

Toxicité des immunothérapies en gastroentérologie

Toxicity of immunotherapies in gastroenterology

F. Carbonnel*

RÉSUMÉ

L'immunothérapie des cancers est en plein développement. Les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 et anti-PD-1 sont des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI). Ils ont amélioré le pronostic de nombreuses tumeurs malignes, au premier rang desquelles le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein et du tractus urinaire. Cependant, les IPCI sont à l'origine d'effets indésirables immunomédiés; les localisations digestives sont fréquentes et graves. Cet article décrit la présentation clinique et le traitement des complications digestives de l'immunothérapie. Les 2 principales formes cliniques sont la colite aiguë (similaire aux poussées de colite inflammatoire) et la colite microscopique.

Mots-clés: Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire – Anti-CTLA-4 – Anti-PD-1 – Colite – Effets indésirables immunomédiés.

SUMMARY

Immunotherapy, including CTLA-4 and PD-1 antagonists, has improved the prognosis of many cancers, including melanoma and non-small-cell lung cancer. These drugs cause immune-related adverse events (irAE). Gastrointestinal irAE are among the most frequent and severe. This paper describes the clinical pictures and treatment of these complications. Acute colitis (similar to inflammatory bowel disease) and microscopic colitis are the main forms of gastrointestinal irAE.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors – Anti-CTLA-4 – Anti-PD-1 – Colitis – Immune-related adverse events.

Tasuku Honjo et James P. Allison ont reçu en 2018 le prix Nobel pour leurs travaux sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI). Ils ont ouvert la voie à l'immunothérapie des cancers.

L'ipilimumab, un anticorps monoclonal ciblant le point de contrôle immunitaire, est la première molécule à avoir démontré un bénéfice en survie chez les patients atteints d'un mélanome métastatique [1]. Les anticorps anti-PD-1 ont montré leur efficacité dans le traitement des mélanomes avancés [2], de la maladie de Hodgkin, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer du rein, des carcinomes urothéliaux, des cancers ORL et des tumeurs avec instabilité des microsatellites.

Le bénéfice apporté par l'immunothérapie est important, et sa tolérance meilleure que celle de la chimiothérapie. Cependant, les IPCI provoquent des effets indésirables immunomédiés pouvant affecter la peau (vitiligo, exacerbation de psoriasis), les glandes endocrines (insuffisance hypophysaire, thyroïdite), le rein, les articulations, le foie et le tube digestif [3].

La prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie des cancers a fait l'objet de recommandations de la part de 4 sociétés savantes: l'ESMO [4], la SITC (Society for Immunotherapy of Cancer) [5], le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [6] et l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) [7].

Les entérocolites associées aux anti-CTLA-4

17 à 54 % des patients traités par anti-CTLA-4 ont la diarrhée et 8 à 22 % ont une entérocolite [3, 8]. Les entérocolites sont des complications sévères, et la principale cause d'arrêt du traitement pour toxicité. Des perforations coliques sont possibles chez 1 à 6 % des patients. L'entérocolite survient après 1 et 10 perfusions.

Les principaux symptômes sont la diarrhée, quasi constante, les douleurs abdominales et l'amaigrissement. La définition d'une diarrhée sévère est donnée par le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4 ([tableau](#)).

* Service de gastroentérologie, AP-HP, hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre; université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

Tableau. Classification de la diarrhée induite par les médicaments anticancéreux, selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.

Grade	Diarrhée
1	Augmentation ≤ 4 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial
2	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial
3	Augmentation de 7 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; incontinence; hospitalisation requise; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial; interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
4	Mise en jeu du pronostic vital; nécessité d'une prise en charge en urgence
5	Décès

C'est une diarrhée de grade 3 ou 4, ou de grade 1 ou 2 avec déshydratation, fièvre, tachycardie ou rectorragie. Des manifestations extra-intestinales, notamment cutanées et articulaires, peuvent s'associer à l'entérocolite dans environ 20 % des cas [8].

Les examens biologiques montrent une anémie, une hypoalbuminémie, une élévation de la CRP et de la calprotectine fécale. L'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale fonctionnelle sont possibles. Le scanner met en évidence un épaississement de la paroi colique, similaire à celui observé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il peut aussi montrer une atteinte de l'intestin grêle, le plus souvent associée à l'atteinte colique. Une infection doit être éliminée par une coproculture et la recherche de la toxine du *Clostridioides difficile*.

L'endoscopie est l'examen clé. Tous les segments du côlon peuvent être atteints. L'atteinte du rectum, du sigmoïde et du côlon gauche est observée chez la plupart des patients. Deux patients sur 3 ont une colite étendue en amont de l'angle gauche et 1 sur 2 a des intervalles de muqueuse saine. Un malade sur 5 a des lésions iléales, le plus souvent associées à une atteinte colique. Les lésions endoscopiques sont l'érythème, l'érosion et des ulcérations superficielles ou profondes. Les biopsies du côlon montrent des lésions de colite aiguë caractérisées par un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires, et des abcès cryptiques dans la lamina propria. Les lésions de colite chronique et les granulomes sont rares.

Traitement

Les patients qui ont une diarrhée non sévère peuvent poursuivre l'IPCI et recevoir un ralentisseur du transit; en revanche, ceux qui ont une diarrhée sévère doivent l'arrêter et recevoir un traitement spécifique. Les corticoïdes représentent le traitement de 1^{re} intention et permettent une rémission durable chez 30 à 60 % des malades. Le traitement de 2^e intention, après

échec primaire ou perte de réponse aux corticoïdes, est l'infliximab. Le plus souvent, 1 à 4 injections d'infliximab sont nécessaires pour obtenir et maintenir la rémission. L'infliximab ne paraît pas aggraver le cancer. La prise en charge d'un patient ayant une entérocolite sévère aux anti-CTLA-4 peut être schématisée de la manière suivante: arrêt des anti-CTLA-4, méthylprednisolone 0,8 à 2 mg/kg/24 h et surveillance médicochirurgicale. On fait le point entre J3 et J7. Les répondeurs aux corticoïdes i.v. passent aux corticoïdes oraux, avec une baisse progressive sur 8 semaines. Les patients qui ne répondent pas aux corticoïdes i.v. ou rechutent pendant la diminution des doses de corticoïdes relèvent de l'infliximab. Certains malades doivent être opérés d'une colectomie subtotalaire en raison de complications (abcès, mégacolon toxique, perforation). Deux séries fondées sur un total de 34 malades ont rapporté des réponses avec le védolizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'hétérodimère $\alpha 4\beta 7$, inhibant la domiciliation intestinale des lymphocytes T [9, 10]. Les patients inclus avaient une colite d'intensité moyenne. Ces résultats suggèrent que le védolizumab est une option thérapeutique chez les patients qui ne répondent pas à l'infliximab ou qui ont une contre-indication à l'emploi de cette molécule.

Toxicité gastro-intestinale des anti-PD-1

On estime que 1,5 % des patients ont une toxicité gastro-intestinale induite par les anti-PD-1 [11]. Le principal diagnostic différentiel est l'atteinte digestive liée à la tumeur: carcinose péritonéale, métastase grêlique de cancer du poumon. La toxicité gastro-intestinale des anti-PD-1 est polymorphe: colite aiguë similaire à celle observée avec les anti-CTLA-4, colite microscopique (lymphocytaire ou collagène), inflammation de l'estomac et du duodénum, pseudo-obstruction, atrophie villositaire. Trois malades sur 4 répondent aux corti-

DOSSIER

coïdes. Cependant, la durée médiane des symptômes est de 90 jours. Les rechutes à l'arrêt ou à la diminution des doses de corticoïdes sont fréquentes.

Toxicité gastro-intestinale du traitement combiné anti-CTLA-4 + anti-PD-1

La présentation clinique est similaire à celle des entérocolites à l'ipilimumab. Toutefois, l'atteinte digestive est plus sévère, plus précoce et plus fréquente qu'avec la monothérapie par anti-CTLA-4. Cependant, lorsque la dose d'ipilimumab n'est que de 1 mg/kg, la toxicité intestinale est moins fréquente et moins sévère.

Risque de récurrence d'une toxicité gastro-intestinale après reprise d'un traitement par IPCI

Il a été évalué par 2 études récentes [12, 13]. Le taux de récurrence à la reprise d'un IPCI varie de 11 à 32 %. Il est plus élevé si le traitement repris est un anti-CTLA-4 plutôt qu'un anti-PD-1 et si l'entérocolite initiale était sévère ou prolongée. En pratique, la reprise d'un IPCI peut être envisagée chez un patient qui a eu une entérocolite, mais elle doit être discutée cas par cas. ■

F. Carbonnel déclare avoir des liens d'intérêts avec Abbvie, Amgen, Astra, BMS, Enterome, Ferring, Janssen, Medtronic, Merck, MSD, Pfizer, Pharmacosmos, Pileje, Roche, Takeda et Tillotts Pharma (honoraires de consultant et/ou de conférencier).

RÉFÉRENCES

1. Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
2. Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
3. Soularue E et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2018;67(11):2056-67.
4. Haanen JBAG 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.
5. Puzanov I et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95.
6. Thompson JA et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(3):255-89.
7. Brahmer JR et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.
8. Marthey L et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):395-401.
9. Abu-Sbeih H et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):142.
10. Bergqvist V et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66(5):581-92.
11. Collins M et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann Oncol* 2017;28(11):2860-5.
12. De Malet A et al. Evolution and recurrence of gastrointestinal immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019;106:106-14.
13. Abu-Sbeih H et al. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after immune-mediated colitis. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2738-45.