

# Néphrite interstitielle aiguë dans le décours d'un traitement par pembrolizumab

Romain Dury<sup>1</sup>, Valentin Van Den Bossche<sup>2</sup>, Kim Vanderheyde<sup>2</sup>, Sophie Jossart<sup>2</sup>

## Acute interstitial nephritis under pembrolizumab treatment

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor expressed on the surface of cytotoxic T lymphocytes. Along with other specific antibodies, it belongs to the class of immune checkpoint inhibitors (ICI). Its use as monotherapy is particularly indicated in the first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancers (NSCLC) without oncogenic addition (ALK or EGFR mutations) and expressing the PD-L1 receptor at  $\geq 50\%$  on the surface of tumor cells, corresponding to a high tumor proportion score (TPS score), which has shown predictive of a better response to treatment (1) (2) (3). We have presented herein the case of a patient with a pembrolizumab-treated NSCLC complicated by acute interstitial nephritis (AIN) under pembrolizumab immunotherapy. Permanent discontinuation of pembrolizumab and treatment with intravenous corticosteroids enables us to gradually normalize the patient's renal function. Nephritis is one of the rare potential undesirable effects associated with immunotherapy. New toxicity profiles associated with immune checkpoint inhibitors require the reporting of any symptoms or biological abnormalities detected during their use in order to initiate prompt management of these immunotherapy-related undesirable effects.

### KEY WORDS

Immunotherapy, acute interstitial nephritis, pembrolizumab, undesirable effects

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Avec d'autres anticorps spécifiques, il fait partie des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI). Son utilisation en monothérapie est notamment indiquée en première ligne dans les carcinomes bronchiques non-à petites cellules (CBNPC) métastatiques, sans addictions oncogéniques (mutations ALK ou EGFR) et exprimant à la surface des cellules tumorales le récepteur PD-L1 à 50% ou plus, correspondant à un score de proportion tumorale élevé (TPS score), et prédictif d'une meilleure réponse au traitement (1-3).

Nous présentons ici le cas d'un patient atteint d'un CBNPC traité par pembrolizumab chez lequel nous mettons en évidence une néphrite interstitielle aiguë (NIA) dans le décours de son traitement par immunothérapie.

L'arrêt définitif du pembrolizumab et un traitement par corticoïdes intraveineux permettront de normaliser progressivement la fonction rénale du patient.

La néphrite est un des effets secondaires rares possibles lors de l'utilisation d'une immunothérapie.

Les nouveaux profils de toxicité liés aux inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité nécessitent de déclarer tout symptôme ou anomalie biologique découvert lors de son utilisation afin de permettre une meilleure prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie.

### Que savons-nous à ce propos ?

- Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Avec d'autres anticorps spécifiques, il fait partie des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI).
- La néphrite est un des effets secondaires rares possibles lors de l'utilisation d'une immunothérapie.
- Les nouveaux profils de toxicité liés aux inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité nécessitent de déclarer tout symptôme ou anomalie biologique découvert lors de son utilisation afin de permettre une meilleure prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie.

### Que nous apporte cet article ?

- Cet article permet de sensibiliser les professionnels de la santé à la néphrite immuno-induite et plus généralement aux effets secondaires liés à l'immunothérapie, qui est une nouvelle voie dans la lutte contre le cancer que nous utilisons de plus en plus.

## What is already known about the topic?

- Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor expressed on the surface of cytotoxic T lymphocytes. Along with other specific antibodies, it belongs to the class of immune checkpoint inhibitors (ICI).
- Nephritis is one of the rare potential undesirable effects reported in association with immunotherapy.
- New toxicity profiles associated with immune checkpoint inhibitors require the reporting of any symptoms or biological abnormalities detected during their use in order to initiate prompt management of these immunotherapy-related undesirable effects.

## What does this article bring up for us?

- This article has been written in order to help educate health professionals about immune-induced nephritis and, more generally, the undesirable effects related to immunotherapy, which is increasingly used in the fight against cancer.

## INTRODUCTION

Depuis trois ans, les ICI ont bouleversé la prise en charge des cancers. Ils ciblent l'interaction entre cellule tumorale et cellule immunitaire par l'intermédiaire de l'axe PD-1/PD-L1, réactivant ainsi le système immunitaire du patient contre le cancer et pouvant possiblement induire une réponse immunitaire mémoire.

En stimulant parfois de manière excessive le système immunitaire, ces nouveaux traitements ont fait émerger de nouveaux effets secondaires, différents de ceux bien connus des chimiothérapies, et qui ne sont pas sans conséquences.

En fonction de la sévérité des effets indésirables, des traitements doivent être rapidement mis en place pour éviter la perte de l'organe atteint voire la mort du patient. Si certaines toxicités fréquentes liés à l'immunothérapie sont maintenant bien connues telles que la colite ou la pneumopathie immuno-induite, il est important de garder à l'esprit que d'autres réactions imprévues, pouvant apparaître de manière précoce ou tardive, sont également possibles.

Nous mettons ici l'accent sur la néphrite, un effet secondaire lié à l'immunothérapie peu fréquent (incidence de < 1% pour les atteintes de grades 3 ou 4 avec les anti-PD-1 seuls) de manière à sensibiliser les professionnels de la santé aux effets secondaires rares de l'immunothérapie (4).

## OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 67 ans se présente en consultation à l'hôpital de jour oncologique afin de recevoir sa huitième cure d'immunothérapie par pembrolizumab dans le cadre d'une première ligne de traitement pour un carcinome bronchique épidermoïde moyennement différencié stadifié cT4N3M1a, soit un stade IVa selon la dernière classification TNM (8<sup>e</sup> édition de l'UICC, 2017) avec une forte expression du taux de PD-L1 (score TPS >50%) et en réponse partielle au bilan scannographique réalisé après la quatrième cure selon les critères I-RECIST.

À l'anamnèse pré-thérapeutique, le patient décrit des troubles mictionnels depuis trois semaines avec pollakiurie et nycturie. Il précise boire au minimum 1L d'eau par jour. La diurèse semble conservée. Le patient signale également des épisodes d'hématurie macroscopique présents depuis un an qu'il n'a encore jamais rapporté à un

médecin auparavant. Il est ballonné avec une alternance de diarrhées et de constipation. Il se plaint essentiellement d'une fatigue importante et d'une inappétence avec perte de poids de 6 kg en trois semaines.

Les antécédents principaux du patient comprennent une BPCO de stade 2 groupe D (> 2 exacerbations/an et score de dyspnée mMRC > 2) selon la dernière classification GOLD (2019) et un tabagisme ancien évalué à 30UAP. Il n'a pas d'allergie connue.

Le traitement chronique du patient comporte un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) initié il y a moins d'un an et un inhalateur comprenant une association d'un  $\beta_2$ -agoniste à longue durée d'action, un anticholinergique à longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés qu'il prend depuis environ six mois.

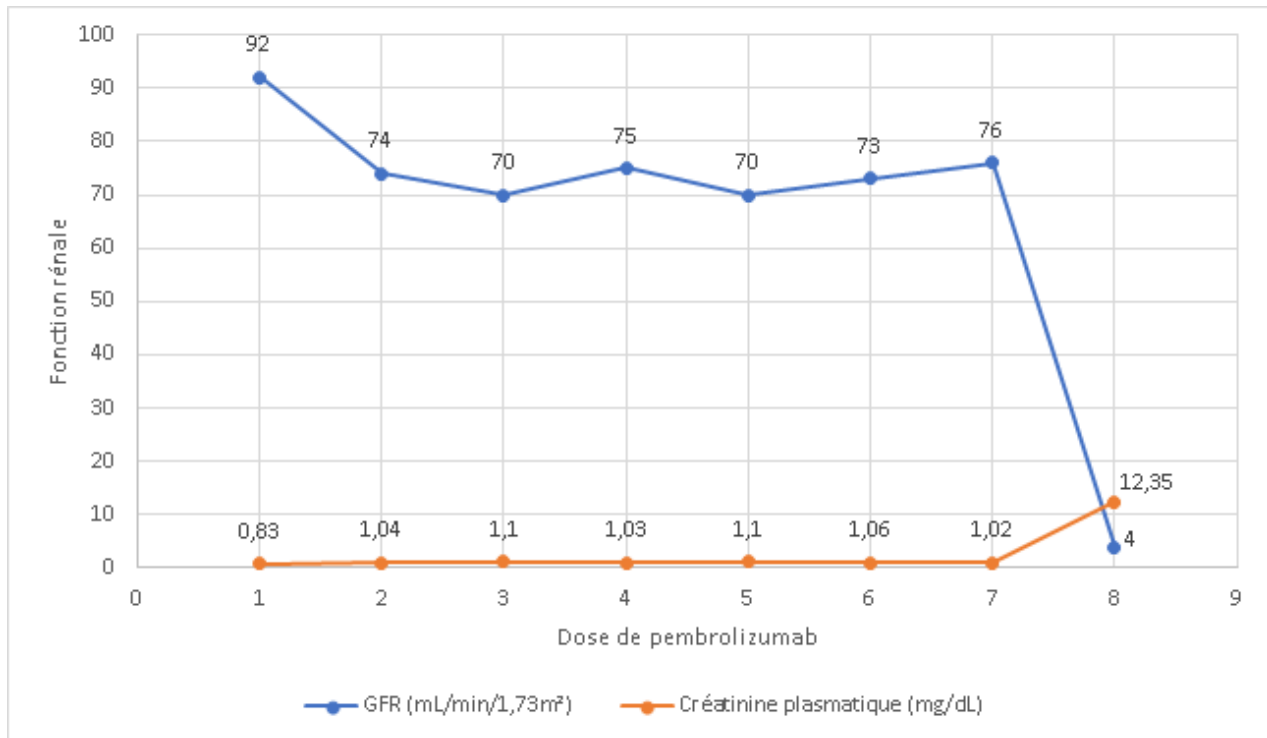
À l'examen clinique, le patient est eupnéique au repos. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. L'examen de l'abdomen ne montre pas d'anomalies hormis une légère matité sus-pubienne. Il n'y a pas d'infiltration œdémateuse des membres inférieurs.

La biologie d'admission pré-thérapeutique met en évidence une insuffisance rénale aiguë chez un patient sans atteinte rénale chronique préalable avec une créatininémie à 12mg/dL (norme : 0.5 - 1.2mg/dL), une urée sanguine à 277mg/dL (n : 15 - 45mg/dL) et une filtration glomérulaire évaluée à 4mL/min/1.73m<sup>2</sup> selon la formule CKD-EPI (Tableau 1). Ces valeurs correspondent à une atteinte de sévérité de grade 4 selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

On objective également une hyperkaliémie dosée à 5.2mmol/L (n : 3.5 - 5mmol/L) et une hyperphosphorémie à 2.62mmol/L (n : 0.65 - 1.62mmol/L) sans anomalies rythmiques ou neurologiques observées durant l'hospitalisation. La CRP est augmentée à 101mg/L (n : < 5mg/L).

L'électrophorèse des protéines montre un profil inflammatoire non spécifique avec des composés oligoclonaux dans la zone gamma. Le sédiment urinaire et la collecte urinaire de 24 heures mettent en évidence une protéinurie mesurée à 0.42g/L (n : 0 - 0.15g/L) et 0.8g/24h (n : 0 - 0.15g/24h) respectivement avec une microalbuminurie dosée à 90mg/L (n : 0-25mg/L) et 220mg/24h (n < 30mg/24h). L'oxalurie est de 14.2mg/L et 34.8mg/24h (n : 7 - 44mg/24h). Le sédiment met également en évidence une hématurie mesurée à 34 globules rouges/ $\mu$ L (n : < 25 GR/ $\mu$ L) et ne montre pas de globules rouges dysmorphiques.

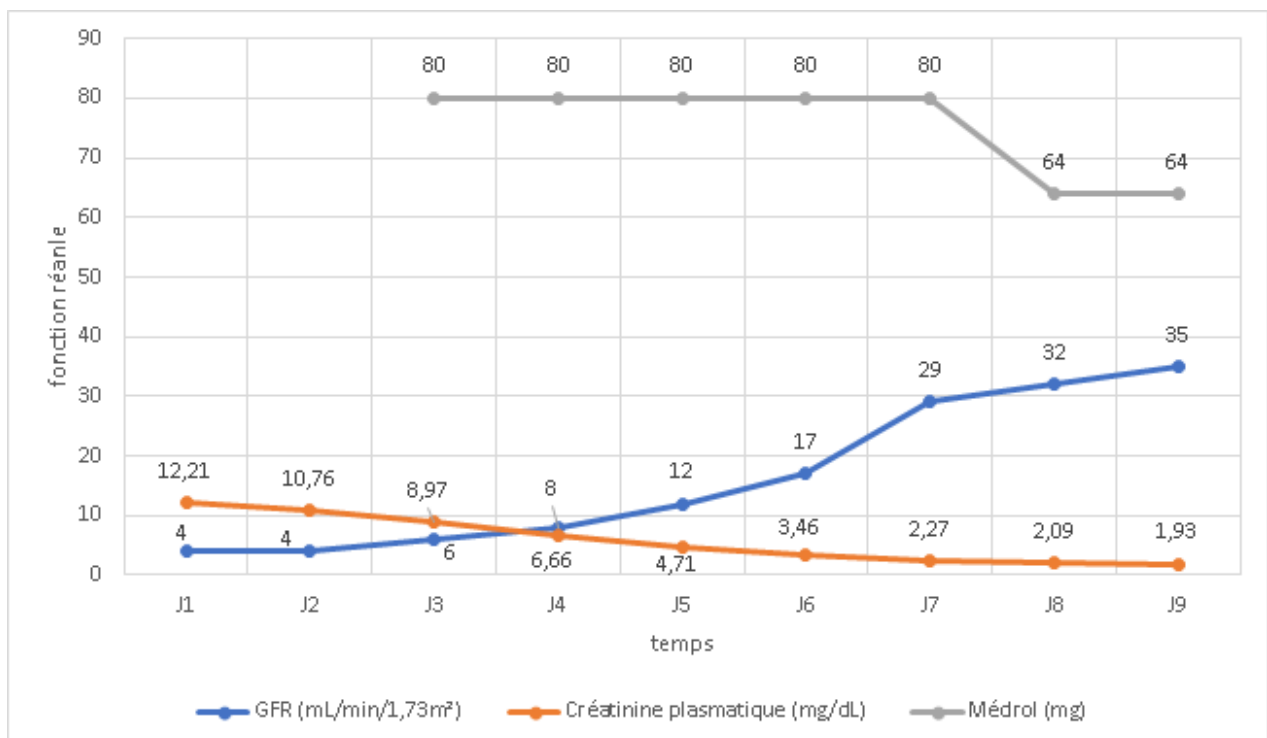
**TABEAU 1. Évaluation de la fonction rénale avant chaque dose de pembrolizumab administrée**



L'échographie des voies urinaires permet d'exclure une urétéro-hydronephrose et un obstacle post-rénal. Les reins apparaissent turgescents, avec des zones d'hyperéchogénéicité corticale, compatibles avec une néphropathie interstitielle.

Devant le diagnostic hautement probable de néphrite immuno-induite, un traitement par corticoïdes intraveineux à la dose de 1mg/kg est démarré sans tarder avec décroissance progressive prévue sur un mois (Tableau 2).

**TABEAU 2. Évaluation de la fonction rénale durant l'épisode de néphrite interstitielle aiguë et évolution sous traitement par corticoïdes.**



Le recours à une biopsie rénale est discuté avec les néphrologues mais celle-ci ne sera finalement pas réalisée vu la bonne évolution clinique et biologique du patient sous traitement.

Un schéma dégressif des doses de corticoïdes sera poursuivi par le patient. L'atteinte rénale immuno-induite par les IPP n'étant pas exclue formellement, un antiacide autre que les IPP est prescrit au patient. Une héparine de bas poids moléculaire est également prescrite en prévention primaire d'évènements thrombo-embolique veineux dans le contexte oncologique, après normalisation de la fonction rénale.

Le diagnostic différentiel de l'insuffisance aiguë se partage en trois grands types :

- l'atteinte pré-rénale, caractérisée par une hypoperfusion rénale que l'on peut retrouver quand il y a diminution du volume circulant efficace (diarrhées, vomissements, ...), une baisse du débit cardiaque (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ...), une vasodilatation périphérique (sepsis, médicaments anti-hypertenseurs, ...), une vasoconstriction rénale (sepsis, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, ...) ou une occlusion des gros vaisseaux. Dans notre cas, le patient présente certes des diarrhées mais il n'est pas déshydraté. Son rapport urée/créatinine est également fort diminué (< 40). L'hypothèse d'une origine pré-rénale est raisonnablement écartée ;
- l'atteinte post-rénale est causée par une obstruction à l'évacuation urinaire qui peut être intratubulaire (dépôts de cristaux ou protéines dans les tubules rénaux) ou extrarénale (lithiase, hypertrophie prostatique, fibrose rétro-péritonéale, métastases, ...). Ce diagnostic n'est pas retenu devant un débit urinaire préservé et l'absence d'obstacle post-rénal visualisé ;
- l'atteinte rénale ou parenchymateuse peut, quant à elle, être d'origine ischémique comme dans la nécrose tubulaire aiguë (NTA), immuno-allergique dans la néphrite interstitielle (NIA) ou auto-immunitaire dans l'atteinte glomérulaire.

Dans le cas présenté, c'est la néphrite interstitielle qui nous a semblé être le mécanisme le plus probable, par atteinte immuno-allergique du rein d'origine médicamenteuse secondaire au pembrolizumab ou éventuellement aux IPP que prend le patient depuis moins d'un an.

Devant les résultats biologiques concordant (insuffisance rénale aiguë, élévation des LDH et hyperphosphorémie), un syndrome de lyse tumorale a également été évoqué même si ce phénomène est rare dans les cancers pulmonaires il reste possible si la taille de la tumeur est importante.

À noter qu'un polype vésical, responsable de l'hématurie macroscopique, a été mis en évidence à la cystoscopie. Il sera réséqué par voie trans-urétrale par après.

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les néphrites liées à l'immunothérapie sont des évènements immuno-allergiques gradés selon la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale. Un dosage de la créatininémie, supérieur à 6 fois la norme, comme c'est le cas chez notre patient, nous permet de conclure à une sévérité de grade 4 selon l'échelle de gravité des effets secondaires liés à l'immunothérapie créée par l'*American Society for Clinical Oncology* (ASCO) et reprise par les sociétés belge (BSMO) et européenne (ESMO) (4,5). Les mécanismes de cette réaction immuno-allergique ne sont pas encore totalement décrits. Il est possible que chez les patients traités par des médicaments décrits comme responsables de NIA (IPP, AINS), le traitement par inhibiteurs de checkpoints immunitaires lève la tolérance immunitaire qui normalement protège les reins de ces médicaments (6).

Bien que les premières études concernant l'immunothérapie dans le cancer ne décrivent que de rares cas d'atteintes rénales liées à l'immunothérapie, des recherches plus récentes semblent montrer le contraire. Ces nouvelles données démontrent que les diagnostics histologiques post-biopsie les plus fréquemment retenus sont ceux de néphrite interstitielle aiguë et de nécrose tubulaire aiguë, avec plus rarement des cas de glomérulonéphrites à lésions minimales (7,8).

Vu la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale, notre démarche a été de traiter le patient directement avec des corticoïdes par voie intraveineuse.

Selon l'avis du néphrologue contacté par nos soins, une biopsie rénale aurait été indiquée pour permettre le diagnostic de certitude si le patient présentait des symptômes de gravité liés à son insuffisance rénale aiguë. Selon les guidelines américaines de la prise en charge des effets secondaires liés à l'immunothérapie, une telle atteinte de la fonction rénale nécessite un traitement par corticoïdes intraveineux dans un centre où la dialyse du patient est possible (4).

Plusieurs cas de néphrites interstitielles aiguës sur ICI ont déjà été décrits dans la littérature, le plus souvent dans le cadre du traitement d'un mélanome où deux molécules d'immunothérapie sont utilisées simultanément (9,10).

Dans le cancer bronchique, deux cas de néphrites interstitielles aiguës sur adénocarcinome traité par nivolumab, un autre anti-PD-1, ont été décrits. Dans les deux cas, l'arrêt du nivolumab et une thérapie par corticoïdes ont été suffisant pour récupérer la fonction rénale des patients (11,12). Dans l'étude Keynote 189, où le pembrolizumab est associé à une chimiothérapie par pemetrexed et un sel de platine dans le cadre d'une première ligne de traitement pour un CBNPC métastatique, une incidence importante de néphrite interstitielle est pointée. Celle-ci est expliquée par la toxicité du pemetrexed sur le rein (13).

Dans l'étude Keynote 407, où le pembrolizumab est alors associé à un sel de platine seul, l'incidence majorée de néphrite interstitielle n'est pas retrouvée (14).

Malgré l'absence de preuve histologique, la rapide amélioration biologique à l'arrêt de l'immunothérapie et la chronologie entre l'introduction du pembrolizumab et la néphrite doivent nous faire considérer que le patient a présenté un effet indésirable au niveau rénal des ICI.

Une atteinte aussi sévère contre-indique malheureusement la réintroduction de l'immunothérapie dans le traitement du patient.

Un traitement de seconde ligne, moins efficace, par chimiothérapie sera proposé au patient lors de la progression de la maladie car des études démontrent qu'il peut persister une réponse à l'immunothérapie après l'arrêt de celle-ci (15,16).

Dans notre cas, la première évaluation oncologique par imagerie après l'arrêt du pembrolizumab ne montre pas d'évolution péjorative des lésions cancéreuses.

Des tentatives de réintroduction de l'immunothérapie après effets secondaires rénaux ont été publiées et montrent une récurrence encore plus sévère des atteintes rénales menant parfois à la mort du patient (7).

Il nous manque encore des données pour l'affirmer mais il semble exister un lien entre sévérité et efficacité des traitements par immunothérapie. Ces atteintes graves sont dès lors d'autant plus dommageables pour le patient que l'efficacité du traitement par immunothérapie serait plus importante chez les patients ayant subi des effets secondaires liés à l'immunothérapie que les patients indemnes de toutes réactions secondaires au traitement (17).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Une détection précoce et une prise en charge rapide des toxicités liées à l'immunothérapie, avec une approche multidisciplinaire, offrent de plus grandes chances de récupération de la fonction initiale pour le patient et ainsi la possibilité de poursuivre ultérieurement le traitement. Selon le grade de sévérité des effets secondaires, l'immunothérapie doit parfois être provisoirement suspendue voire complètement arrêtée.

L'utilisation de plus en plus importante de l'immunothérapie, et notamment en association avec la chimiothérapie voire la radiothérapie, va probablement faire émerger de nouveaux effets secondaires. Une vigilance importante de la part des professionnels de la santé est donc nécessaire.

## RÉFÉRENCES

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 ; 198-200, DOI : 10.1093/annonc/mdy275
2. Nasser H, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 ; 3485-3487, DOI : <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6065>
3. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 ; 375 : 1823-1833. DOI : 10.1056/NEJMoa1606774
4. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B, 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 ; 1741-1743, DOI : <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
5. Haanen J, 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 ; 133-139, DOI : 10.1093/annonc/mdx225
6. Shirali A, Perazella M, 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. DOI : 10.1053/j.ajkd.2016.02.057
7. Wanchoo R, Karam S, Uppal N, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors : A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017 ; 45 : 160-169. DOI : 10.1159/000455014
8. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J.* 2018 ; 1-8, DOI : 10.1093/ckj/sfy100
9. Bottlaender L, Breton A-L, de Laforcade L, et al. Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab – nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2017 ; 5 : 57, DOI : 10.1186/s40425-017-0261-2
10. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, et al. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer.* 2017 ; 5 : 3, DOI : 10.1186/s40425-016-0205-2
11. Uchida A, Watanabe M, Nawata A, et al. Tubulointerstitial nephritis as adverse effect of programmed cell death 1 inhibitor, nivolumab, showed distinct histological findings. *CEN Case Rep.* 2017 ; 6 : 169-174. DOI : 10.1007/s13730-017-0269-y

12. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, *et al.* Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer.* 2016 ; 115 : 1457-1461. DOI : 10.1038/bjc.2016.358
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 378 : 2078-2092. DOI : 10.1056/NEJMoa1801005.
14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 : 2040-2051. DOI : 10.1056/NEJMoa1810865.
15. Lopes G, Wu Y, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic CBNPC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq$  1% : Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36
16. Schadendorf D, Wolchok J, Hodi F, *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events : A Pooled Analysis of Randomized Phase II and Phase III Trials. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 : 3807-3814. DOI : <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.2289>
17. Rogado J, Sánchez-Torres J-M, Romero-Laorden N, *et al.* Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2019 ; 109 : 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.014>

---

#### Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent l'absence de tout conflit d'intérêt.

## AFFILIATIONS

1. Faculté de Médecine, Université catholique de Louvain, Belgique

2 Service de Pneumo-oncologie, Clinique Notre Dame de Grâce, Gosselies, Belgique

## CORRESPONDANCE

**Dr. ROMAIN DURY**

Centre Médical Paul Verlaine  
Rue Paul Verlaine 5, 6850 Paliseul  
[romain.dury@student.uclouvain.be](mailto:romain.dury@student.uclouvain.be)