

Toxicité gastro-intestinale induite par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire de type anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1

Gastrointestinal toxicity induced by checkpoint inhibitors: anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PDL-1 antibodies

Clélia Coutzac⁽¹⁾⁽²⁾, Caroline Robert⁽²⁾⁽⁴⁾, Michael Collins⁽⁵⁾, Emilie Soularue⁽⁵⁾, Alice de Malet⁽⁵⁾, Lysiane Marthey⁽⁵⁾, Patricia Lepage⁽⁶⁾, Nathalie Chaput⁽¹⁾⁽³⁾, Franck Carbonnel⁽²⁾⁽⁵⁾

¹ Gustave Roussy Cancer Campus, Laboratory of Immunomonitoring in Oncology, CNRS-UMS 3655 and INSERM-US23, Villejuif, F-94805, France

² University Paris-Saclay, Faculty of Medicine, Le Kremlin Bicêtre, France

³ University Paris-Saclay, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, F-92296, France

⁴ Gustave Roussy, Cancer Campus, Dermatology Unit, Department of Medicine, Villejuif, F-94805, France

⁵ Service de Gastroenterologie, Hôpital du Kremlin Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris 11, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

⁶ Micalis Institut, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, F-78350, Jouy-en-Josas, France

e-mail : <nathalie.chaput@gustaveroussy.fr>

Résumé

L'immunothérapie est en plein essor en cancérologie. Elle est représentée par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire, tels que les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (avelumab, atezolizumab). Ces molécules peuvent induire des effets indésirables similaires aux maladies dysimmunitaires. L'une des toxicités fréquentes est l'entérocolite. Cet effet secondaire peut être grave et nécessiter l'arrêt de l'immunothérapie ainsi que la mise en route d'un traitement immunosuppresseur. Le nombre de patients qui reçoivent ces inhibiteurs de checkpoint immunitaire, en monothérapie ou en association, ne cesse de croître. Les gastroentérologues sont d'ores et déjà sollicités pour le diagnostic et le traitement des entérocolites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Ils le seront davantage à l'avenir. Cette revue a pour but de les aider à reconnaître et traiter les entérocolites induites par les immunothérapies. Elle fait aussi le point sur les enjeux actuels de la recherche dans ce domaine.

■ **Mots clés** : colite induite, CTLA-4, PD-1/PD-L1, biomarqueurs

Abstract

Immunotherapy targeting and blocking immune checkpoint, such as anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) and anti-PD-L1 (avelumab, atezolizumab) monoclonal mAbs are new immunotherapies in the treatment of patients with cancer. Nevertheless, these drugs can induce immune-related adverse events similar to auto-immune and inflammatory diseases. Enterocolitis is a frequent toxicity induced by these treatments. This adverse event may be severe, and may require immunosuppressive therapy as well as discontinuation of immunotherapy. Currently, the number of patients receiving these molecules is increasing and therapeutic combinations are in development. Gastroenterologists will be increasingly faced with the diagnosis and treatment of this type of enterocolitis. The purpose of this review is to help to recognize and manage enterocolitis induced by immune checkpoint blockers and to discuss current research issues in this field.

■ **Key words**: induced-colitis, CTLA-4, PD-1/PD-L1, biomarkers

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : N. Chaput

Pour citer cet article : Coutzac C, Robert C, Collins M, Soularue E, de Malet A, Marthey L, Lepage P, Chaput N, Carbonnel F. Toxicité gastro-intestinale induite par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire de type anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 256-265. doi : 10.1684/hpg.2018.1586

Introduction

L'immunothérapie anti-cancéreuse est un outil thérapeutique en plein essor. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire sont actuellement les plus utilisés. Plusieurs molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe : l'ipilimumab (anti-CTLA-4), le nivolumab et le pembrolizumab (anti-PD-1) ainsi que l'atézolizumab et l'avélumab (anti-PD-L1). Ces anticorps ciblent et bloquent des molécules inhibant l'activation lymphocytaire en empêchant l'interaction avec leur ligand respectif : le CD80/CD86 (ipilimumab), le PD-L1/PD-L2 (nivolumab et pembrolizumab) et le PD-1/CD80 (avélumab). En effet, trois signaux d'activation sont nécessaires à l'activation des lymphocytes T. Le premier signal est l'engagement du TCR (*T-cell receptor*) avec le complexe CMH/antigène.

Le deuxième signal, nécessaire pour poursuivre l'activation spécifique de l'antigène, est un signal de co-stimulation. Le troisième signal implique mTOR et l'IL-2/IL-2R ; il permet la progression du cycle cellulaire et l'activation métabolique nécessaires à la prolifération des lymphocytes T. Après une activation spécifique des lymphocytes T (TCR-CMH/antigène), la molécule CD28 exprimée à la surface des lymphocytes T va interagir avec les molécules de co-stimulation CD80/CD86 exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes. Ainsi une boucle d'activation positive s'établit et une intense prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène est engagée. Un rétrocontrôle négatif se met alors en place pour limiter la prolifération des lymphocytes T. En effet, la signalisation TCR/CD28 induit également l'expression de CTLA-4 (l'amplitude de cette expression est dépendante de l'affinité du complexe CMH/antigène pour le TCR), molécule inhibitrice que se lie aussi à CD80/CD86 mais avec une plus forte affinité que CD28. Ceci a pour résultat d'inhiber l'activation lymphocytaire. La molécule PD-1 est exprimée après le CTLA-4 et intervient plus tardivement pour limiter l'activation des lymphocytes T. Ainsi les inhibiteurs de checkpoint immunitaire ciblent des molécules exerçant un rétrocontrôle négatif au cours de l'activation lymphocytaire.

“ Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire améliorent la survie globale des patients atteints de plusieurs types de cancer ”

Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire améliorent la survie globale des patients atteints de plusieurs types de cancer. Ils ont reçu l'AMM pour des cancers inopérables, métastatiques ou encore en progression après une ou plusieurs lignes de traitement. Les indications sont de plus en plus nombreuses parmi lesquelles on retient le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules

(CBNPC), carcinome à cellules rénales, le lymphome de Hodgkin, le cancer épidermoïde de la tête et du cou, le carcinome urothélial et le carcinome à cellules de Merkel. Le revers de la médaille est le développement de toxicités immunologiques, communément appelées *immune-related adverse events* (IrAE), similaires aux maladies dysimmunitaires.

“ Le revers de la médaille est le développement de toxicités immunologiques, communément appelées « Immune-related adverse events », similaires aux maladies dysimmunitaires ”

Les entérocolites sont l'un des IrAE. Dans les formes les plus sévères, elles peuvent nécessiter l'arrêt des inhibiteurs de checkpoint immunitaire alors qu'ils sont efficaces, un traitement par corticoïdes, ou par anti-TNF α et parfois, la réalisation d'une colectomie en urgence. Le nombre de patients traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire ne cesse de croître en raison de leur efficacité. De plus, de nombreux essais cliniques sont en cours. En particulier, avec des combinaisons d'immunothérapies qui montrent une augmentation du taux de réponse anti-tumorale mais également de l'incidence des IrAE. Dans ce contexte, il est impératif de savoir reconnaître, diagnostiquer et traiter une toxicité digestive induite par les immunothérapies.

Épidémiologie des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Anticorps anti-CTLA-4

L'ipilimumab (anticorps monoclonal anti-CTLA-4, IgG1) a reçu l'AMM en Europe en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique en 2^e ligne et plus en l'absence de mutation BRAF et de 3^e ligne et plus en présence de la mutation BRAF. L'incidence de l'entérocolite induite par l'ipilimumab varie de 8 à 22 % tous grades confondus et de 1 à 18 % pour les grades 3 à 4 [1]. Des perforations coliques ont été décrites, chez environ 1 % des patients atteints de mélanome et 6 % des patients atteints de cancer du rein [2, 3]. La mortalité liée à l'entérocolite peut atteindre 1,3 % [1]. Il existe un effet dose sur l'incidence de la colite, comme cela a été rapporté chez les patients atteints d'un mélanome métastatique [4] ou chez les patients atteints de cancer du rein [10]. Dans une étude, les patients traités par ipilimumab avec une dose de charge à 3 mg/kg suivie de perfusions à 1 mg/kg développaient moins d'entérocolites, que ceux traités par des doses de 3 mg/kg à chaque perfusion (14 % *versus* 40 %) [5].

Anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1

Le nivolumab (anticorps monoclonal anti-PD-1, IgG4) est indiqué en Europe en monothérapie dans le traitement de deuxième ligne des patients ayant un carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ou un carcinome rénal avancé, en première ligne thérapeutique du mélanome métastatique, dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules (GCS) souches autologue et un traitement par *brentuximab vedotin* (BV), dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine et, enfin, dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. Le pembrolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-1, IgG4) est indiqué en monothérapie en première ligne thérapeutique dans le traitement du mélanome avancé, en première ligne thérapeutique du CBNPC avancé non muté EGFR ou ALK et exprimant fortement ($\geq 50\%$) PD-L1 ou en 2^e ligne thérapeutique de ce cancer avec un seuil requis d'expression de PD-L1 plus bas ($\geq 1\%$), dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une GCS autologue et d'un traitement par BV, ou inéligible à une greffe et après échec d'un traitement par BV et dans le traitement du carcinome urothélial localement avancés ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ou inéligible à une chimiothérapie à base de cisplatine.

L'avélumab (anticorps monoclonal anti-PD-L1, IgG1) a obtenu une ATU de cohorte en février 2017 et est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure.

L'atézolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-L1, IgG4) est indiqué dans le traitement des carcinome urothélial métastatique ou localement avancé chez des patients ayant déjà reçu un traitement à base de sels de platine ou chez des patients inéligibles à un traitement à base de cisplatine, ainsi que dans le traitement du CBNPC avancé ou métastatique chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de chimiothérapie.

L'incidence des IRAE gastro-intestinaux est estimée à 1,5 % sous anti-PD-1/PD-L1 [6]. Il n'y a pas de corrélation évidente entre la dose de ces anticorps et l'incidence des colites.

Anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1

Les combinaisons d'anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1 potentialisent la réponse anti-tumorale [7]. En effet le nivolumab en association à l'ipilimumab a montré une augmentation de la survie sans progression dans le traitement des patients atteints d'un mélanome avancé

chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. Cette combinaison devrait prochainement avoir de nouvelles indications thérapeutiques. La limite de cette combinaison est l'incidence élevée des IRAE. Dans l'étude de Larkin *et al.*, 16,3 %, 27,3 % et 55 % des patients ont développé une entérocolite de grade 3-4 sous nivolumab, ipilimumab, et combinaison des deux, respectivement [8].

“ L'incidence des entérocolites grades 3-4 est d'environ 15 % pour les anti-CTLA-4, 1 % pour les anti-PD-/PD-L1 ; elle peut atteindre 55 % lorsque ces molécules sont associées ”

Physiopathologie des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

La molécule CTLA-4 est une protéine exprimée à la surface du lymphocyte T et impliquée dans la tolérance périphérique. La protéine CTLA-4 inhibe l'activation lymphocytaire via son interaction avec les molécules B7 (CD80/B7.1 et CD86/B7.2) des cellules présentatrices d'antigènes. Le CTLA-4 est également une molécule fortement exprimée par des cellules immunosuppressives, les lymphocytes T régulateurs (Treg), et contribue à leur fonction suppressive. Le blocage de CTLA-4 induit donc, d'une part la réactivation, la différenciation, la prolifération et la survie des lymphocytes T effecteurs contre les cellules tumorales, et d'autre part une inhibition des Treg ce qui contribue à l'efficacité de cet anticorps dans le traitement du cancer.

Il n'est pas surprenant que l'anti-CTLA-4 soit à l'origine d'entérocolites. En effet, les mutations germinales du CTLA-4 sont à l'origine de maladies inflammatoires pouvant atteindre le poumon, le cerveau, mais aussi l'intestin, dans la majorité des cas [9-11]. D'autre part, des expériences effectuées chez la souris, ont montré que le CTLA-4 avait un rôle clé dans l'homéostasie intestinale et que ce rôle était médié par les lymphocytes T régulateurs [12, 13].

Peu d'études ont décrit les mécanismes d'action de l'anti-CTLA-4 dans la survenue de colites chez l'homme. Une déplétion des Treg n'a pas été observée dans différentes études [14, 15]. Une prédominance de lymphocytes T CD4⁺, particulièrement de LT CD4⁺ effecteurs plutôt que régulateurs, dans la muqueuse intestinale de patients ayant une colite induite par l'anti-CTLA-4 a été décrite [15]. Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse qu'il existe une rupture de l'équilibre effecteur/régulateur dans la muqueuse intestinale, sous anti-CTLA-4. Cependant, les facteurs intrinsèques et extrinsèques de prédisposition au développement de cette toxicité ne sont pas élucidés.

Plusieurs études récentes chez l'animal [16, 17] et chez l'Homme [18-20] ont mis en évidence un lien entre la réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire, la composition du microbiote intestinal et l'inflammation intestinale. Le microbiote intestinal façonne le système immunitaire digestif, et peut modifier l'équilibre entre lymphocytes T effecteurs et régulateurs. Certains genres bactériens tels que *Clostridium* et *Faecalibacterium* (du phylum des *Firmicutes*) ont des propriétés anti-inflammatoires alors que les *Bacteroides* sont plutôt pro-inflammatoires. Le lien entre le développement d'entérocolite induite par anti-CTLA-4 et la composition du microbiote intestinal a été décrit par plusieurs études prospectives [18, 19]. La composition du microbiote de deux cohortes de patients atteints d'un mélanome métastatique et traités par ipilimumab a été analysée avant la première injection. Un microbiote intestinal riche en *Bacteroides* (ratio *Bacteroides/Firmicutes* élevé) était associé à une fréquence plus faible de colite [18]. Une autre étude a montré qu'un microbiote intestinal enrichi en *Faecalibacterium prausnitzii* et autres *Firmicutes* (ratio *Bacteroides/Firmicutes* bas) était associé non seulement à la survenue de colites induites par ipilimumab mais aussi à une survie sans progression plus longue des patients atteints d'un mélanome métastatique [19]. De manière intéressante, un travail récent réalisé chez des patients atteints d'un mélanome métastatique et traités par un anti-PD-1 a montré que *Faecalibacterium* est aussi associé à une plus longue survie sans progression de la maladie [20]. Dans cette dernière étude, aucune donnée n'était disponible sur le lien éventuel avec le déclenchement de colite sous anti-PD-1.

Une des hypothèses est qu'une flore enrichie en *Faecalibacterium prausnitzii* et autres *Firmicutes* pourrait être associée à une immuno-régulation plus forte au niveau colique. Le blocage du CTLA-4 entraînerait alors une rupture de la tolérance à l'origine de l'inflammation digestive. Ainsi, le microbiote intestinal pourrait, d'après ces travaux, jouer un rôle majeur dans l'efficacité et la toxicité des inhibiteurs des checkpoint immunitaire chez l'Homme.

Il y a peu de données sur la physiopathologie des colites induites par les anti-PD-1/PD-L1. Contrairement aux colites induites par l'anti-CTLA-4 qui présentent une majorité de lymphocytes T CD4⁺, ce sont les lymphocytes T CD8⁺ qui prédominent dans la muqueuse colique des patients ayant une colite induite par l'anti-PD-1. Les lymphocytes T CD8⁺ sont présents dans la *lamina propria* et entre les cellules épithéliales. Ceci peut être relié au fait que des colites microscopiques peuvent être observées sous anti-PD-1 [11, 12]. Les IrAE gastro-intestinaux associés aux anti-PD-1 sont plus rares et plus variés que ceux associés aux anti-CTLA-4. Le CTLA-4 semble avoir un rôle spécifique dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Ceci explique sans doute pourquoi les IrAE gastro-intestinaux sont plus

fréquents et plus sévères avec les anti-CTLA-4 qu'avec les anti-PD-1.

“ Une flore enrichie en *Faecalibacterium prausnitzii* est associée à la survenue de colites induites par anti-CTLA-4 ainsi qu'à la réponse anti-tumorale induite par l'anti-CTLA-4 et l'anti-PD-1 dans le mélanome métastatique ”

Présentation clinique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Les entérocolites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire se manifestent dans la quasi-totalité des cas par une diarrhée. Les douleurs abdominales, les rectorragies, les nausées, les vomissements, la fièvre sont moins fréquents. Ces symptômes sont évalués par les scores de sévérité du Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (NCI-CTCAE) (tableau 1). Les patients peuvent également développer une mucite (3 %), des lésions anales (10 %) et des symptômes extradiigestifs auto-immuns [3]. Un travail récent a décrit 4 entités cliniques de toxicités digestives induites par l'anti-PD-1 : la colite aiguë (40 %), la colite microscopique (35 %), l'inflammation du tractus digestif haut (gastrite et œsophagite, 20 %) (figure 1) et la pseudo-obstruction (5 %) [6]. La médiane d'apparition de la colite induite par l'ipilimumab est de 6 semaines après la première injection, soit deux injections. Pour le nivolumab, la médiane est de dix semaines après la première injection, soit cinq injections [1]. La prise en charge de la colite commence par l'éducation thérapeutique des patients sur les symptômes d'alerte et la conduite à tenir. Avant d'établir le diagnostic de colite induite aux inhibiteurs de check-point immunitaire, il convient d'éliminer une infection gastro-intestinale à germe entéropathogène (coproculture) et à *Clostridium difficile* (recherche de GDH puis de la toxine A et B par PCR ou ELISA dans les selles, si la GDH est positive). L'interrogatoire doit chercher une prise de médicaments pouvant déclencher une colite (antibiotiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens), souvent prescrits à ces malades. Un article a montré que la prise d'AINS était associée à un risque plus élevé de colite aux anti-CTLA-4 [12]. En pratique, on retient la causalité lorsqu'un malade a une colite sous anti CTLA-4 et qu'il n'a pas d'infection gastro-intestinale.

“ Avant d'établir le diagnostic de colite induite aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire, il convient d'éliminer une infection gastro-intestinale ”

Tableau 1. Grade de toxicité de la diarrhée et de la colite selon les critères du Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (NCI-CTCAE).

Effets indésirables	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhée	Augmentation du nombre de selles/jour ; < 4 selles/jour	Augmentation du nombre de selles/jour ; 4-6 selles/jour ; Hydratation IV < 24 h ; pas de retentissement sur la vie quotidienne	Augmentation du nombre de selles/jour ; > 7 selles/jour ; Incontinence ; Hydratation IV > 24 h ; Retentissement sur la vie quotidienne ; Hospitalisation	Pronostic vital engagé (retentissement hémodynamique)
Colite	Asymptomatique ; Diagnostic radiologique ou pathologique	Douleurs abdominales ; Mucus ou sang dans les selles	Douleurs abdominales ; Fièvre ; Ileus ; Signe d'irritation péritonéale	Pronostic vital engagé (perforation, hémorragie, ischémie, nécrose, mégacolon toxique)

Examens paracliniques lors de colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

La confirmation diagnostique nécessite la réalisation d'une endoscopie digestive basse avec des biopsies étagées. Elle est indiquée d'emblée en cas de colite de grade 3-4, ou si les symptômes persistent pendant plus d'une semaine. Les lésions endoscopiques sont hétérogènes et plus ou moins contiguës. Les lésions induites par l'ipilimumab sont l'érythème (84 % des cas), l'œdème, la friabilité, les érosions, les ulcérations (68 % des cas) et le saignement au contact [21] (*figure 2*). Les lésions inflammatoires prédominent dans le côlon descendant mais peuvent atteindre l'ensemble du cadre colique voire l'iléon terminal [3]. Dans la majorité des cas, une rectosigmoïdoscopie suffit

à visualiser et biopsier les lésions [12]. L'analyse histopathologique des biopsies montre une inflammation aiguë, associant un infiltrat neutrophile sous épithélial, des abcès cryptiques et un infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytaire, à plasmocytes et à éosinophiles) (*figure 3*). Une étude n'a pas trouvé de signes d'inflammation chronique telle qu'une plasmocytose basale, ou des anomalies architecturales (atrophie muqueuse, distorsion des cryptes) [12]. Toutefois, une autre étude a trouvé des anomalies des cryptes (irrégularité et distorsion) dans 40 % des cas [21]. Dans de rares cas, des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires ont été observés, comme dans la maladie de Crohn [21]. Le scanner abdominal montre un épaissement pariétal et un rehaussement muqueux après injection de produit de contraste iodé. Il permet de diagnostiquer les complications : colectasie,

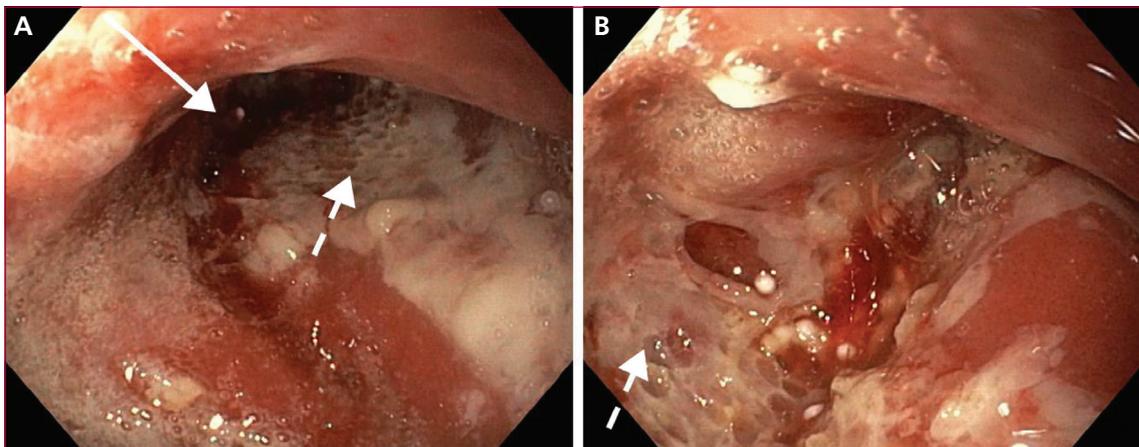


Figure 1. Endoscopie digestive haute chez un patient ayant une intolérance alimentaire totale sous anti-PD-1. Panel A : fundus. Panel B : antre. La flèche pleine montre une microgastrite. Les flèches pointillées montrent des ulcérations.

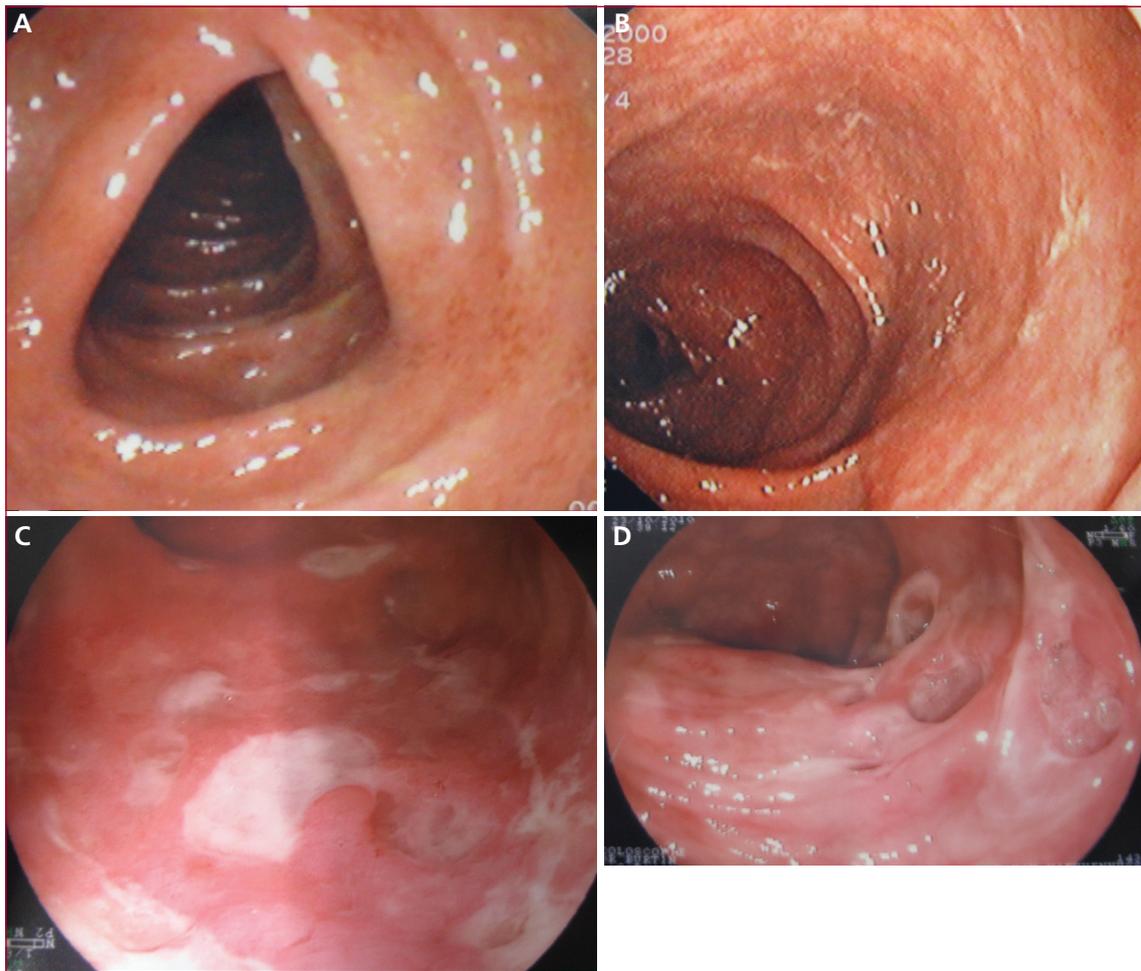


Figure 2. Coloscopies au cours des colites à l'ipilimumab. Panels A et B : colites érythémateuses et érosives. Disparition de la trame vasculaire et érosions. Panel C : ulcérations superficielles. Panel D : ulcérations profondes.

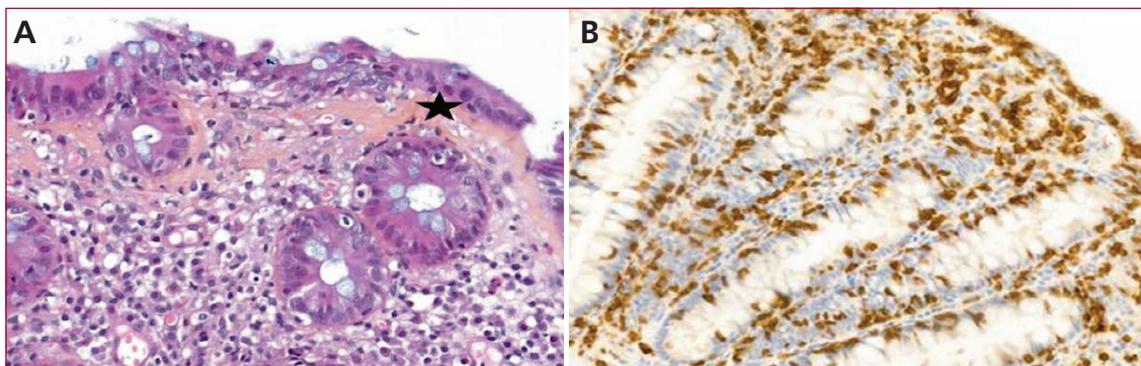


Figure 3. Biopsies coliques en muqueuse endoscopiquement saine chez deux malades ayant une diarrhée sous anti PD-1. Panel A : colite collagène. Panel B : colite microscopique (immunomarquage par l'anti-CD8).

abcès et perforation. Le scanner ne remplace pas l'endoscopie qui est l'examen de référence pour le diagnostic de colite.

“ La confirmation diagnostique nécessite la réalisation d'une endoscopie digestive basse avec des biopsies ”

Prise en charge thérapeutique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Des recommandations sur la prise en charge des colites induites par anticorps anti-CTLA-4 ou anti-PD1-1/PDL-1 viennent d'être publiées sous l'égide de la société

européenne d'oncologie médicale [1]. Une collaboration entre oncologues et gastroentérologues doit être mise en place, au moins dans les cas graves.

Chez les malades ayant une colite de grade 1 et 2, un traitement par lopéramide ou racécadotril est indiqué ainsi que la réhydratation orale et la correction des troubles électrolytiques (figure 4). L'arrêt de l'inhibiteur de checkpoint immunitaire peut être temporaire, jusqu'à résolution des symptômes et le médicament repris secondairement.

Dans les colites de grade 2, le budésônide à la dose de 9 mg par jour peut être utilisé selon certains auteurs, malgré la prédominance distale des lésions. Aucune donnée ne permet cependant pour le moment d'évaluer son efficacité. La persistance d'une toxicité de grade 2 au-delà de 5 jours justifie la prescription d'une corticothérapie orale (prednisone ou prednisolone), à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour, suivie d'une décroissance progressive

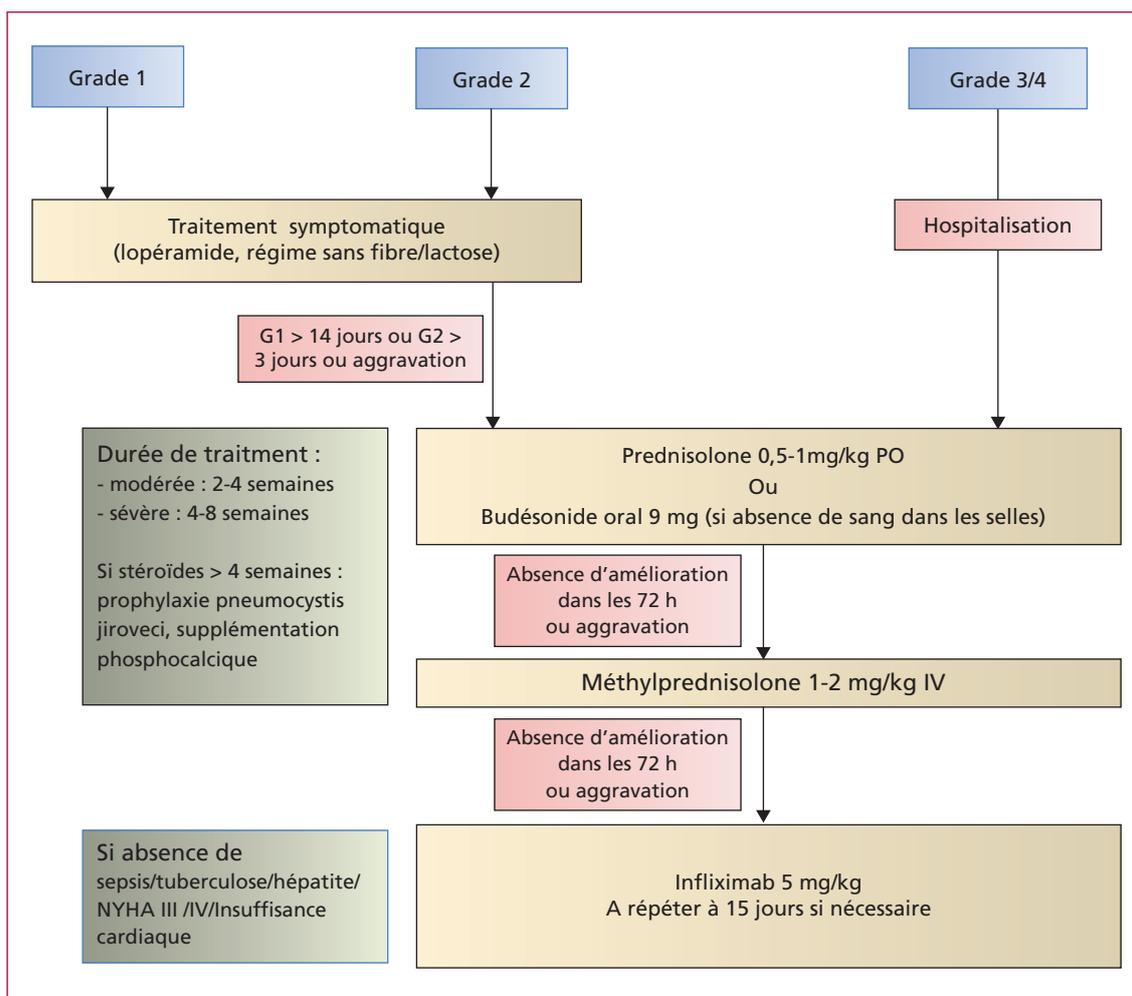


Figure 4. Algorithme de prise en charge de la colite induite par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

jusqu'à arrêt définitif des corticoïdes, pour une durée totale de 8 à 12 semaines de traitement (*figure 4*). Les mesures hygiéno-diététiques associées à la corticothérapie systémique sont nécessaires (supplémentation vitamino-calcique, potassique, etc.).

En cas de diarrhée de grade 3 ou 4, l'hospitalisation est indiquée, et un rééquilibrage hydro-électrolytique, oral ou intraveineux doit être instauré rapidement. L'arrêt définitif de l'immunothérapie est la règle. Une corticothérapie intraveineuse (méthylprednisolone) à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/j doit être instaurée rapidement. La rémission clinique doit être obtenue au bout de quelques jours, suivie d'un relais oral, pendant 8 à 12 semaines [3].

Le traitement par anticorps monoclonal infliximab est recommandé en cas d'échec du traitement par corticoïdes intraveineux, au bout de 3 à 7 jours. Une injection unique d'infliximab à la dose de 5 mg/kg est le plus souvent suffisante, à renouveler 7 à 15 jours plus tard, en l'absence de réponse ou en cas de rechute [3] (*figure 4*). Il ne semble pas y avoir de diminution de la survie ni de progression du cancer chez les malades traités par infliximab pour une colite aux anti-CTLA-4 [22]. Une étude récente a montré qu'une faible concentration en TNF α dans la muqueuse intestinale est associée à une réponse clinique aux corticoïdes chez tous les patients développant une colite sous anti-CTLA-4 [15] alors qu'une concentration élevée de TNF α dans la muqueuse est associée chez plus de la moitié des patients à une résistance à la corticothérapie nécessitant l'administration d'infliximab. La même étude n'a pas pu mettre en évidence dans la muqueuse intestinale de concentration élevée en TNF α chez les patients ayant une colite induite par anti-PD-1. Une série de sept malades traités par védolizumab pour une entérocolite aux anti-CTLA-4 ou anti PD-1 a été récemment rapportée. Elle a montré que six des sept malades ont obtenu une rémission sans corticoïdes avec une normalisation de la calprotectine après une médiane de 56 jours de traitement [23]. Les taux de répondeurs à une corticothérapie systémique sont respectivement de 80 % pour les colites induites par l'anti-CTLA-4 [3] et de 87,5 % pour les colites induites par l'anti-PD-1 [6].

La chirurgie est indiquée dans les rares cas de colectasie ou de perforation colique. Une colectomie subtotala est alors recommandée du fait du caractère souvent étendu des lésions et du risque de rechute post-opératoire sévère [1, 3].

“ Le traitement par anti-TNF α est recommandé en cas d'échec du traitement par corticoïdes intraveineux. Une injection unique d'infliximab est le plus souvent suffisante ”

Risque de récurrence de toxicité gastro-intestinale après reprise d'un traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Les patients qui ont eu une toxicité gastro-intestinale des inhibiteurs de checkpoint immunitaire ont parfois une progression du cancer après arrêt de ces médicaments. La question de leur reprise est, de ce fait, souvent posée et doit être discutée au cas par cas en tenant compte du ratio bénéfique/risque après évaluation du pronostic du cancer et de l'indication curative ou palliative.

Une étude a trouvé un taux d'entérocolite de 3 % chez les malades traités par anti-PD-1 après avoir eu une entérocolite sous ipilimumab [24]. Dans un travail soumis aux JFHOD 2018, nous avons trouvé un taux de 27 % de récurrence d'entérocolite chez les malades qui ont reçu une deuxième ligne de traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire, toute séquence confondue. Dans ce travail, seulement 2 patients sur 33 (6 %) présentaient une récurrence d'entérocolite lors de la réintroduction d'anti-PD-1 après avoir développé une colite induite par une combinaison d'anti-CTLA-4 et d'anti-PD-1. Ce travail suggère que la majorité des colites sous combinaison sont probablement imputable à l'anti-CTLA-4 comme précédemment suggéré, cependant il ne semble pas y avoir de synergie pour l'incidence de colite [25].

“ En pratique, la reprise d'un inhibiteur de checkpoint immunitaire peut être envisagée chez un malade qui a eu une entérocolite ; elle doit être discutée au cas par cas. ”

Perspectives

La détection précoce et la prévention de la survenue de toxicités digestives est un enjeu majeur afin de sélectionner les patients qui tireront bénéfice des immunothérapies. Le traitement prophylactique par budésonide ne paraît pas efficace [1]. Les découvertes récentes sur le microbiote intestinal et son rôle sur le système immunitaire digestif et sur la survenue de colite ouvrent des perspectives thérapeutiques. La transplantation fécale ou l'utilisation de probiotiques pourraient être des outils modulant la flore afin qu'elle devienne « protectrice » de la colite. De nombreuses études visant à définir des biomarqueurs prédictifs de colite et de réponse anti-tumorale sont en cours. Plusieurs axes de recherche sont à l'étude. Sur le plan génétique, le polymorphisme de CTLA-4 pourrait être lié au développement de colite induite par l'ipilimumab. Sanderson *et al.* ont observé que le polymorphisme

allélique GG responsable d'une faible expression de CTLA-4, serait relié à un risque plus élevé de développer des effets secondaires sous anti-CTLA-4 comparativement aux polymorphismes AG et AA [26]. Ces résultats sont à confirmer par des études de cohorte prospectives. Des marqueurs précoces associés à la colite ont également été analysés. Une étude de transcriptomique du sang total décrit une augmentation du marqueur CD177 (marqueur d'activation des polynucléaires neutrophiles) après injection d'ipilimumab. Cette augmentation est corrélée aux événements indésirables gastro-intestinaux [27].

Plusieurs études cliniques suggèrent une association entre la survenue de colite et la réponse anti-tumorale. Dans le mélanome métastatique et le cancer du rein, respectivement 36 % et 35 % des patients avec une colite avaient une réponse thérapeutique *versus* 11 % et 2 % chez ceux indemnes d'irAE ($p = 0,0065$ pour le mélanome et $p = 0,0016$ pour le cancer du rein). Le taux de réponse clinique semble plus élevé chez les patients présentant des toxicités de grade 3-4 sous ipilimumab que chez ceux présentant des toxicités de grade 1-2 [1]. La recherche de biomarqueurs prédictifs de développement de colites induites à l'anti-PD-1/PD-L1 est difficile en raison de sa faible incidence.

“ La prévention des toxicités gastro-intestinales est un enjeu majeur afin de sélectionner les patients qui tireront bénéfice des immunothérapies ”

Conclusion

Les entérocolites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire influencent la conduite du traitement anticancéreux. Elles peuvent être graves et imposent un traitement précoce ainsi qu'une surveillance rapprochée, dès le début des symptômes digestifs. Dans les cas graves, leur prise en charge doit être multidisciplinaire entre oncologues et gastroentérologues. La physiopathologie de ces toxicités n'est pas encore totalement élucidée. Des biomarqueurs prédictifs de toxicité restent à découvrir afin d'améliorer la prise en charge de ces patients et mieux les sélectionner. À l'ère des combinaisons d'immunothérapie, la toxicité inflammatoire digestive demeure une limite pour le développement des immunothérapies. Sa prise en charge sera améliorée par la formation des oncologues et l'implication rapide des gastroentérologues lors d'une suspicion de colite induite par des inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

Take home messages

- L'incidence des entérocolites induites par les immunothérapies est plus importante sous anti-CTLA-4 que sous anti-PD-1/PD-L1.
- Une flore intestinale riche en *Faecalibacterium prausnitzii* est prédictive de l'entérocolite à l'anti-CTLA-4. Aucune donnée existe sur un lien entre microbiote et survenue d'entérocolite à anti-PD-1/PD-L1.
- Le traitement des entérocolites induites par les inhibiteurs de checkpoint est basé sur la corticothérapie et sur les anti-TNF α en cas de corticorésistance.
- La reprise d'un inhibiteur de checkpoint immunitaire après une entérocolite doit être discutée au cas par cas.
- Prédire les toxicités gastro-intestinales est un enjeu scientifique majeur afin de sélectionner les patients qui tireront bénéfice des immunothérapies.

Liens d'intérêts : CC, PL, NC déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. CR : participation en tant qu'investigateur principal et co-investigateur à des essais cliniques évaluant les immuno-checkpoints ; participations à des advisory boards pour BMS, MSD, Novartis, Roche, Amgen. MC, ES, AdL, LM et FC n'ont pas déclaré leurs éventuels liens d'intérêts. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Haanen JB, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 ; 28 (suppl. 4) : iv119-iv142.
2. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 42 (4) : 406-17.
3. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 (4) : 395-401.
4. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma : a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 (2) : 155-64.
5. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007 ; 30 (8) : 825-30.
6. Collins M, Michot J, Danlos F, Mussini C, Soularue E, Mateus C, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 Blockade Antibodies. *Ann Oncol* 2017 ; 28 (11) : 2860-2865.

- 7.** Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013 ; 369 (2) : 122-33.
- 8.** Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (1) : 23-34.
- 9.** Zeissig S, Petersen B-S, Tomczak M, Melum E, Huc-Claustre E, Dougan SK, *et al.* Early-onset Crohn's disease and autoimmunity associated with a variant in CTLA-4. *Gut* 2015 ; 64 (12) : 1889-97.
- 10.** Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, *et al.* Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014 ; 20 (12) : 1410-6.
- 11.** Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, *et al.* Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014 ; 345 (6204) : 1623-7.
- 12.** Barnes MJ, Griseri T, Johnson AMF, Young W, Powrie F, Izcue A. CTLA-4 promotes Foxp3 induction and regulatory T cell accumulation in the intestinal lamina propria. *Mucosal Immunol* 2013 ; 6 (2) : 324-34.
- 13.** Read S, Greenwald R, Izcue A, Robinson N, Mandelbrot D, Francisco L, *et al.* Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo. *J Immunol* 2006 ; 177 (7) : 4376-83.
- 14.** Lord JD, Hackman RC, Moglebust A, Thompson JA, Higano CS, Chielens D, *et al.* Refractory colitis following anti-CTLA4 antibody therapy: analysis of mucosal FOXP3+ T cells. *Dig Dis Sci* 2010 ; 55 (5) : 1396-405.
- 15.** Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, *et al.* Colon Immune-Related Adverse Events : Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 (10) : 1238-46.
- 16.** Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015 ; 350 (6264) : 1079-84.
- 17.** Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, *et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015 ; 350 (6264) : 1084-9.
- 18.** Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, *et al.* Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10391.
- 19.** Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, *et al.* Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017 Mar 27.
- 20.** Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinetz TV, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2017 Nov 2.
- 21.** Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, Slangen RM, van Delft F, van Bodegraven A, *et al.* Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 (6) : 836-42.
- 22.** Arriola E, Wheeler M, Karydis I, Thomas G, Ottensmeier C. Influximab for IPILIMUMAB-Related Colitis-Letter. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 (24) : 5642-3.
- 23.** Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kinhult S, *et al.* Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother* 2017 ; 66 (5) : 581.
- 24.** Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, *et al.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017 ; 28 (2) : 368-76.
- 25.** Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, *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* 2017 ; Oct 11.
- 26.** Sanderson K, Scotland R, Lee P, Liu D, Groshen S, Snively J, *et al.* Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (4) : 741-50.
- 27.** Shahabi V, Berman D, Chasalow SD, Wang L, Tsuchihashi Z, Hu B, *et al.* Gene expression profiling of whole blood in ipilimumab-treated patients for identification of potential biomarkers of immune-related gastrointestinal adverse events. *J Transl Med* 2013 ; 11 (1) : 75.