

Toxicité gastro-intestinale des immunothérapies du cancer

➔ **Franck Carbonnel**

(✉) Service de Gastroentérologie, Hôpital du Kremlin Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France.

E-mail : fcarbonnel7@gmail.com

Objectifs pédagogiques

- Connaître les facteurs de risque et la fréquence des complications digestives des différentes immunothérapies
- Connaître la présentation clinique, biologique et endoscopique
- Connaître le diagnostic différentiel
- Connaître les traitements (y compris des formes graves)
- Connaître le risque de récurrence à la réintroduction d'une immunothérapie

Conflits d'intérêts

(Genentech), (Otsuka), (Vifor), entecrome, MSD, (Ferring), BMS, Janssen, Abbvie, Mayoly Spindler, (Hospira), Pfizer, (Falk), Takeda,

Introduction

L'immunothérapie des cancers est en plein développement. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal ciblant l'inhibiteur de checkpoint immunologique appelé CTLA-4, est la première molécule ayant démontré un bénéfice de survie, chez les malades atteints de mélanome métastatique. Environ 20 % des patients atteints de mélanome traités par ipilimumab ont une survie prolongée [1, 2]. L'ipilimumab a été approuvé en Europe et aux États-Unis d'Amérique pour le traitement du mélanome en 2011. Il a été évalué dans le cancer du poumon [3], le cancer de l'ovaire [4, 5], le cancer du rein [6] et de la prostate [7, 8]. Les anticorps anti PD-1 ont montré leur efficacité dans le traitement des mélanomes avancés [9, 10], la maladie de Hodgkin [11], le cancer du poumon non-à-petites cellules [12], le cancer du rein [13], les cancers ORL [14] et les tumeurs avec instabilité des microsatellites [15]. Le traitement combiné ipilimumab/anti PD-1 est plus efficace que la monothérapie dans le mélanome avancé [16, 17].

Les inhibiteurs de checkpoint immunologiques provoquent des effets indésirables immuno-médiés pouvant affecter la peau (vitiligo, exacerbation de psoriasis), les glandes endocrines (insuffisance hypophysaire, thyroïdite), le rein, les articulations, le foie et l'intestin [18]. La prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie des cancers a fait l'objet de recommandations de l'ESMO [19].

Les entérocolites associées aux anti-CTLA-4.

Les entérocolites associées aux anti-CTLA-4 (ipilimumab et tremelimumab) sont les mieux décrites. Il n'est pas sur-

prenant que les anti-CTLA-4 soient 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 [20-22]. D'autre part, des expériences effectuées chez la souris de laboratoire 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 [23-25]. Les lymphocytes T régulateurs FOXP3+ de l'intestin sont générés localement à partir de précurseurs qui expriment des récepteurs T spécifiques des antigènes du microbiote intestinal [25]. Plusieurs études récentes chez l'animal [26, 27] et chez l'homme [28, 29, 30] ont mis en évidence un lien entre la réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunologiques, la composition du microbiote intestinal et l'inflammation intestinale.

Présentation clinique, biologique et endoscopique

On estime que 17 à 54 % des patients traités par anti-CTLA-4 ont la diarrhée et 8 à 22 % des patients ont une entérocolite [31]. C'est une des complications les plus fréquentes du traitement par anti CTLA-4 ; c'est aussi la plus grave, et la cause principale d'arrêt du traitement pour toxicité [32]. Des perforations coliques ont été décrites, chez environ 1 % des patients atteints de mélanome et 6 % des patients atteints de cancer du rein [31-35]. Une étude a trouvé que la prise d'AINS était un facteur de risque d'entérocolite à l'ipilimumab [35]. Le délai d'apparition de l'entérocolite varie entre une et 10 perfusions [33]. Les principaux symptômes sont la diarrhée, quasi-constante, les douleurs abdominales et l'amaigrissement [31-36]. Une diarrhée chez un malade recevant un inhibiteur

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

Grade	1	2	3	4	5	6
10012727	Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	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	Augmentation de 7 ou plus 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 ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
						Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.

de checkpoint immunologique n'est pas nécessairement due à celui-ci. Une infection doit être éliminée par une coproculture et la recherche de la toxine du *clostridium difficile*. La définition d'une diarrhée sévère est donnée par le « National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4 » (Tableau I). C'est une diarrhée de grade 3 ou 4, ou une diarrhée 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 [35]. L'aphtose buccale, des fissures et des fistules anales, ont été observées chez 3 à 10 % des patients [35]. Les examens biologiques montrent une anémie, une hypo-albuminémie, une élévation de la CRP et de la calprotectine fécale. L'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale fonctionnelle sont possibles. Le scanner montre un épaississement de la paroi colique, similaire à celui observé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il peut aussi montrer une atteinte grêlique, le plus souvent associée à l'atteinte colique. Le scanner est utile pour rechercher un abcès ou une perforation. L'endoscopie est cependant 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 malades sur trois ont une colite étendue en amont de l'angle gauche et un malade sur deux a des intervalles de muqueuse saine [35]. Un malade sur cinq a des lésions iléales [35]. Il peut même arriver que ces lésions iléales soient isolées. Les lésions endoscopiques élémentaires sont l'érythème, l'érosion et des ulcérations superficielles ou profondes [35]. 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* [35]. Les lésions de colite chronique et les granulomes sont rares. Les biopsies duodénales

montrent souvent une duodénite chronique, caractérisée par une diminution de la hauteur des villosités et un infiltrat inflammatoire mononucléé dans la *lamina propria* [35].

Traitement

Les malades qui ont une diarrhée non sévère peuvent poursuivre l'inhibiteur de checkpoint immunologique et recevoir un ralentisseur du transit. Ceux qui ont une diarrhée sévère doivent arrêter l'inhibiteur de checkpoint immunologique et recevoir un traitement spécifique. Les corticoïdes représentent le traitement de première intention et permettent une rémission durable chez un à deux malades sur trois [31-36]. Le traitement de 2^e intention, après échec primaire ou perte de réponse aux corticoïdes, est l'infliximab. Une ou deux injections suffisent généralement pour obtenir la rémission. L'infliximab ne paraît pas aggraver le cancer [37]. En pratique, la conduite à tenir devant 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 et par 24H, surveillance médico-chirurgicale. On fait le point entre J3 et J7. Les répondeurs aux corticoïdes IV passent aux corticoïdes oraux, avec une décroissance progressive sur 8 à 12 semaines. Un tiers à deux tiers des malades ne répondent pas aux corticoïdes intraveineux ou rechutent pendant la diminution des doses de corticoïdes *per os*. Ils relèvent de l'infliximab. Une injection unique est généralement suffisante. Quelques malades peuvent nécessiter une 2^e injection, une à deux semaines après la première. Certains malades doivent être opérés d'une colectomie en raison de complications (abcès, mégacolon toxique, perforation). Une série récente montre que les colectomies partielles sont associées à une inflammation sévère du côlon, à l'origine de complications post-opératoires [35]. C'est pourquoi nous recommandons la colectomie totale.

La durée de l'inflammation intestinale n'est pas connue précisément. Plusieurs patients ont eu une coloscopie de contrôle plusieurs mois après les premiers symptômes [35]. Des lésions endoscopiques et/ou histologiques ont été observées chez environ un patient sur deux.

La toxicité gastro-intestinale des anti-PD-1.

Elle est moins bien connue [38-40]. Une série récente montre qu'elle est bien plus rare que la toxicité observée avec les anti-CTLA-4 [40]. On estime que 1.5 % des patients ont une entérocolite induite par les anti-PD1 [40]. La moitié seulement des patients qui étaient suspects d'avoir une toxicité gastro-intestinale aux anti-PD1 avait cette maladie [40]. 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-PD1 peut réaliser différents tableaux cliniques : colites aiguës similaires à celles observées avec les anti-CTLA-4, colite microscopique (lymphocytaire ou collagène), inflammation de l'estomac et du duodenum, pseudo-obstruction [40]. Trois malades sur quatre répondent aux corticoïdes [37]. 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 [40].

La toxicité gastro-intestinale du traitement combiné par anti-CTLA-4 et anti-PD1

La présentation clinique est similaire à celles 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 [41].

Le risque de récurrence de toxicité gastro-intestinale après reprise d'un traitement par inhibiteurs de checkpoint immunologiques

Les patients qui ont eu une toxicité gastro-intestinale des inhibiteurs de checkpoint immunologiques voient parfois leur cancer progresser après arrêt de ces médicaments. La question de leur reprise est, de ce fait, souvent posée. 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. En pratique, la reprise d'un inhibiteur de checkpoint immunologique peut être envisagée chez un malade qui a eu une entérocolite ; elle doit être discutée au cas par cas [42].

Conclusion

Le nombre de malades exposés aux inhibiteurs de checkpoint immunologiques va augmenter dans les années à venir. Il faut s'attendre à une augmentation importante des complications digestives immuno-médiées. Les gastroentérologues doivent connaître la toxicité gastrointestinale de ces médicaments, les diagnostics différentiels, et la conduite à tenir.

Références

- Hodi FS, O'Day SJ, Sosman JA, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, *et al*. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
- Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, *et al*. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2046-54.
- Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, *et al*. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Apr 15;100(8):4712-7.
- Hodi FS, Butler M, Oble DA, *et al*. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Feb 26;105(8):3005-10.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, *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.
- Fong L, Kwek SS, O'Brien S, *et al*. Potentiating endogenous antitumor immunity to prostate cancer through combination immunotherapy with CTLA4 blockade and GM-CSF. *Cancer Res*. 2009 Jan 15;69(2):609-15.
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, *et al*. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):700-12.
- Robert, C. *et al*. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:320-30.
- Weber, J. S. *et al*. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:375-84.
- Ansell, S. M. *et al*. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:311-19.
- Brahmer, J. *et al*. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:123-35.
- Motzer, R. J. *et al*. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:1803-13.
- Ferris, R. L. *et al*. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med*. (2016). doi:10.1056/NEJMoa1602252
- Le, D. T. *et al*. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:2509-20.
- Larkin, J. *et al*. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:23-34.
- Postow, M. A. *et al*. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:2006-17.
- Champiat, S. *et al*. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann. Oncol*. 2016;27:559-74.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142
- Zeissig S, Petersen BS, Tomczak M, *et al*. Early-onset Crohn's disease and autoimmunity associated with a variant in CTLA-4. *Gut*. 2015;Dec;64(12):1889-97.
- Schubert D, Bode C, Kenefack R, *et al*. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. 2014 Dec;20(12):1410-6.
- Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, *et al*. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*. 2014 Sep 26;345(6204):1623-7.
- Read S, Greenwald R, Izcue A, Robinson N, Mandelbrot D, Francisco L, Sharpe AH, Powrie F. Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo. *J Immunol*. 2006 Oct 1;177(7):4376-83.
- Barnes MJ, Griseri T, Johnson AM, *et al*. CTLA-4 promotes Foxp3 induction and regulatory T cell accumulation in the intestinal lamina propria. *Mucosal Immunol*. 2013 Mar;6(2):324-34.
- Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, Nutsch K, Lio CW, Santacruz N, Peterson DA, Stappenbeck TS, Hsieh CS. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011 Sep 21;478(7368):250-4.
- Vétizou M, *et al*. O Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350(6264):1079-84.
- Sivan A, *et al*. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350(6264):1084-9.
- Dubin K, *et al*. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016;7:10391.
- Chaput N, Lepage P, Coutzac C, *et al*. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1368-79.
- Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, *et al*. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia*. 2017;19:848-55.
- 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.
- Horvat TZ, *et al*. *J Clin Oncol* 2015; 33(28):3193-98
- Beck KE, *et al*. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2283-9.
- Eggermont AMM, *et al*. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1845-55.
- 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.
- Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, *et al*. Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;14(6):836-42.
- Arriola E, Wheeler M, Karydis I *et al*. Infliximab for IPILIMUMAB-Related Colitis-Letter. *Clinical cancer research* 2015;21(24):5642-43.
- Baroudjian, B. *et al*. Anti-PD1-induced collagenous colitis in a melanoma patient. *Melanoma Res*. 2016;26:308-11.
- Gonzalez, R. S. *et al*. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology* (2016). doi:10.1111/his.13118
- Collins M, Michot JM, Danlos FX, *et al*. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 Blockade Antibodies. *Ann Oncol* 2017, sous presse.
- Postow MA1, Chesney J, Pavlick AC, Robert C. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006-17.
- 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. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, Ancell KK, Long GV, Menzies AM, Eroglu Z, Johnson DB, Shoushtari AN. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):250-5.

LES CINQ POINTS FORTS

Les principaux diagnostics différentiels des entérocolites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunologiques sont les infections gastrointestinales et les lésions induites par la tumeur (carcinose péritonéale, métastases gastrointestinales).

La diarrhée non sévère ne nécessite ni corticoïdes, ni arrêt des inhibiteurs de checkpoint immunologiques.

La prise en charge des entérocolites sévères induites par les anti CTLA-4, en monothérapie ou en combinaison avec les anti PD-1, est similaire à celle des colites aiguës graves de la RCH.

Les complications digestives des anti PD-1 sont l'entérocolite aiguë, la colite microscopique, la gastrite sévère et la pseudo obstruction intestinale.

Chez un patient ayant eu une complication digestive sévère, la reprise ou l'arrêt définitif d'un inhibiteur de checkpoint immunologique doivent être discutés par une équipe multidisciplinaire.

Questions à choix unique

Question 1

M^{me} A a eu un mélanome de la jambe droite T3N1M0 et a été traitée par Ipilimumab en traitement adjuvant, après résection chirurgicale. Dix jours après la 2^e injection, elle a une diarrhée faite de 5 selles liquides. Elle a maigri de 2 kg soit 3 % de son poids. L'hémogramme, l'ionogramme sont normaux ; la coproculture et la recherche de la toxine du *Clostridium difficile* sont négatives. Quelle est à votre avis la bonne décision ?

- A. Traitement par anti-diarrhéique et poursuite de l'ipilimumab
- B. Corticothérapie et arrêt de l'ipilimumab
- C. Infliximab et poursuite de l'ipilimumab
- D. Corticoïdes et poursuite de l'ipilimumab
- E. Infliximab et arrêt de l'ipilimumab

Question 2

M^{me} V a 68 ans et est traitée par Ipilimumab pour un mélanome de la jambe. Après la 3^e injection, elle a des douleurs abdominales intenses et une diarrhée faite de 6 selles sanglantes par jour. Elle a une fièvre à 39 °C, un pouls à 115/minute, et a perdu 10 % de son poids. Elle a 17500 leucocytes dont 13000 polynucléaires neutrophiles et une CRP à 200 mg/L. L'hémoglobine est à 8,6 g/dL, la kaliémie à 3 mmol/L et l'albumine à 17 g/L. La coproculture et la recherche de la toxine du *Clostridium difficile* sont négatives. La rectosigmoidoscopie montre une colite étendue, avec des ulcérations profondes dans le sigmoïde et le côlon gauche. Quel traitement décidez-vous ?

- A. Traitement par anti-diarrhéique et poursuite de l'ipilimumab
- B. Corticothérapie et arrêt de l'ipilimumab
- C. Infliximab et poursuite de l'ipilimumab
- D. Corticoïdes et poursuite de l'ipilimumab
- E. Infliximab et arrêt de l'ipilimumab

Question 3

Au bout de 5 jours de méthylprednisolone à la dose de 60 mg/24h, les douleurs abdominales persistent, la fièvre et la diarrhée sont inchangées. Que décidez-vous ?

- A. Corticothérapie à la dose de 120 mg/24h
- B. Infliximab
- C. Colectomie
- D. Vedolizumab
- E. Ciclosporine