Avertissement: notes prises au vol… erreurs possibles… prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève mardi 21 janvier 2025

Colite induite par l'immunothérapie

Dr Pablo Gressot, Hépatologie et Gastro-entérologie

Généralités

L'objectif de l'immunothérapie est d'augmenter l'effet cytotoxique des lymphocytes T

- anti CTLA-4: anti cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 → Ipilimumab…
- anti PD-1: anti programmed death-1 → Nivolumab, pembrolizumab…
- anti PD-L1: anti programmed death ligand-1 → atezolizumab, avelumab…

Tous provoquent des effets indésirables qui peuvent toucher n'importe quel organe, mais les CTLA-4 ont plus d'effets sur le système digestif.

Incidence	Anti PD-1	Anti CTLA-4	Combinaison
Diarrhée	= 10%	= 20-30%	= 25-35%
Colite	= 1%	= 7%	= 9%

Physiopathologie

Similaire aux Maladies Inflammatoires de l'Intestin (MICI), la colite se développe en quelques jours voire semaines après le début du traitement, avec l'interféron gamma IFNγ comme pierre angulaire des nombreuses cytokines impliquées.

La dysbiose est-elle une cause ou une conséquence? c'est encore très débattu…

Critères de gravité

	Grade 1	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**
Diarrhée	↑ de <4 selles par rapport à d'habitude	↑ de 4-6 selles par rapport à d'habitude	Impact qualité de vie, ≥7x/j, incontinence, hospitalisation	pronostic vital engagé: troubles électrolytiques, hémodynamiques…
Colite	asymptomatique: biomarqueurs inflammatoires	Douleurs abdominales + sang/mucus	+ sévère, fièvre, signes péritonitiques	Pronostic vital engagé: saignements, ischémie, mégacôlon toxique, perforation (< 1%)

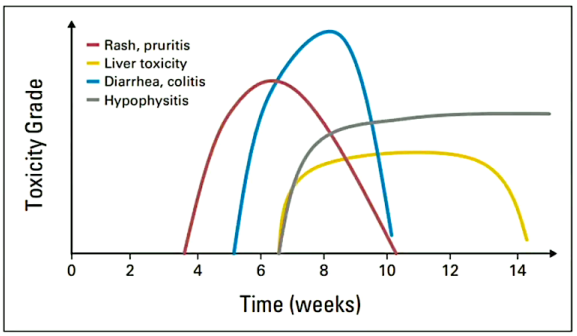
Facteurs de risque

- Surtout avec les CTLA-4: dose-dépendant, AINS concomitants, MICI quiescente pré-existante, Microbiote: ↑ firmicutes et ↓ bacteroides.
- Anti PD-1: mélanome >>> carcinome pulmonaire PAS petites cellules, carcinome rénal à cellules claires
- Le risque de toxicité n'augmente pas avec l'âge!

Chronologie

Sous thérapie de combinaison, les effets secondaires apparaissent plus tôt (~40j) comparé à la monothérapie (~68j).

Les effets se prolongent parfois au-delà de la durée du traitement (6m-2a), ce qui pourrait indiquer une modification à long terme du système immunitaire.



Diagnostic

Diagnostic différentiel

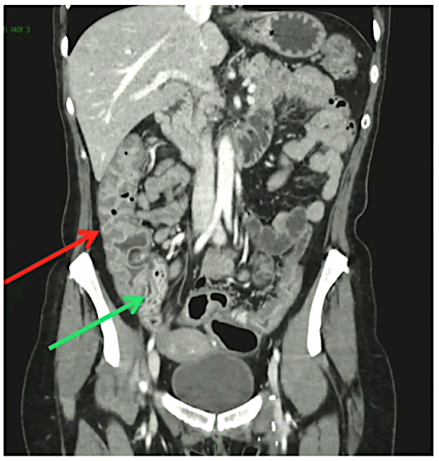
- Colites aiguë infectieuse (*C.difficile*, CMV), ou due à des médicaments
- Colites chronique: MICI quiescente, diverticulite, maladie du greffon contre l'hôte
- Colites microscopique: maladie coeliaque, colite à collagène ou lymphocytaire
- Colites ischémiques ou induite par radiothérapie

Les investigations suivent la sévérité clinique. En premier lieu, exclure une surinfection, et ne pas retarder le bilan pré-immunosuppression si une corticothérapie est envisagée.

- **Grade 1:** surveillance clinique pour éviter l'aggravation
- **Grade 2**: exclure surinfection aux entéropathogènes classiques, biomarqueurs (calprotectine fécale, FSC, CRP), bilan pré-immunosuppression (quantiféron, hépatites virales, VIH), endoscopie d'évaluation
- **Grade 3 et 4:** surveillance plus rapprochée voire hospitalisation, répéter l'endoscopie et/ou calprotectine fécale pour comprendre la résistance au traitement.

Radiologie

Côlon, Iléon terminal →

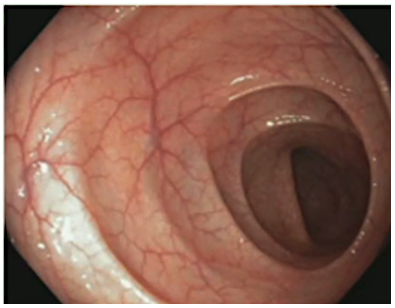


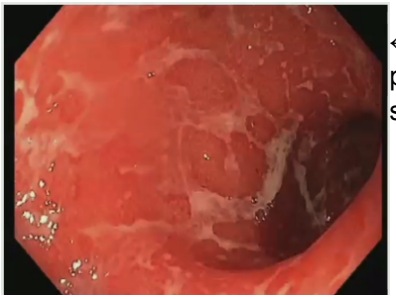
Le CT abdominal est recommandé lors d'une colite de grade 3 avec suspicion de perforation, mégacôlon toxique ou abcès.

Des signes radiologiques aspécifiques sont trouvables: engorgement des vaisseaux mésentériques, épaississement pariétal, rehaussement muqueux, distension de la paroi.

Endoscopie

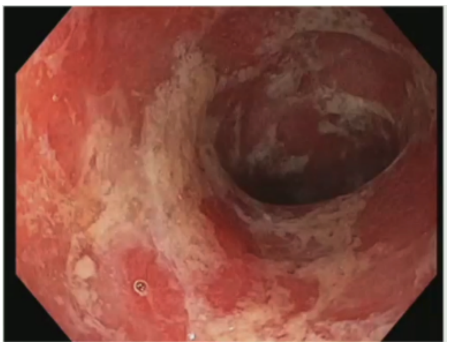
↓ Côlon sans inflammation, belle trame vasculaire (a)





← RCUH en poussée sévère (b)

Colite de grade 3 médiée par immunothérapie (c)→



Signes endoscopiques: oedème/disparition de la trame vasculaire, friabilité/granularité, erythème, érosions/ulcères (recouverts de fibrine en b,c), saignement luminal.

Ceux-ci sont la plupart du temps retrouvés dans le côlon distal, avec ⅔ des cas touchant le côlon dans son intégralité, avec une montée en un seul tenant.
Des iléites isolées sont possibles (12%) → iléocoloscopie primordiale pour diagnostic.

Les colites dues aux anti-CTLA-4 se rapprochent plus du RCUH avec une granularité diffuse, alors que celles causées par les anti-PD-1 sont plus proches de la maladie de Crohn, avec des atteintes focales entrecoupées de tissu sain.

Histologie
Les présentations sont multiples, avec des chevauchements possibles, sans signes pathognomoniques. La distinction entre une MICI quiescente et un effet indésirable est difficile, mais peut être faite par la présence de corps apoptotiques (EI).

Les motifs de présentation s'apparentent à : colite aiguë (11%), colite microscopique (29%), colite médicamenteuse AINS/infectieuse (32%), MICI (28%).

Prise en charge

- **Grade 1:** traitement symptomatique: régime pauvre en fibre, psyllium, lopéramide ± spasmolytique, maintien de l'immunothérapie. (si échec à j15 → //grade 2)
- **Grade 2:** stop immunothérapie, traitement symptomatique, corticothérapie orale (si échec à j5-7 → //grade 3-4)
- **Grade 3-4:** stop immunothérapie, corticoïdes IV (si échec à j3-5 → biologiques)

Cas réfractaires à la corticothérapie (>grade 2): concerne 22% des patients → **infliximab** (anti-TNFα), **vedolizumab** (anti-intégrine)...si échec, autres molécules…la colectomie est une option, à ne pas différer en cas de nécessité!

- L'anti-TNFα bloque l'activation du lymphocyte T, action rapide (dès sem 1).
- L'anti-intégrine empêche l'arrivée de nouveaux LT dans les tissus coliques, limitant la réponse, action plus lente (à partir de sem 6).

Ces deux traitements permettent 90% de rémission clinique, avec des doses d'induction adaptées à la sévérité. Une dose peut suffire.

La durée de la biothérapie est déterminée en fonction de la clinique et des biomarqueurs au cours du traitement.

Le stade initial de sévérité clinique n'a pas de corrélation avec la durée des traitements (corticoïdes comme biologiques), ni avec les biomarqueurs (CRP, Hémoglobine, albumine), alors que les scores endoscopiques permettent de prédire le besoin en corticoïdes ou biologiques.

Harmankaya et al montrent que l'utilisation de corticostéroïdes au long court, après anti-CTLA-4, ne ralentit pas la régression du mélanome.

Les patients développant une colite secondaire à l'immunothérapie ont une meilleure courbe de survie, probablement dûe à une sur-stimulation immune, ce qui s'applique également à ceux qui reçoivent de l'infliximab. (Arriola et al)

Ce case-report en faveur de la transplantation fécale montre une résolution complète de la colite immuno médiée chez deux patients réfractaires à l'infliximab et au vedolizumab… des résultats prometteurs, mais seulement une dizaine de cas dans la littérature.

Le risque de récidive après un événement gastro-intestinal est de 34%, en particulier si la 1ère ligne était un anti-PD1 … la réintroduction se fait au cas par cas, en multidisciplinaire.

Une cohorte parisienne montre 8% d'inflammation persistante >6 mois après l'arrêt de l'immunothérapie, et 4% de besoin d'une biothérapie de fond (~MICI).

En cas de MICI pré-existante, le risque de poussée inflammatoire est de 40% sous immunothérapie: 17% sans traitement de fond, 50% si traitement de fond (maladie + active).

→ bilan systématique, pas contre-indiqué si en rémission, poursuivre traitement de fond, pas de prophylaxie en absence de traitement de fond (maladie - active), retarder l'initiation si maladie active, stop si poussée, réintroduction non recommandée.

Conclusions

- Spectre de sévérité des effets indésirables de l'immunothérapie sur le tube digestif
- Traitement selon la sévérité, allant du symptomatique aux immunosuppresseurs
- Endoscopie et histologie sont centrales dès le grade 2! Permet aussi de savoir quand arrêter le traitement. Calprotectine présente beaucoup de variabilité et ne corrèle pas toujours. Rectoscopie aussi possible (plus acceptée par les patients).
- La collaboration multidisciplinaire est primordiale
  → colloque multidisciplinaire dès février 2025, tous les lundis

Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch