

# Effets indésirables gastroentérologiques des immunothérapies oncologiques

## Stratégies actuelles d'immunothérapie

- Anticorps monoclonaux bloquant la stimulation lymphocytaire via CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) ou PD-1 (programmed cell death protein 1)
- CTLA-4 : Ipilimumab
- PD-1 : Pembrolizumab, Nivolumab
- PD-L1 : Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab

## Colite

### Prévalence

- Anticorps anti CTLA-4 : Diarrhées 27 - 54 % et colite 8 – 22 %
- Anticorps PD-1 : Effets indésirables gastro-intestinales 20 %, grade 3-4 seulement < 2%
- Anticorps anti CTLA-4 + anti PD-1 : Effets indésirables gastro-intestinales 46 %, grade 3-4 15%
- Colite étendue dans 60 % et iléite dans 20 %
- Perforation du colon 1 – 1.5 % (jusqu'à 6.6 % en cas de carcinome rénérale)
- Décès suite à des complications associées à une entérocolite auto-immune : 1.1 %
- Facteur de risque : Prise d'AINS
- Souvent résolutive après 3-4 semaines

### Diagnostic :

- **Symptômes** : diarrhées, douleurs abdominales, hématochézie, perte pondérale, fièvre, vomissements, lésions anales (fissures, fistules, abcès), manifestations extra-intestinales, ulcérations buccale
- **Biologie caractéristique** : anémie, élévation CRP, baisse d'albumine, association avec élévation de la calprotectine débattue
- **Diagnostics différentiels** les plus fréquents : infection ou métastases gastro-intestinales (mélanome, cancer pulmonaire)
- **Investigations initiales** :
  - Sang : FSC, VS, CRP, TSH, créatinine, électrolytes (Na, K, Ca), glucose, tests hépatiques, albumine, protéines totales
  - Selles : Culture standard versus PCR multiplex des bactéries enteropathogènes, C. difficile, protozoaires, calprotectine (pour le suivi)
  - Dépistage HIV, HBV, HCV, TBC, numération lymphocytaire CD4 (avant administration infliximab)
  - Endoscopie si suspicion d'évolution cortico-réfractaire ou obligatoire si grade 3-4
  - CT abdominale si suspicion de perforation ou si complication chirurgicale
- **Rectosigmoidoscopie avec biopsies (si non contributive et haute probabilité, ad coloscopie avec biopsies)** :
  - Anatomopathologie différente des maladies inflammatoires intestinales :
  - Colite aigue avec infiltration des neutrophiles et des éosinophiles, abcès cryptique focales
  - Rarement granulomes, plasmocytosis, atrophie ou distorsion cryptique

Algorithme de prise en charge de diarrhée /colite		
Grade de diarrhée/colite	Prise en charge	Follow-up
<p><b>Grade 1</b>            &lt; 3-4 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Continuer immunothérapie</li> <li>▪ Traitement symptomatique : lopéramide, hydratation orale, régime sans fibre et sans lactose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Surveillance rapprochée</li> </ul> <p><b>Si aggravation clinique ou persistance des symptômes &gt; 14 jours :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prise en charge comme grade 2</li> </ul>
<p><b>Grade 2</b>            4-6 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle</p> <p>Douleurs abdominales, diarrhées nocturne, hématochézie, hydratation iv &lt; 24heures, n'interfèrent pas avec AVQ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mise en suspens temporaire de l'immunothérapie</li> <li>▪ Evaluer si relais par anti-PD-1/anti-PD-L1</li> <li>▪ Traitement symptomatique : lopéramide, hydratation orale, régime sans fibre et sans lactose</li> </ul>	<p><b>Si amélioration à grade 1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reprise immunothérapie</li> </ul> <p><b>Si persistance &gt; 3 jours ou récidive :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prednisone 0.5-1 mg/kg per os (sans attendre endoscopie !)</li> </ul> <p><b>Si amélioration sous prednisone à grade 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sevrage des stéroïdes sur &gt; 1 mois</li> <li>▪ Évaluer si reprise immunothérapie</li> </ul> <p><b>Si péjoration sous prednisone ou persistance &gt; 3 jours :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prise en charge comme grade 3-4</li> </ul>
<p><b>Grade 3-4</b>            &gt; 6 selles/jour au-dessus de la fréquence habituelle, interfèrent avec AVQ, incontinence, hydratation iv &gt; 24h</p> <p><b>G 3 :</b> Douleurs abdominales sévères, péritonite</p> <p><b>G 4 :</b> Etat clinique menaçant, perforation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arrêt définitif de l'immunothérapie</li> <li>▪ Considérer hospitalisation et isolement</li> <li>▪ Traitement symptomatique</li> <li>▪ Endoscopie obligatoire</li> <li>▪ Considérer Rx/CT</li> <li>▪ Méthylprednisone 1-2 mg/kg iv</li> </ul>	<p><b>Si amélioration :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Continuer corticostéroïdes jusqu'à grade 1, puis sevrage sur 1-2 mois</li> </ul> <p><b>Si péjoration ou persistance &gt; 72 heures ou récidive :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infliximab 5 mg/kg (contre-indication : sepsis, perforation, insuffisance cardiaque (III-IV))</li> <li>▪ Peut être répété après 15j</li> <li>▪ Recherche hépatites virales et TBC</li> </ul>
<p><b>Considérer prophylaxie des infections opportunistes pour tout patient au bénéfice d'un traitement stéroïdien pour une dose équivalente à <math>\geq 20</math> mg prednisone/jour si durée &gt; 1 mois.</b></p>		

## Hépatite

- Ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab seul : 5-10 % (1-2 % de grade 3)
- Combinaison ipilimumab et nivolumab 25-30 % (15 % de grade 3)

### Clinique:

- Souvent asymptomatique
- Forme sévère : ictère, nausée, vomissements, inappétence, douleur de l'hypochondre droit, urine foncé, saignement

### Prise en charge :

- Tests hépatiques et fonction hépatocellulaire avant chaque cycle d'immunothérapie ou 1x/semaine
- Ecarter diagnostics alternatifs (à partir de grade 2): hépatites virales (sérologie HAV/HBV/HCV, PCR HEV, réactivation CMV, alcool, autres médicaments, phytothérapie, hémochromatose, échographie doppler des vaisseaux hépatiques, imagerie à la recherche des métastases hépatiques, origine auto-immune (ANA, IgG totales ASMA, anti-LKM1, anti-actine, anti-mitochondries)
- Mise en suspens des médicaments potentiellement hépatotoxiques
- Considérer biopsie hépatique si hépatite sévère (grade 3 ou absence d'amélioration sous traitement corticostéroïde)

Algorithme de prise en charge d'hépatite		
Elévation des tests hépatiques	Prise en charge initiale	Follow-up
<b>Grade 1</b> Asymptomatique ASAT ou ALAT > ULN - 3xULN Bilirubine > ULN – 1.5xULN	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Continuer immunothérapie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Suivi biologique 1-2x/semaine</li></ul>
<b>Grade 2</b> Asymptomatique ASAT ou ALAT > 3 - 5xULN Bilirubine > 1.5 – 3xULN	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mise en suspens temporaire de l'immunothérapie</li></ul> <p><b>Si persistance après 1 semaine :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ prednisone 0.5-1 mg/kg</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Suivi biologique aux 3 jours</li></ul> <p><b>Si amélioration à grade 1 ou normalisation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Réduction progressive des stéroïdes sur &gt; 1 mois</li><li>▪ Reprise immunothérapie dès que prednisone &lt; 10mg/j</li></ul>

<p><b>Grade 3</b></p> <p>ASAT ou ALAT &gt; 5 - 20xULN Bilirubine &gt; 3 – 10xULN Dysfonction hépatocellulaire</p> <p><b>Grade 4</b></p> <p>ASAT ou ALAT &gt; 20xULN Bilirubine &gt; 10xULN Dysfonction hépatocellulaire décompensée (ascite, encéphalopathie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arrêt de l'immunothérapie</li> <li>▪ Discuter hospitalisation</li> <li>▪ Prednisone 1-2 mg/kg po ou méthylprednisone 1-2 mg/kg iv</li> <li>▪ Considérer biopsie hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suivi biologique tous les 1-2 jours</li> </ul> <p><b>Si amélioration :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Continuer stéroïdes jusqu'à grade 2</li> <li>▪ Sevrage des stéroïdes sur &gt; 1 mois</li> <li>▪ Evaluer si reprise immunothérapie dès que prednisone &lt; 10mg/j</li> </ul> <p><b>Si persistance après 3 jours ou récive :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Considérer mycophenolate mofetil 500-1000 mg 2x/j</li> <li>▪ Infliximab</li> </ul>
<p><b>Considérer prophylaxie des infections opportunistes pour tout patient au bénéfice d'un traitement stéroïdien pour une dose équivalente à <math>\geq 20</math> mg prednisone/jour si durée &gt; 1 mois.</b></p>		

### Pancréatite

- Notamment sous anticorps anti CTLA-4
- Elévation de la lipase souvent découverte fortuitement
- En cas de symptômes évocateurs de pancréatites, effectuer bilan biologique avec enzymes pancréatiques
- Imagerie seulement en cas de symptômes compatibles et élévation des enzymes pancréatiques > 3 fois la norme

<b>Algorithme de prise en charge de l'élévation des enzymes pancréatiques et de la pancréatite</b>		
<b>Grade</b>	<b>Prise en charge</b>	<b>Follow-up</b>
<p><b>Grade 1</b></p> <p>Lipase: &lt; 1.5 x ULN Pancréatite: -</p>	<p>Aucune</p>	<p>Aucun</p>
<p><b>Grade 2</b></p> <p>Lipase: 1.5 - 2.0 x ULN Pancréatite: Elévation enzymatique (lipase) ou image</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Continuer immunothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contrôle de lipase lors du prochain cycle si absence des symptômes, ou dès</li> </ul>

radiologique évocatrice fortuite seulement	Surveillance clinique et biologique	l'apparition des symptômes
<p><b>Grade 3 et 4</b></p> <p><b>Grade 3 :</b> Lipase : 2.0 - 5.0 x ULN Pancréatite : Douleur abdominale sévère; vomissements; intervention médicale indiquée (antalgie, support nutritionnel)</p> <p><b>Grade 4 :</b> Lipase : 5.0 x ULN Pancréatite: menaçant la vie; intervention urgente</p>	<p><b>Elévation enzymatique asymptomatique :</b></p> <p><b>Grade 3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Continuer immunothérapie</li> </ul> <p><b>Grade 4 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suspendre immunothérapie</li> </ul> <p><b>Pancréatite :</b></p> <p><b>Grade 3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suspendre immunothérapie</li> </ul> <p><b>Grade 4 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arrêt de l'immunothérapie</li> <li>▪ Bilan biologique complet</li> <li>▪ Considérer le dosage d'IgG4</li> <li>▪ Imagerie radiologique par CT abdominale ou IRM</li> <li>▪ Considérer methyl- prednisolone 1-2 mg/kg pour toute pancréatite ≥ grade 3</li> </ul>	<p><b>Elévation enzymatique asymptomatique :</b></p> <p><b>Grade 3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suivi enzymes pancréatiques 1x/cycle</li> </ul> <p><b>Grade 4 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suspendre immunothérapie jusqu'à amélioration à &lt; grade 3</li> </ul> <p><b>Pancréatite :</b></p> <p><b>Grade 3 et 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Continuer stéroïdes jusqu'à grade 1</li> <li>▪ Sevrage des stéroïdes sur &gt; 1 mois</li> <li>▪ Reprise du traitement en cas de grade 3 possible</li> </ul>
<p align="center"><b>Considérer prophylaxie des infections opportunistes pour tout patient au bénéfice d'un traitement stéroïdien pour une dose équivalente à ≥ 20 mg prednisone/jour si durée &gt; 1 mois.</b></p>		

## Références

1. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade; M.A. Postow, R. Sidlow, M.D. Hellmann; N Engl J Med, January 2018; 378:158-168
2. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; J.B.A.G. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan; Ann Oncol, July 2017, 28 (suppl 4): iv119–iv142
3. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline; Brahmer et al. J Clin Oncol, february 2018 Feb, 14:JCO2017776385