (irAE). Ces irAE sont décrits depuis les études de phase 1.^{2,4} Une atteinte cutanée représente l'irAE le plus fréquent (jusqu'à 45% des patients), sous la forme d'une dermatite de grade I à IV. D'autres atteintes d'organes ou systèmes peuvent survenir (figure 2), certaines sévères, voire menaçant la vie.² Dans cet article, nous allons aborder, au travers de deux cas cliniques, quelques aspects de l'atteinte rénale secondaire aux IPCI. Celle-ci est largement dominée par une néphrite tubulo-interstitielle (NTI). Les autres atteintes sont beaucoup plus rares.^{3,5}

Cas clinique n°1

Il s'agit d'un patient de 78 ans avec un mélanome muqueux de l'œsophage d'emblée métastatique aux niveaux ganglionnaire et pulmonaire. Il reçoit une bithérapie (ipilimumab et nivolumab toutes les 3 semaines). Six semaines après la première injection et trois semaines après la dernière, on diagnostique une insuffisance rénale aiguë (IRA) sévère (stade KDIGO 3). La créatininémie (normale avant traitement) est mesurée à 1142 µmol/l et un traitement de dialyse est débuté. L'anamnèse est peu contributive. La revue de dossier rapporte la prise d'un IPP. Le sédiment urinaire montre 10 leucocytes par champ, une discrète microhématurie et quelques cylindres granuleux. La chimie urinaire sug-

gère une atteinte organique d'origine tubulaire (fraction d'excrétion du sodium (FENa): 9%; protéinurie: 2,6 g/24 heures dont 14% d'albumine). Un écho-doppler rénal est normal. Une ponction-biopsie rénale (PBR) montre un important infiltrat lymphocytaire mononucléé à forte prédominance T, qui infiltre le parenchyme et les tubules rénaux (tubulite) (figures 3A à 3C). La typisation lymphocytaire T indique 60% de lymphocytes T CD4+ et 40% de CD8+. On retient un diagnostic de NTI aiguë. Le traitement administré comprend la méthylprednisolone IV 500 mg/jour durant 3 jours puis prednisone 1 mg/kg durant 3 semaines puis en schéma dégressif. Une récupération partielle autorise l'arrêt de la dialyse après 10 jours. Toutefois, la persistance d'une IR sévère incite à mainte-

FIG 2 Incidence (en%) des principaux irAE

Les valeurs données représentent l'incidence pour des monothérapies, les combinaisons d'IPCI ne sont pas prises en compte. Les toxicités sont comptées à partir d'un grade I hormis pour la toxicité rénale (grade ≥ 2). La toxicité rhumatologique comprend principalement les arthralgies et des myalgies aspécifiques. Les arthrites et myosites sont rares (< 1%). Toxicité neurologique: toute cause confondue l'incidence est de 1%, mais de récentes études montreraient une incidence d'env. 5%. Les incidences des toxicités cardiaque, oculaire et hématologique sont < 1%. irAE: immune-related adverse events.

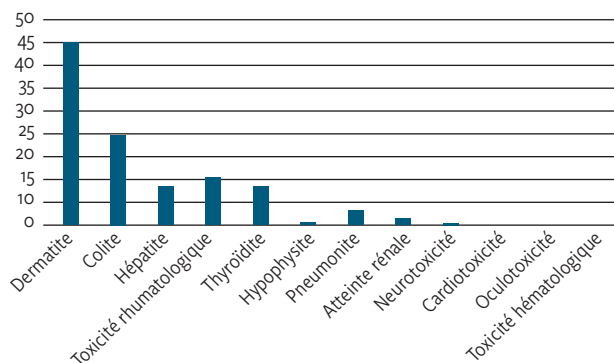
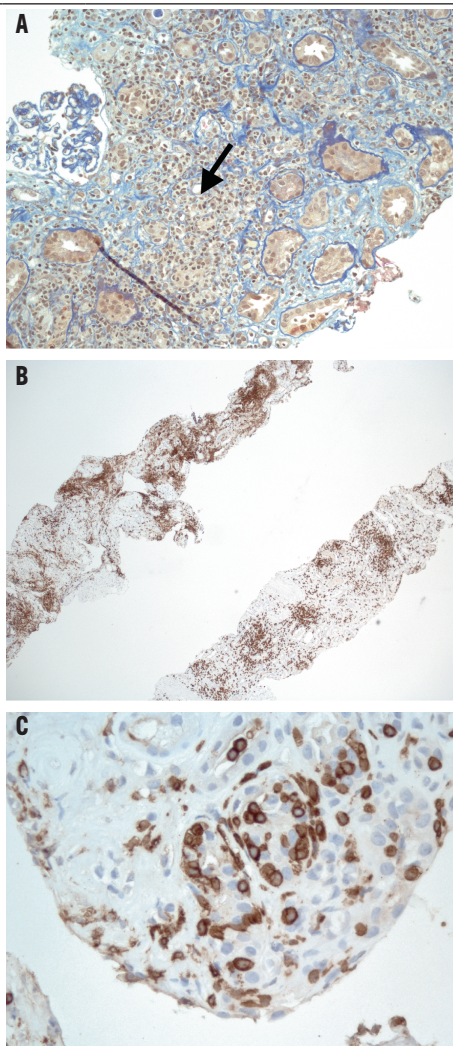


FIG 3 Histologie de la ponction biopsie rénale

A. Coloration (trichrome, FAOG) qui montre un important infiltrat inflammatoire mononucléé tubulo-interstitiel, caractéristique d'une néphrite interstitielle (flèche). En bleu, présence d'une composante de fibrose interstitielle débutante (grossissement: 200 x).
 B. Marquage immunohistochimique à l'aide de l'anticorps anti-CD3 qui met en évidence l'importance de la population lymphocytaire T au sein de l'infiltrat mononucléé tubulo-interstitiel (grossissement: 40 x).
 C. Marquage immunohistochimique par l'anticorps anti-CD3 qui met en évidence une lésion de tubulite lymphocytaire T (grossissement: 400 x).



nir une posologie de 30 mg/jour jusqu'à la fin du 3^e mois, délai à partir duquel la fonction rénale s'améliore puis se stabilise (créatininémie 200 µmol/l). La corticothérapie est ensuite réduite plus rapidement sur 3 mois.

Cas clinique N°2

Patiente de 59 ans qui présente un mélanome cutané avec des métastases (sous-cutanées et ganglionnaires), traité dès février 2014 par IPCI (combinaison d'ipilimumab et de nivolumab versus monothérapie, la rupture de l'aveugle (*unblinding*) n'est pas possible, car le traitement est administré dans le cadre d'une étude). Les IPCI sont stoppés en mars 2016 en raison d'une colite de grade 3, qui est traitée par dexaméthasone en schéma dégressif sur 7 mois. Au sevrage complet, soit 8 mois après la dernière dose d'immunothérapie, elle développe une IRA de grade KDIGO 3 (créatinine plasmatique 232 µmol/l). À l'anamnèse, on relève une prise d'IPP depuis 6 mois. Il existe une pyurie stérile avec des cylindres leucocytaires sans hématurie. La chimie urinaire suggère une atteinte organique tubulo-interstitielle (FENa: 1,4%; protéinurie: 650 mg/24 heures dont 18% d'albumine). Une PBR montre une NTI intéressant 20% du parenchyme rénal, à prédominance lymphocytaire T (90%), composée de 80% de lymphocytes T CD4+ et 20% de CD8+. Une corticothérapie par prednisone à la dose de 1 mg/kg est initiée, avec un sevrage sur 3 mois. La récupération de la fonction rénale est excellente.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence exacte des NTI secondaires aux IPCI n'est pas encore bien connue et dépend de la définition appliquée et du grade de l'IRA (**tableau 1**).⁶ La plus grande série, qui inclut plus de 3000 patients, rapporte une incidence globale des atteintes rénales suffisamment sévères pour conduire à la réalisation d'une PBR de 2,2%, s'élevant à 4,9% lors de traitement combiné (ipilimumab + nivolumab).¹ L'incidence des atteintes sévères (grade III-IV) ne concernerait que 0,6% des cas. Selon une revue récente, l'incidence de l'IRA de grade 2 selon AKIN pourrait atteindre 5 et 10%, respectivement pour les anti-CTLA4 et les anti-PD-1.⁵ L'orientation étiologique par la PBR n'y était toutefois pas systématique.⁵ Ainsi, des médicaments potentiellement néphrotoxiques, fréquemment consommés dans le contexte oncologique, pourraient représenter des facteurs confondants responsables d'une surestimation de l'incidence des irAE rénaux.³ En contrepartie, il est fort probable qu'un certain nombre d'atteintes rénales puissent être prévenues, voire décapitées par une corticothérapie conduite pour un irAE non rénal simultané ou antérieur. En effet, l'atteinte rénale est fréquemment retardée par rapport à d'autres irAE.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE RÉNALE

La physiopathologie de la NTI liée aux IPCI n'est pas complètement élucidée.^{1,7} Il existe une latence caractéristique de

plusieurs semaines, voire de plusieurs mois entre la première exposition à l'agent et son développement. Le délai de plusieurs mois observé parfois entre la dernière administration de l'IPCI et le diagnostic de la néphropathie souligne la responsabilité d'une modulation de la réponse immune par le médicament, laquelle perdure plusieurs mois après son interruption.^{1,7} Cette modulation correspond à une perte de tolérance immune liée à l'effet des IPCI.

Des observations suggèrent le rôle supplémentaire d'une activation des lymphocytes T par des médicaments pouvant induire une NTI en dehors de ce contexte. La prescription de ceux-ci atteint en effet 73% chez les patients qui développent une NTI liée aux IPCI.⁸ Elle est particulièrement importante, atteignant 54 et 22%, respectivement pour les IPP et les AINS.^{9,10} Dans la même série, seuls 33% des contrôles (IPCI sans irAE) consommaient des IPP.

D'autres théories pourraient expliquer la genèse des irAE dans le rein: en particulier, l'expression constitutive de PDL-1 par les cellules tubulaires rénales laisse supposer l'importance dans le rein de cette voie régulatrice de l'autoimmunité lymphocytaire T. Le blocage de cette voie pourrait favoriser le développement d'une NTI en altérant la tolérance face à des antigènes exogènes (par exemple, médicaments), voire intrinsèques. Notons qu'une telle expression de CTLA4 n'a pas été retrouvée dans le rein.^{1,3} Comme autre hypothèse, une réactivation de cellules thymiques T autoréactives dormantes par l'inhibiteur de PD-1 pourrait aussi intervenir dans la levée de l'immunotolérance dans divers tissus périphériques comme le rein.³

Enfin, l'hypothèse du mimétisme moléculaire (*molecular mimicry*), rencontré dans la myocardite liée aux IPCI, n'est pas exclue. Au cours de celle-ci, il pourrait exister une réaction croisée entre des épitopes tumoraux et exprimés par les cellules du myocarde. Aucun phénomène similaire n'a toutefois été étudié pour le rein.¹

	TABLEAU 1	Classification de l'atteinte rénale par les IPCI selon AKIN et CTCAE	
--	------------------	-----------------------------------------------------------------------------	--

↑: augmentation; AKIN: acute kidney injury; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Scr: créatinine sérique; 1+, 2+, 3+: gradation semi-quantitative de la protéinurie par la bandelette urinaire; LSN: limite supérieure de la norme; IPCI: inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

	AKIN	CTCAE
Grade I	↑ Scr de ≥ 26,5 µmol/l ou ≥ 1,5 x la valeur de base	↑ Scr > 1,5 LSN et protéinurie 1+ ou 0,3-0,9 g/24 h
Grade II	↑ Scr ≥ 2 x valeur de base	↑ Scr 1, 5-3 x valeur de base ou ↑ 1,5-3 x LSN, et protéinurie 2+ ou 1- 3,4 g/24 h
Grade III	↑ Scr ≥ 3 x valeur de base ou ↑ Scr à ≥ 354 µmol/l et ↑ > 44,2 µmol/l de la valeur de base ou initiation de la dialyse	↑ Scr > 3 x valeur de base ou ↑ > 3-6 x LSN Protéinurie 3+ ou ≥ 3,5 g/24 h
Grade IV	-	↑ Scr > 6 x LSN ou hémodialyse
Grade V	-	Décès

(Selon réf.17).

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le patient est en général asymptomatique jusqu'au stade avancé d'insuffisance rénale. Des symptômes en lien avec des irAE extrarénaux concomitants, observés dans 43 à 87% des cas, peuvent coexister.^{8,11} L'hypertension nouvelle est plutôt rare avant un stade très sévère d'insuffisance rénale, tout comme l'oligurie.⁵ Un suivi biologique (créatinine plasmatique, sédiment et chimie urinaires au minimum avant chaque injection d'IPCI) est ainsi de rigueur puisqu'une élévation de la créatininémie ainsi que l'examen des urines pourront être les seuls indices d'une atteinte rénale même sévère. La pyurie stérile (leucocytes à la bandelette urinaire ≥ 1+) est toutefois absente dans près de 50% des cas.¹¹ La protéinurie, en principe de profil tubulaire, est généralement de faible débit, voire absente dans près de 30% des cas, quelle que soit la sévérité de l'atteinte rénale.^{15,11} La prudence est de rigueur chez les patients ayant une faible masse musculaire. Dans ce contexte, une augmentation de la créatininémie > 1,5 fois la valeur de base peut encore donner l'illusion d'une fonction rénale normale en appliquant les formules CKD-EPI et MDRD. En cas d'atteinte rénale, il est nécessaire d'investiguer les potentielles causes non liées aux IPCI.¹⁷ Une hypovolémie sera corrigée. L'anamnèse médicamenteuse est primordiale et toute médication néphrotoxique sera interrompue. Une échographie des voies urinaires avec doppler rénal permettra d'exclure une pathologie obstructive ou des vaisseaux. Une PBR sera proposée en cas de doute diagnostique, puisque la connaissance du diagnostic est déterminante pour définir les possibilités thérapeutiques futures de la maladie oncologique.¹⁷

HISTOPATHOLOGIE

La PBR est le pilier du diagnostic. Dans la plus grande série de patients avec IRA ayant bénéficié d'une PBR, une NTI a été retrouvée chez 56 patients sur 60 (93%).¹¹ En cas de NTI, la biopsie montre un infiltrat interstitiel et tubulaire à prédominance de lymphocytes T CD4+. Une composante granulomateuse est observée occasionnellement.⁹ De rares atteintes glomérulaires ont été décrites et peuvent se traduire par une protéinurie, voire un syndrome néphrotique (tableau 2).⁹⁻¹³

TRAITEMENT

Le traitement dépend de la sévérité de l'atteinte rénale et de l'imputabilité des IPCI.^{2,7} En cas d'atteinte correspondant à une toxicité de grade I, on pourra retarder l'administration d'IPCI et réaliser des investigations concernant l'étiologie de l'IRA tout en suivant la fonction rénale de manière rapprochée.⁷ Toute source néphrotoxique sera éliminée. En cas d'aggravation ou si le patient se présente d'emblée avec une IRA de grade AKIN 2 (ou une atteinte CTCAE II), un arrêt du traitement est indiqué jusqu'à la compréhension complète de la problématique. La confirmation d'un irAE, en principe par la PBR, justifiera une corticothérapie. Pour les atteintes de grade III ou IV, la Société européenne d'oncologie recommande d'instaurer une corticothérapie par voie générale.² Aucun schéma de stéroïdes n'a été étudié, mais la sévérité de l'atteinte rénale pourra influencer l'intensité de la corticothérapie.

TABLEAU 2 Atteintes rénales liées aux IPCI confirmées en histopathologie

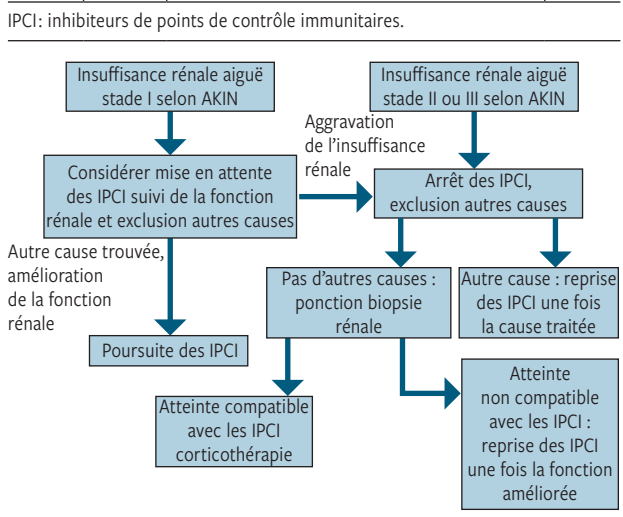
Études	NTI	NTA	GNPI	LGM ou GEM	HSF	Autre
Cortazar et coll. ⁹ (ipi, nivo, pem)	12 (3 granulom)	-	-	-	-	1 (MAT)
Shirali et coll. ¹⁰ (ipi, nivo, pem)	6	-	-	-	-	-
Cortazar et coll. ¹¹ (ipi, nivo, pem)	56	-	1	1	-	1 (anti-MBG)
Izzedine et coll. ¹² (pem)	4	5	-	2	-	-
Mamlouk et coll. ¹³ (pem, nivo, ate)	7 (1 granulom)	2	1	-	1	1 (amyloïdose)

Pem: pembrolizumab; nivo: nivolumab; ipi: ipilimumab; ate: atézolizumab; NTI: néphrite tubulo-interstitielle; NTA: nécrose tubulaire aiguë; GNPI: glomérulonéphrite pauci-immune; LGM: lésions glomérulaires minimes; GEM: glomérulonéphrite extra-membraneuse; HSF: hyalinose segmentaire et focale; MAT: microangiopathie thrombotique; granulom: granulomateuse; anti-MBG: antimembrane basale glomérulaire; C3GN: glomérulopathie à dépôts de C3.

Celle-ci sera poursuivie à dose dégressive sur une période d'environ 3 mois en principe au vu de la durée de l'effet des IPCI⁷ (figure 4). La question relative à la diminution de l'efficacité du traitement antitumoral par les corticoïdes n'est pas totalement résolue. Selon des études rétrospectives, un traitement stéroïdien introduit très précocement (< 8 semaines) après le début d'un traitement d'IPCI pourrait altérer le pronostic oncologique.¹⁴ Il ne semble pas que cela soit le cas si l'introduction des corticoïdes est plus tardive. Enfin, le mycophénolate mofétil pourrait être ajouté pour des cas réfractaires ou comme épargne cortisonique en cas de traitement corticoïde prolongé.^{2,3}

Des séries de cas rapportent une récupération rénale partielle ou totale chez une grande majorité des patients. La dialyse est

FIG 4 Démarche en cas d'atteinte rénale au cours d'un traitement par IPCI



rarement nécessaire.^{7,11} Les enjeux soulèvent forcément la question de la possibilité de réintroduire des IPCI après un irAE. Après la réintroduction d'IPCI, deux études rétrospectives montrent une récurrence d'irEA de tous genres, de l'ordre de 50-55%, sans augmentation significative de la gravité de ces événements.^{15,16} Dans une série rétrospective multicentrique de patients souffrant d'IRA imputable aux IPCI, une réintroduction des IPCI a été tentée chez 22% d'entre eux. Parmi ceux-ci, seuls 23% présentaient une récurrence de l'IRA.¹¹ Ceci peut faire envisager une réintroduction des IPCI après un épisode d'IRA. Le cas échéant, celle-ci sera toujours très encadrée.

CONCLUSION

La NTI liée aux IPCI est une pathologie nouvelle dont l'incidence est probablement sous-estimée. Son diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'une PBR et son traitement sur l'éviction des IPCI et sur une corticothérapie. La réintroduction des IPCI après une atteinte rénale doit être décidée au cas par cas et en fonction de critères multiples (sévérité de l'atteinte rénale, pronostic oncologique et alternatives théra-

peutiques). Les enjeux sont tels qu'il est primordial d'éviter la prescription de médicaments susceptibles de favoriser le développement d'une néphrotoxicité par les IPCI. Les études futures permettront probablement de définir une prise en charge à la fois standardisée, mais également individualisée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'atteinte rénale liée aux IPCI est sous-estimée
- Un monitoring régulier de la fonction rénale peut être le seul point d'appel pour un éventuel irAE (Immune relative adverse events)
- En cas d'atteinte rénale, il faut également évoquer d'autres causes «plus classiques» et les rechercher chez des patients fragiles avant d'évoquer un irAE avec toujours une confirmation par biopsie vu l'implication thérapeutique
- Le traitement par corticothérapie est généralement long et nécessite un suivi de ces effets secondaires

1 ** Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2039-52.

2 ** Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.4):iv119-42.

3 Shingarev R, Glezerman IG. Kidney complications of immune Checkpoint inhibitors: a review. *Am J Kidney Dis* 2019;74:529-37.

4 Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:91-9.

5 Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune Checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol* 2017;45:160-9.

6 Ponte B, Saudan P. L'insuffisance

rénale aiguë en 2008. *Rev Med Suisse* 2008;4:568-75.

7 ** Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int* 2020;97:62-74.

8 Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune Checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1692-700.

9 * Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016;90:638-47.

10 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;68:287-91.

11 **Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and

outcomes of immune Checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020; epub ahead of print.

12 Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12:81-8.

13 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.

14 European Society for Medical Oncology Conferences, Early Introduction of Corticosteroids May Alter the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors, 12 décembre 2019, www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-Immuno-Oncology-Congress-2019/Congress-Coverage/News-Press-Releases/Early-Introduction-of-Corticosteroids-May-Alter-the-Efficacy-of-Im-

mune-Checkpoint-Inhibitors 15 Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune Checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019; epub ahead of print.

16 Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018;29:250-5.

17 Sise ME, et al. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *Oncologist* 2019;24:735-42.

* à lire

** à lire absolument