

Gestion des colites graves immuno-induites

Pr Gilles Boschetti

Service d'Hépatogastroentérologie

Centre Hospitalier Lyon-Sud

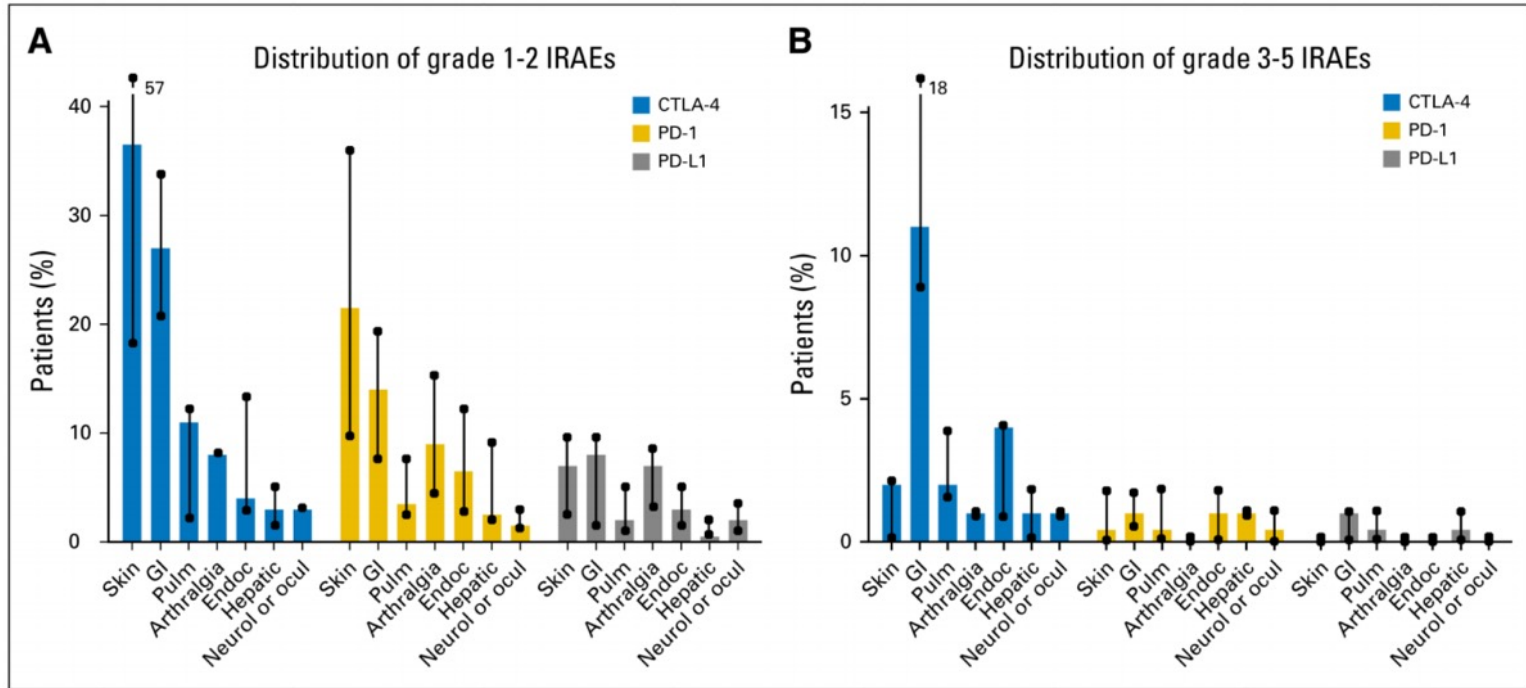
Hospices Civils de Lyon

Equipe « Autophagie, Infection, Immunité »

CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie

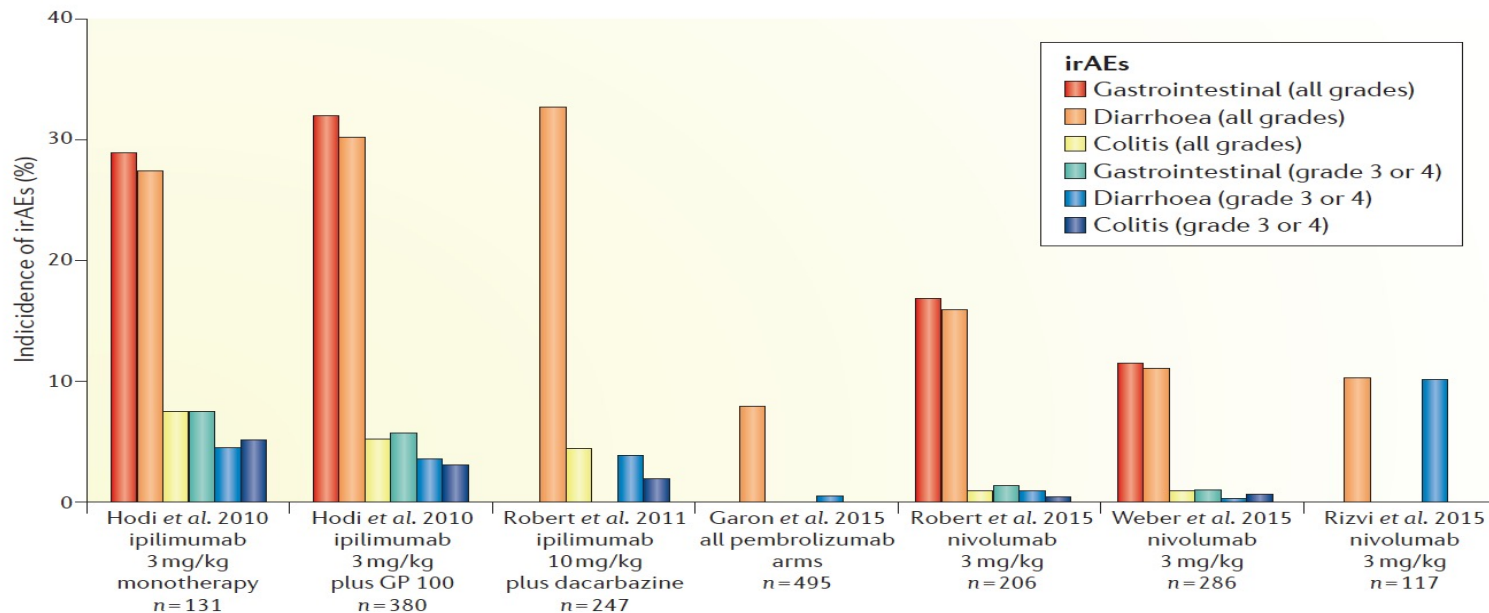
Inserm U1111 – CNRS UMR5308 – ENS Lyon – Université Lyon 1

Toxicités des immunothérapies

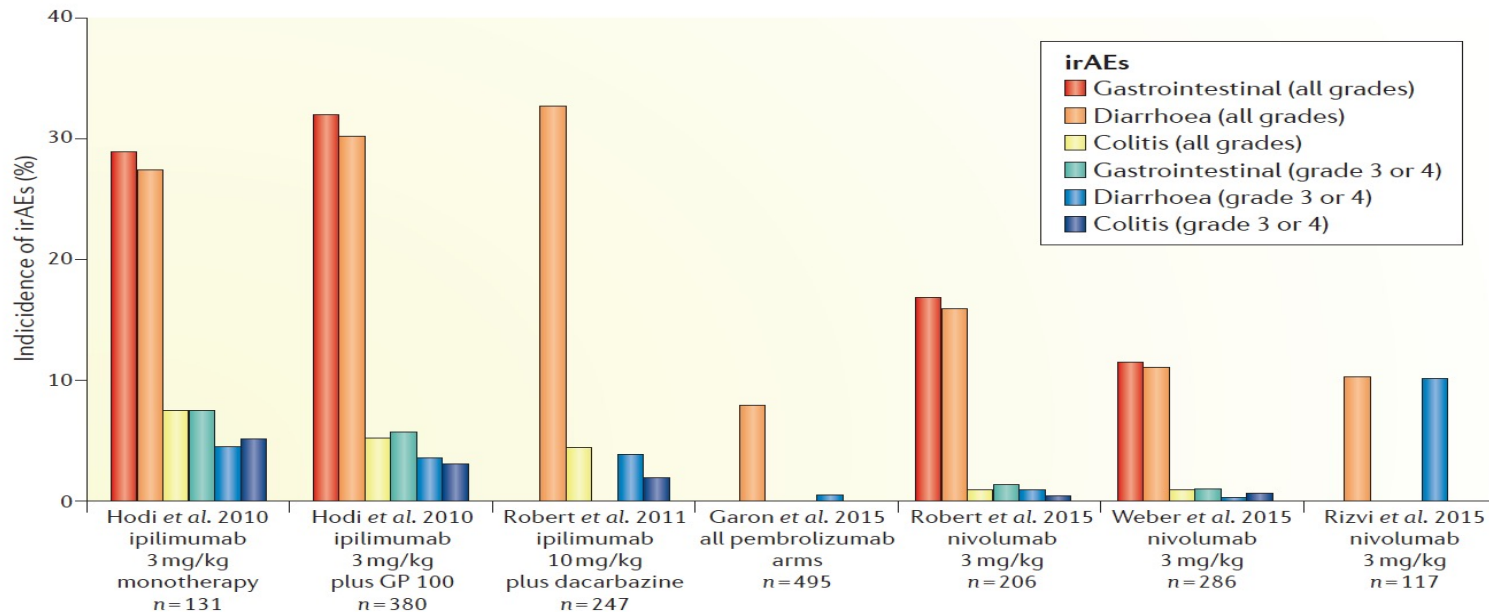


Anti-CTLA-4 : ipilimumab, tremelimumab
 Anti-PD1 : pembrolizumab, nivolumab
 Anti-PD-L1 : atezolizumab, durvalumab, avelumab

Effets secondaires gastro-intestinaux



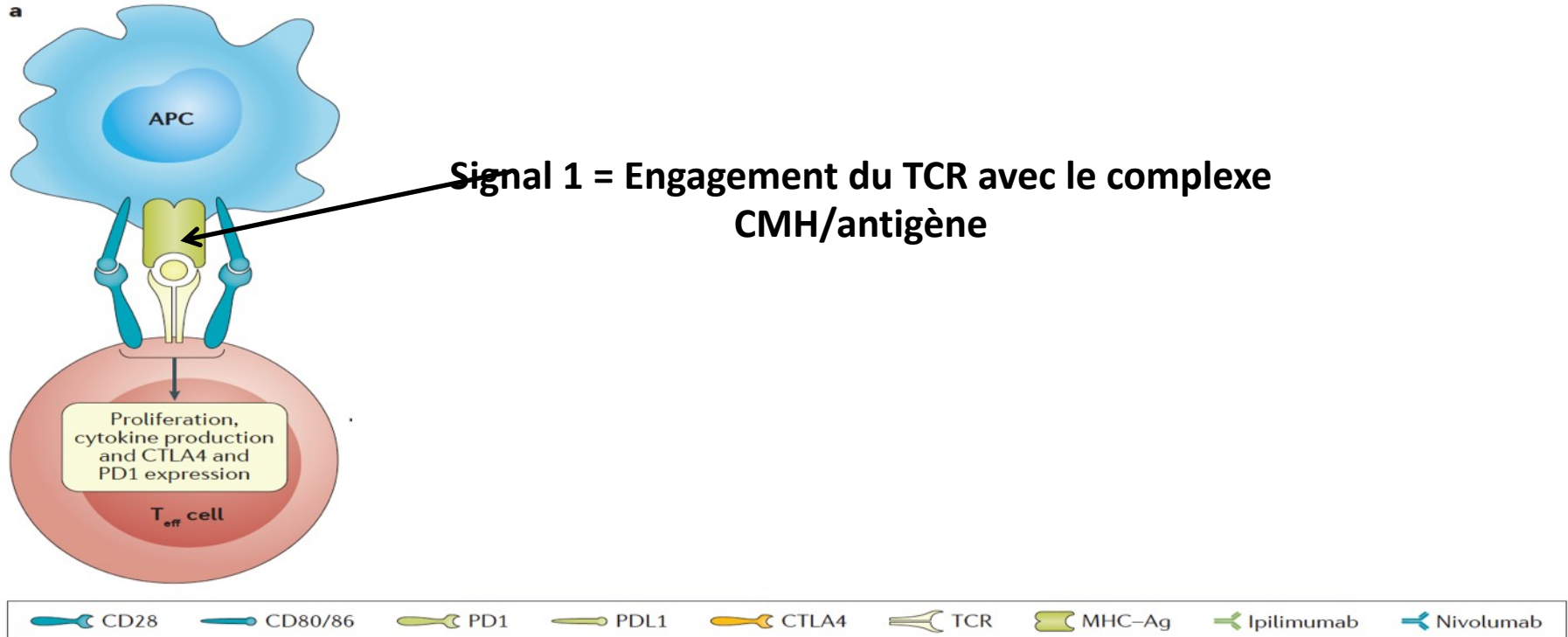
Effets secondaires gastro-intestinaux



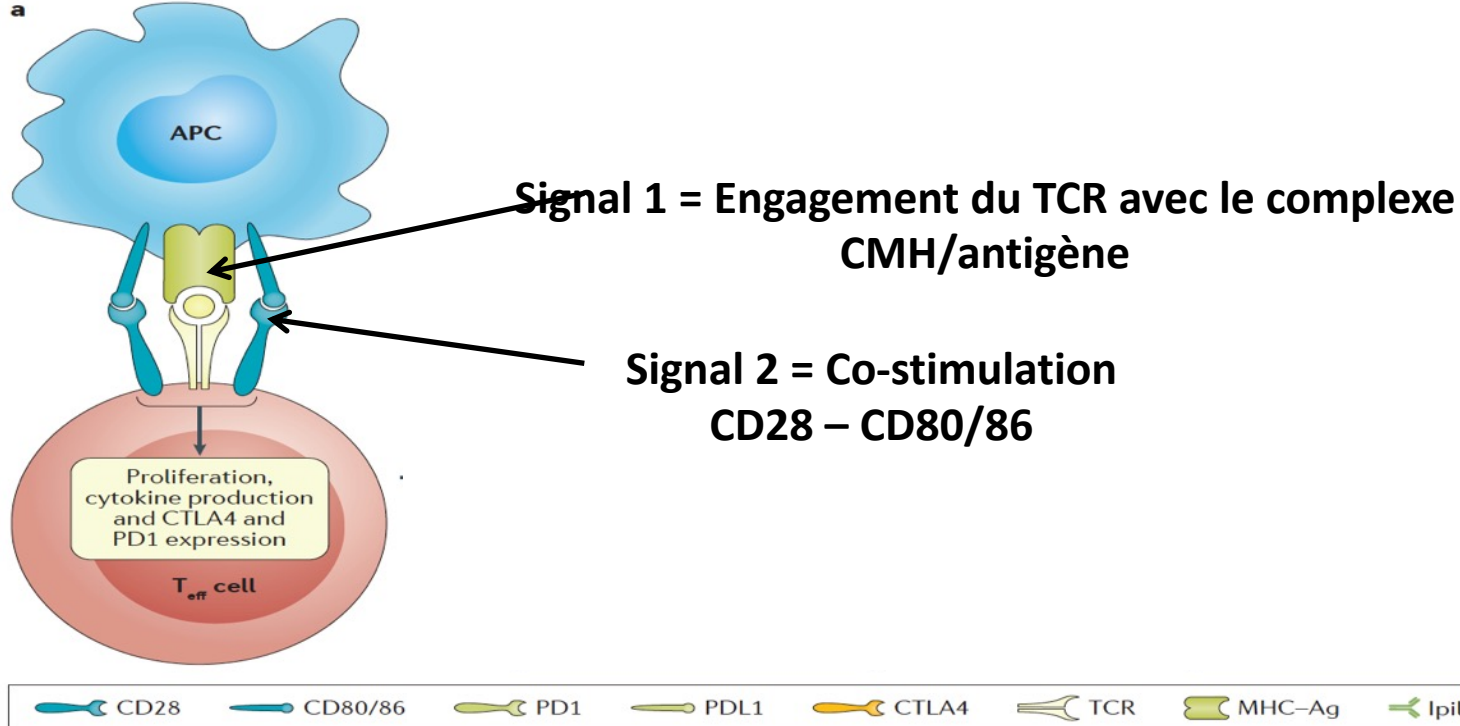
Incidence des entérocolites de grade 3 ou 4 :

- 15 % avec les anti-CTLA-4
- 1,5 % avec les anti-PD1/PD-L1
- 30 % si association de plusieurs immunothérapies

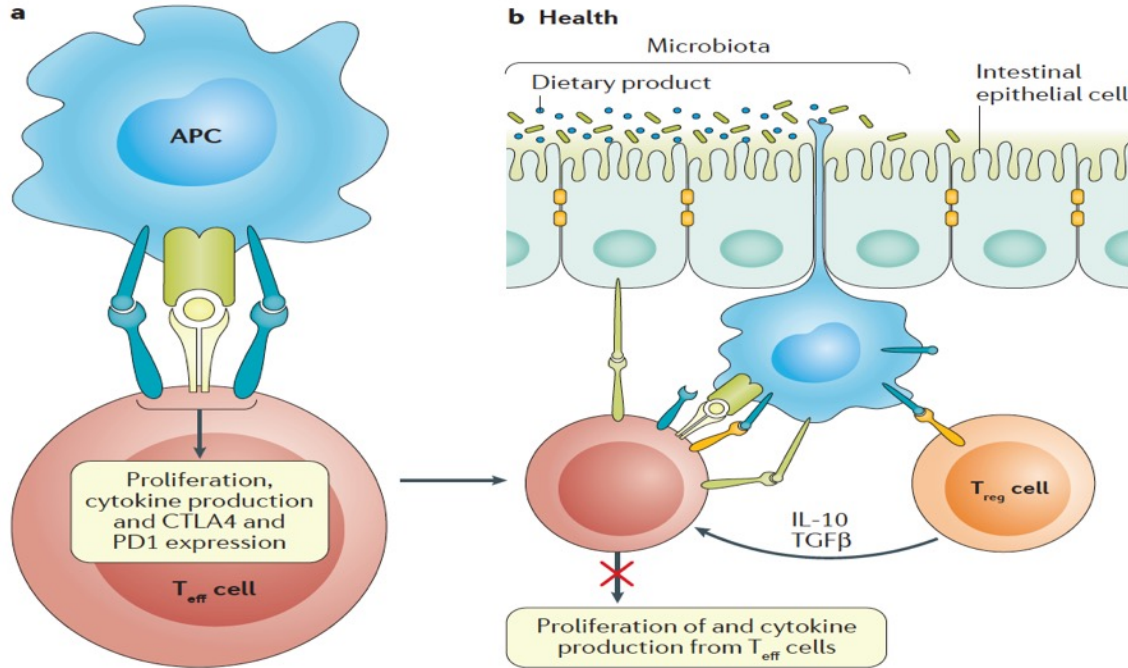
Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



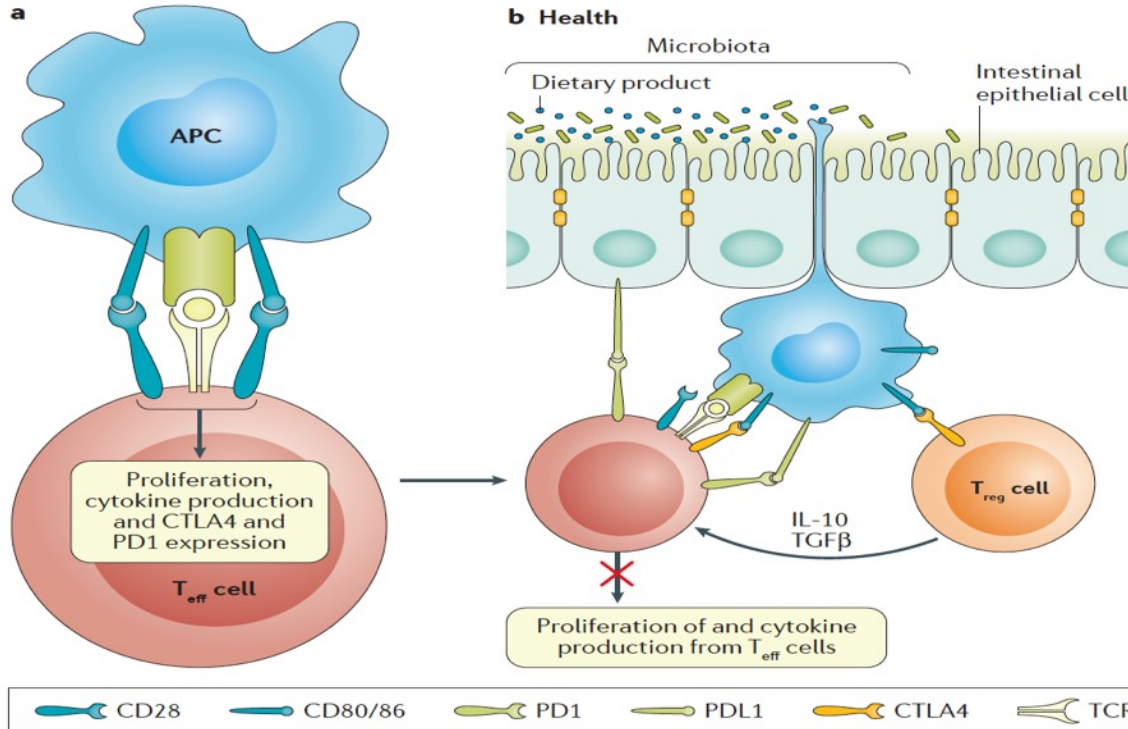
Rétrocontrôle négatif des T_{eff}
par CTLA-4 et PD1/PDL1

Activation des T_{reg}

→ Tolérance immunologique



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



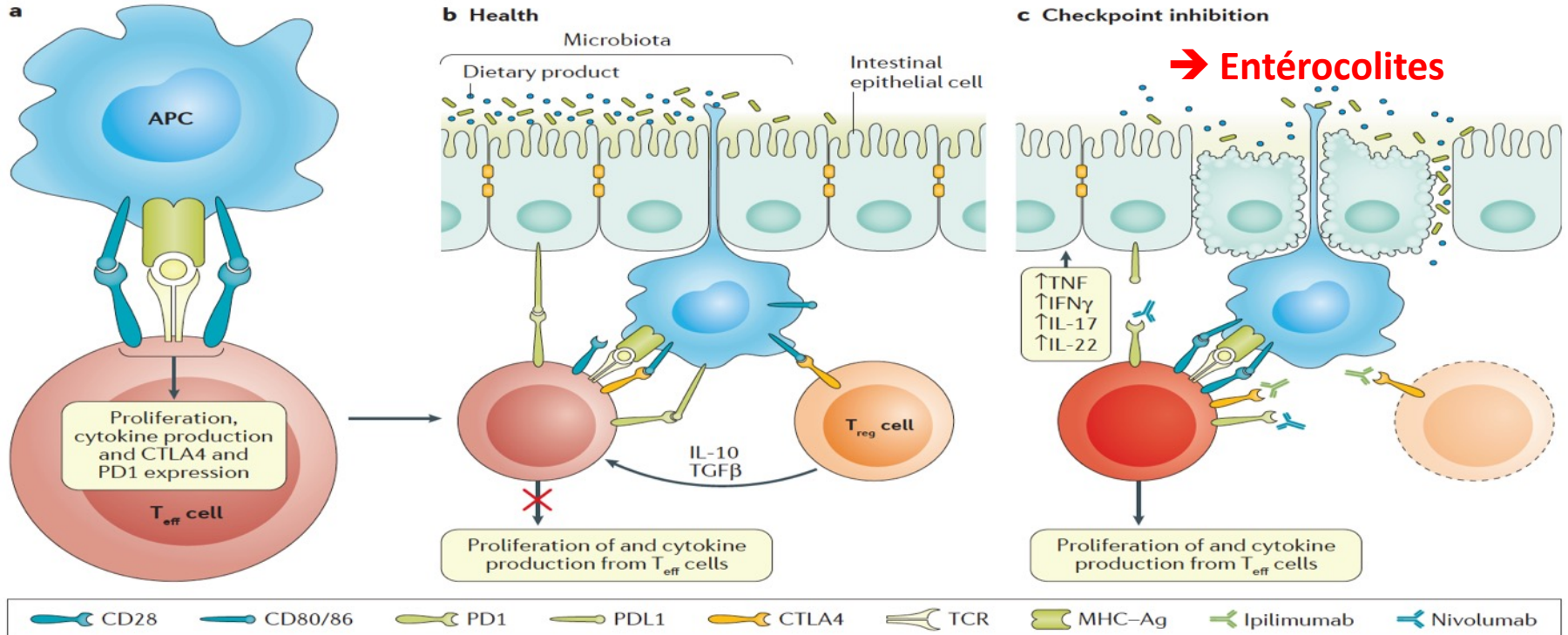
Rétrocontrôle négatif des T_{eff}
par CTLA-4 et PD1/PDL1

Activation des Treg

→ Tolérance immunologique

➤ Mécanisme utilisé par la tumeur pour échapper à l'immuno-surveillance

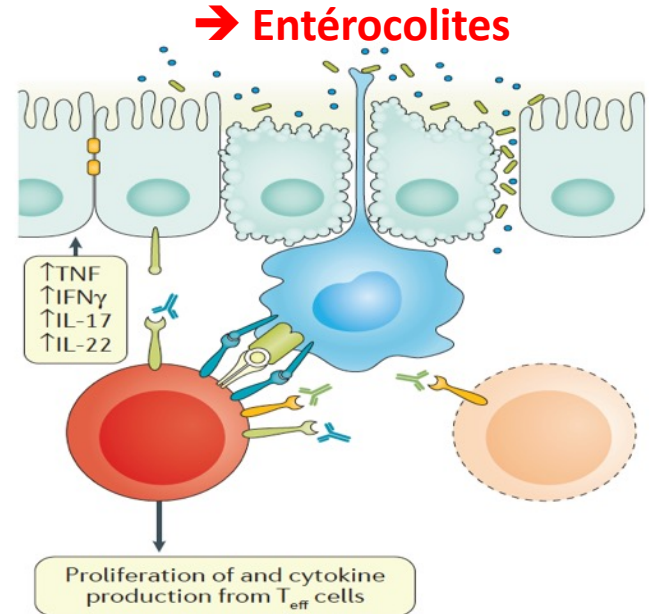
Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux

Modèles murins déficients pour CTLA-4
→ Manifestations auto-immunes létales

c Checkpoint inhibition

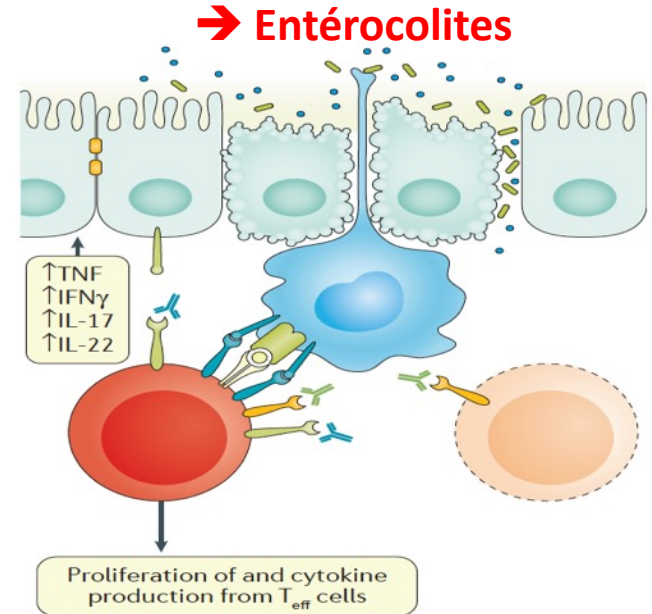


Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux

Modèles murins déficients pour CTLA-4
→ Manifestations auto-immunes létales

Mutations de CTLA-4 chez l'homme
→ Pathologies auto-immunes
→ Diarrhée – entérocolites

c Checkpoint inhibition



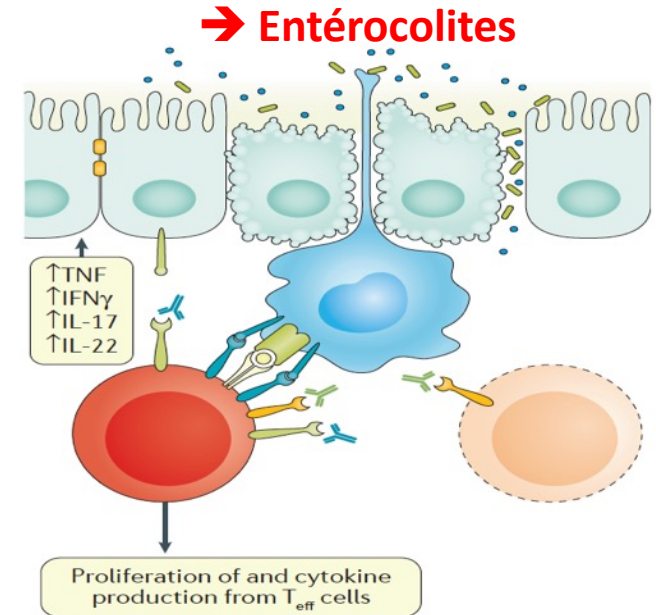
Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux

Modèles murins déficients pour CTLA-4
→ Manifestations auto-immunes létales

Mutations de CTLA-4 chez l'homme
→ Pathologies auto-immunes
→ Diarrhée – entérocolites

**Polymorphismes des loci CTLA-4 ou PDCD1
chez l'homme**
→ Susceptibilité aux MICI

c Checkpoint inhibition



CD28

CD80/86

PD1

PDL1

CTLA4

TCR

MHC-Ag

Ipilimumab

Nivolumab

Présentation clinique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Présentation clinique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Diarrhée +++** (95 % des cas)
- Douleurs abdominales, rectorragies, nausées, vomissements, fièvre...
- Au maximum : mégacôlon toxique, perforations, décès

Présentation clinique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Diarrhée +++** (95 % des cas)
- Douleurs abdominales, rectorragies, nausées, vomissements, fièvre...
- Au maximum : mégacôlon toxique, perforations, décès
- Plus rarement : mucite, lésions anales...
- Autres toxicités immuno-induites (pas de modification de fréquence)

Présentation clinique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

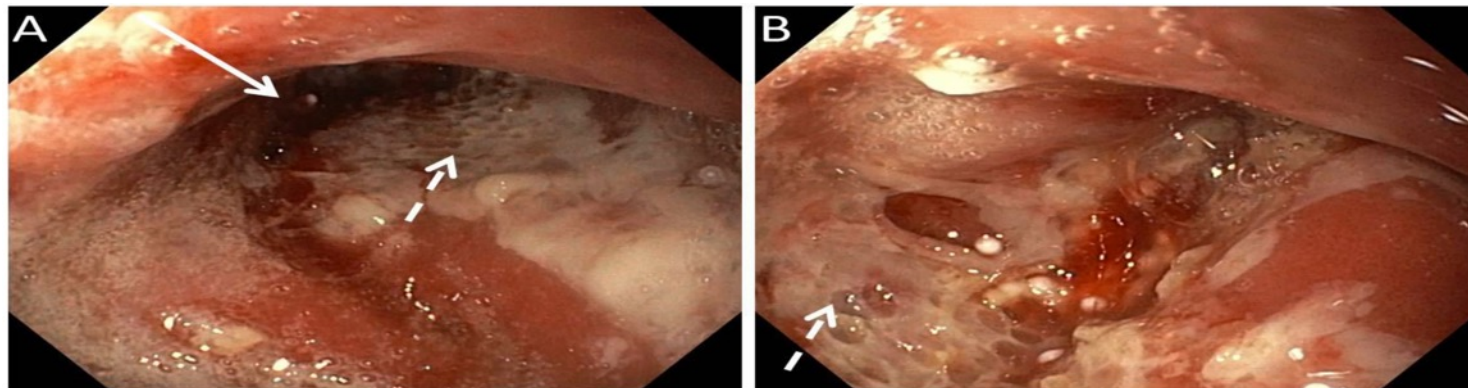
- **Diarrhée +++** (95 % des cas)
- Douleurs abdominales, rectorragies, nausées, vomissements, fièvre...

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhée	Augmentation de moins de 4 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Colite	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles	Douleurs abdominales sévères ; modification des habitudes de défécation ; nécessitant un traitement médical ; signes péritonéaux	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Entérocolite	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles	Douleurs abdominales sévères ou persistantes ; fièvre ; iléus ; signes péritonéaux	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Présentation clinique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

■ Toxicité spécifique des anti-PD1 et anti-PD-L1

- Colite et entérocolites (40 %)
- Colites microscopiques (35 %)
- Atteintes digestives hautes gastro-duodénales (20 %)
- POIC (5 %)



Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

■ Médiane d'apparition de la colite :

- Anti-CTLA-4 = 5-6 semaines (entre 1 et 10 perfusions)
- Anti-PD1 et anti-PD-L1 = 2 à 4 mois

Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Anti-CTLA-4 = 5-6 semaines (entre 1 et 10 perfusions)
 - Anti-PD1 et anti-PD-L1 = 2 à 4 mois
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**

Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

■ Médiane d'apparition de la colite :

- Anti-CTLA-4 = 5-6 semaines (entre 1 et 10 perfusions)
- Anti-PD1 et anti-PD-L1 = 2 à 4 mois

■ Eliminer une **autre cause de diarrhée** (infectieuse ++)

■ Endoscopie digestive basse avec biopsies

- Rectoscopie ++ mais attention : 8 % de lésions seulement à partir du transverse et lésions parfois + sévères à droite
- Lésions : érythème, érosions, ulcérations, saignement
- Sévérité et étendue des lésions corrélées au recours à un traitement de 2^{ème} ligne (IFX)
- Patients sous anti-PD1/-L1 avec diarrhée
 - 40 % endoscopie normale
 - 75 % de lésions discontinues

Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Anti-CTLA-4 = 5-6 semaines (entre 1 et 10 perfusions)
 - Anti-PD1 et anti-PD-L1 = 2 à 4 mois
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**
- **Endoscopie digestive basse avec biopsies**



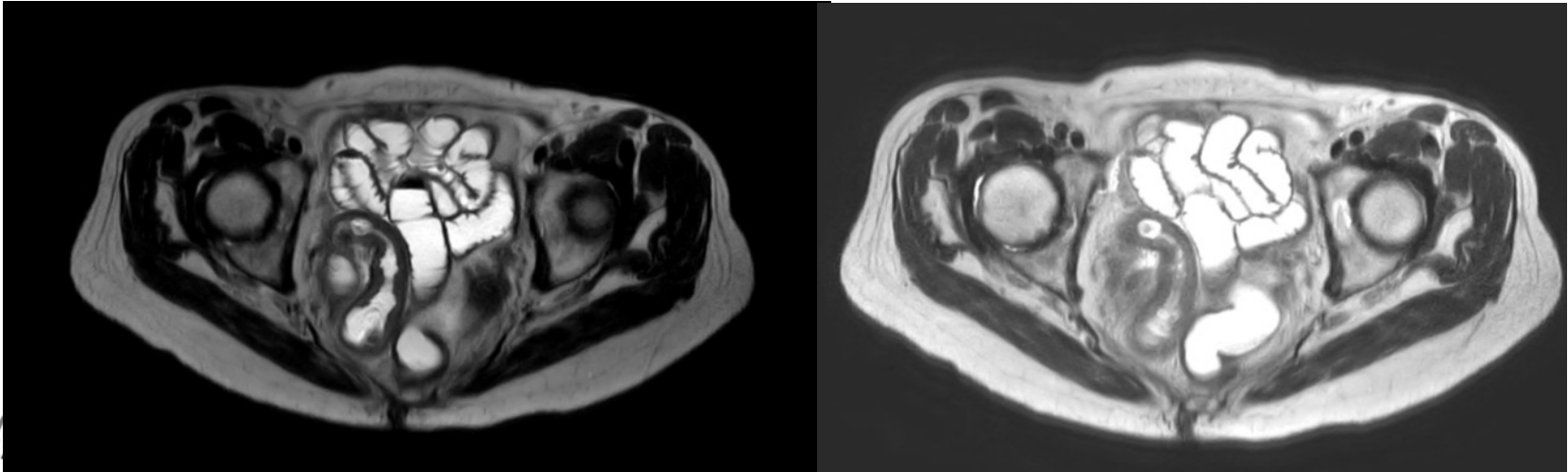
Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Anti-CTLA-4 = 5-6 semaines (entre 1 et 10 perfusions)
 - Anti-PD1 et anti-PD-L1 = 2 à 4 mois
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**
- **Endoscopie digestive basse avec biopsies**



Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Anti-CTLA-4 = 5-6 semaines (entre 1 et 10 perfusions)
 - Anti-PD1 et anti-PD-L1 = 2 à 4 mois
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**
- **Endoscopie digestive basse avec biopsies**



Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

■ Médiane d'apparition de la colite :

- Anti-CTLA-4 = 5-6 semaines (entre 1 et 10 perfusions)
- Anti-PD1 et anti-PD-L1 = 2 à 4 mois

■ Eliminer une **autre cause de diarrhée** (infectieuse ++)

■ Endoscopie digestive basse avec biopsies (rectoS ++)

■ Histologie :

- Inflammation aiguë, infiltrat neutrophilique, abcès cryptiques, infiltrat polymorphe (lymphocytaire, à plasmocytes et à éosinophiles)
- Rarement granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires (Crohn-like)
- Profil immunologique :
 - Anti-CTLA-4 : CD4⁺ et ↗ TNF α
 - Anti-PD1/PD-L1 : CD8⁺ et ↘ TNF α

Colite ou Entérocolite

Colite ou Entérocolite

- **Éliminer une colite infectieuse :** coprocultures + recherche de toxines du *Clostridium* +/- parasitologie des selles
- **Autre cause iatrogène :** AINS, radiothérapie...
- **Dosage TSH** (+/- élastase fécale)
- **Bilan biologique :** NFP, CRP, ionogramme sanguin, Calprotectine

Colite ou Entérocolite

- **Éliminer une colite infectieuse** : coprocultures + recherche de toxines du *Clostridium* +/- parasitologie des selles
- **Autre cause iatrogène** : AINS, radiothérapie...
- **Dosage TSH** (+/- élastase fécale)
- **Bilan biologique** : NFP, CRP, ionogramme sanguin, Calprotectine

Grade 1

Grade 2

Poursuite immunoTh

Suspendre immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

Si G1 > 14 jours
ou G2 > 3 jours
ou aggravation

Endoscopie
(RectoS)

Corticothérapie per os
0,5 à 1mg/kg/J
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Durée totale corticoïdes de 8 à 12 semaines
sauf colite modérée
Supplémentation vitamino-calcique

Colite ou Entérocolite

- **Éliminer une colite infectieuse :** coprocultures + recherche de toxines du *Clostridium* +/- parasitologie des selles
- **Autre cause iatrogène :** AINS, radiothérapie...
- **Dosage TSH** (+/- élastase fécale)
- **Bilan biologique :** NFP, CRP, ionogramme sanguin, Calprotectine

Grade 1

Poursuite immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

Si G1 > 14 jours
ou G2 > 3 jours
ou aggravation

Endoscopie
(RectoS)

Corticothérapie per os
0,5 à 1mg/kg/J
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Grade 2

Suspendre immunoTh

Si pas amélioration en 72 h
ou aggravation

Grade 3 ou 4

Arrêt immunoTh

Hospitalisation

Endoscopie (RectoS)
Scanner abdominal si signes de gravité

Corticothérapie IV 1 à 2 mg/kg/J
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Durée totale corticoïdes de 8 à 12 semaines
sauf colite modérée
Supplémentation vitamino-calcique

Colite ou Entérocolite

- **Éliminer une colite infectieuse :** coprocultures + recherche de toxines du *Clostridium* +/- parasitologie des selles
- **Autre cause iatrogène :** AINS, radiothérapie...
- **Dosage TSH** (+/- élastase fécale)
- **Bilan biologique :** NFP, CRP, ionogramme sanguin, Calprotectine

Grade 1

Poursuite immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

Si G1 > 14 jours
ou G2 > 3 jours
ou aggravation

Endoscopie
(RectoS)

Corticothérapie per os
0,5 à 1mg/kg/J
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Grade 2

Suspendre immunoTh

Si pas amélioration en 72 h
ou aggravation

Grade 3 ou 4

Arrêt immunoTh

Hospitalisation

Endoscopie (RectoS)

Scanner abdominal si signes de gravité

Corticothérapie IV 1 à 2 mg/kg/J
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Si pas amélioration
en 72 h
ou aggravation

Endoscopie (RectoS) + recherche CMV
Recherche CI Anti-TNF (sepsis, perforation, tuberculose, hépatite, insuf cardiaque stade III/IV)

Infliximab 5 mg/kg
(S0, S2 et S6 si nécessaire)

Durée totale corticoïdes de 8 à 12 semaines
sauf colite modérée
Supplémentation vitamino-calcique

Colite ou Entérocolite

- **Éliminer une colite infectieuse :** coprocultures + recherche de toxines du *Clostridium* +/- parasitologie des selles
- **Autre cause iatrogène :** AINS, radiothérapie...
- **Dosage TSH** (+/- élastase fécale)
- **Bilan biologique :** NFP, CRP, ionogramme sanguin, Calprotectine

Grade 1

Poursuite immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

Si G1 > 14 jours
ou G2 > 3 jours
ou aggravation

Endoscopie
(RectoS)

Corticothérapie per os
0,5 à 1mg/kg/J
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Durée totale corticoïdes de 8 à 12 semaines
sauf colite modérée
Supplémentation vitamino-calcique

Grade 2

Suspendre immunoTh

Si pas amélioration en 72 h
ou aggravation

Grade 3 ou 4

Arrêt immunoTh

Hospitalisation

Endoscopie (RectoS)
Scanner abdominal si signes de gravité

Corticothérapie IV 1 à 2 mg/kg/J
(ne pas attendre résultats endoscopie)

Si pas amélioration
en 72 h
ou aggravation

Endoscopie (RectoS) + recherche CMV
Recherche CI Anti-TNF (sepsis, perforation, tuberculose, hépatite, insuf cardiaque stade III/IV)

Infliximab 5 mg/kg
(S0, S2 et S6 si nécessaire)

Si échec

Si complication

Vedolizumab, tacrolimus,
transplantation fécale...

Si échec

Colectomie

Haanen et al. 2017 Annals of oncology

Efficacité des traitements des colites induites

■ Taux de succès des corticoïdes :

- Colite induite par anti-CTLA-4 = 80 %
- Colite induite par anti-PD1/L1= 87,5 %
- Rechute à la décroissance dans 15 à 50 % selon les séries

Efficacité des traitements des colites induites

■ Taux de succès des corticoïdes :

- Colite induite par anti-CTLA-4 = 80 %
- Colite induite par anti-PD1/L1= 87,5 %
- Rechute à la décroissance dans 15 à 50 % selon les séries

■ Taux de succès de l'infliximab :

- En moyenne 3 perfusions
- Très bonne efficacité

Table 4 | Studies of infliximab use and response in immune-checkpoint-inhibitor-induced enterocolitis

Study	Year of publication	Immune checkpoint inhibitor	Diarrhoea or enterocolitis (n)	Patients treated with infliximab n (%)	Infliximab doses (dose: n (%))	Patients who had response or remission n (%)
Horvat et al. ¹³³	2015	Ipilimumab	50	29 (58)	* 1: 21 (72) * 2: 3 (28)	21 (72)
Hillock et al. ¹³⁶	2017	Ipilimumab	Only patients treated with infliximab reported	13	* 1: 8 (62) * >1: 5 (28)	6 (46)
Marthey et al. ⁹⁶	2016	Ipilimumab or tremelimumab	39	12 (38)	Not reported	10 (83)
Verschuren et al. ¹³⁵	2016	Ipilimumab	27	12 (44)	* 1: 7 (58) * 2: 4 (33) * 3: 1 (9)	12 (100)
Jain et al. ⁹⁵	2017	Ipilimumab	16	9 (56)	1: 9 (100)	8 (89)
O'Connor et al. ¹³⁴	2016	Ipilimumab	16	5 (31)	* 1: 3 (60) * 2: 2 (40)	5 (100)

Efficacité des traitements des colites induites

■ Vedolizumab :

- 2 séries de cas avec au total 34 patients
- Réponse en 5 jours et rémission chez la plupart des patients
- Nécessité de travaux randomisés entre IFX et Vedolizumab

Efficacité des traitements des colites induites

■ Vedolizumab :

- 2 séries de cas avec au total 34 patients
- Réponse en 5 jours et rémission chez la plupart des patients
- Nécessité de travaux randomisés entre IFX et Vedolizumab

■ Transplantation fécale :

- Cas cliniques uniquement

■ Temps moyen de réponse aux traitements :

- 1,5 mois en moyenne
- Persistance de lésions endoscopiques et/ou histologiques pendant plusieurs mois

Situations particulières

- Traiter par immunoT un patient aux ATCD de MICI ?

Situations particulières

- **Traiter par immunoT un patient aux ATCD de MICI ?**
 - Très peu de données disponibles car patients MICI exclus des essais d'immunothérapie
 - Probablement possible si MICI quiescente
 - Surveillance rapprochée (endoscopie, calprotectine fécale...)
 - Pas d'efficacité du traitement prophylactique par budesonide (étude randomisée contrôlée)

Situations particulières

- **Traiter par immunoT un patient aux ATCD de MICI ?**
 - Très peu de données disponibles car patients MICI exclus des essais d'immunothérapie
 - Probablement possible si MICI quiescente
 - Surveillance rapprochée (endoscopie, calprotectine fécale...)
 - Pas d'efficacité du traitement prophylactique par budesonide (étude randomisée contrôlée)
- **Reprendre une immunothérapie après une colite induite ?**

Situations particulières

■ Traiter par immunoT un patient aux ATCD de MICI ?

- Très peu de données disponibles car patients MICI exclus des essais d'immunothérapie
- Probablement possible si MICI quiescente
- Surveillance rapprochée (endoscopie, calprotectine fécale...)
- Pas d'efficacité du traitement prophylactique par budesonide (étude randomisée contrôlée)

■ Reprendre une immunothérapie après une colite induite ?

- CI si colite Grade 3-4
 - Sorties d'étude pour toxicité digestive 14 % (anti-CTLA-4) et 7,5 % (anti-PD1/-L1)
- A discuter au cas par cas
 - Récidive dans + de 60 % des cas si même immunothérapie
 - Peu de sur-risque de développer une colite avec anti-PD1 si atcd colite avec anti-CTLA-4 (2%) ou l'inverse (8%)

Situations particulières

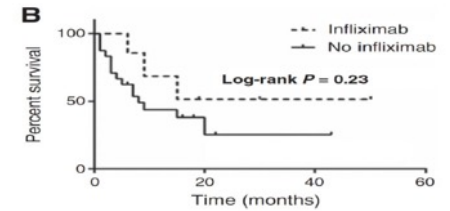
- Traitements de la colite et risque de progression tumorale ?

Situations particulières

■ Traitements de la colite et risque de progression tumorale ?

- Etude rétrospective sur 113 patients traités par ipilimumab
- 32 patients traités par corticoïdes ou infliximab pour diarrhée
- Pas de différence de survie

Arriola et al. Clin Cancer Res 2015

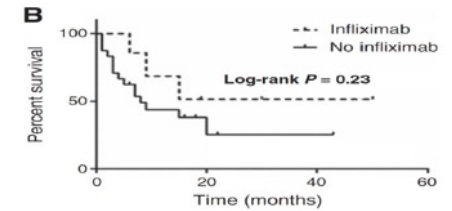


Situations particulières

■ Traitements de la colite et risque de progression tumorale ?

- Etude rétrospective sur 113 patients traités par ipilimumab
- 32 patients traités par corticoïdes ou infliximab pour diarrhée
- Pas de différence de survie

Arriola et al. Clin Cancer Res 2015



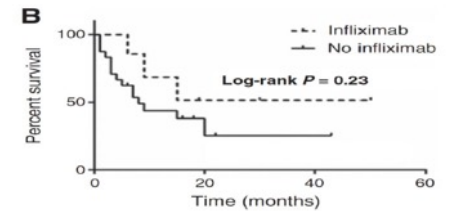
■ Réponse tumorale et survenue d'effets secondaires ?

Situations particulières

■ Traitements de la colite et risque de progression tumorale ?

- Etude rétrospective sur 113 patients traités par ipilimumab
- 32 patients traités par corticoïdes ou infliximab pour diarrhée
- Pas de différence de survie

Arriola et al. Clin Cancer Res 2015



■ Réponse tumorale et survenue d'effets secondaires ?

- Données controversées
- Exemple : 1 SNP est associé à la réponse aux anti-PD1 mais aussi à la survenue d'effet secondaires (colites, diabète..)
- Liens microbiote - réponse tumorale et microbiote – toxicité

Conclusions

- Toxicité fréquente des immunothérapies
- Diagnostic différentiels : infection, lésions tumorales
- Diarrhée non sévère : pas de corticoïdes ni arrêt de l'immunothérapie
- Prise en charge des entérocolites sévères induites par l'immunothérapie proche de celle de la colite aigue grave sur RCH
- Complications sévères : reprise ou arrêt définitif de l'immunothérapie à discuter en RCP



Professionnels
de santé

04 72 115 777 du Lundi au Vendredi 8h-18h

Hotline cancer pour RDV urgent



Télé-expertise via **myHCL Pro** <https://myhclpro.sante-ra.fr>

Avis Spécialisés sur les Toxicités des Immunothérapies sous 24h

Choisissez IMMUCARE ou votre médecin correspondant comme destinataire



RCP de recours Toxicités des Immunothérapies

Tous les 2^{ème} et 4^{ème} mercredis du mois – 17h



Patients



Télé-suivi personnalisé à domicile

Innovation exclusive HCL pour IMMUCARE, sécurisé via MyHCL



Programmes de recherche

comprendre, prévoir & combattre les toxicités ensemble



Back-up slides

Hépatite

Bilan si toxicité sup à G1 :
-Sérologies virales A, B, C, CMV, VZV, HSV, EBV, Parvovirus B19, PCR VHE
-Auto-immunité (Ac anti-LKM1, anti-nucléaires, muscle lisse, anti-mitochondrie, anti-SLA)
-Bilan fer
-Echographie hépatique avec doppler

Grade 1
ASAT ou ALAT < 3 N

Grade 2
ASAT ou ALAT entre 3 et 5 N

Grade 3
ASAT ou ALAT Entre 5 et 20 N

Grade 4
ASAT ou ALAT > 20 N

Poursuite immunoTh

Suspendre immunoTh

Arrêt immunoTh

Arrêt définitif immunoTh

Bilan biologique/ 72h
(Bilan hépatique, TP, albumine)

Bilan biologique / 24h
ASAT/ALAT < 400
Bilirubine et albumine N

Hospitalisation
Bilan biologique / 24h
Discuter biopsie foie

Si aggravation

Corticothérapie per os
1mg/kg/J

Corticothérapie IV
2mg/kg/J

Si échec après 48 -72 h

Mycophénolate mofétil
Cellcept®

Corticothérapie :
G2 : poursuite jusqu'à G1 puis décroissance au moins pendant 2 semaines
G3/4 : poursuite IV jusqu'à G2 puis relai oral G1 puis décroissance au moins pendant 4 semaines