



Prise en charge des toxicités digestives des immunothérapies

Dr Gilles Boschetti

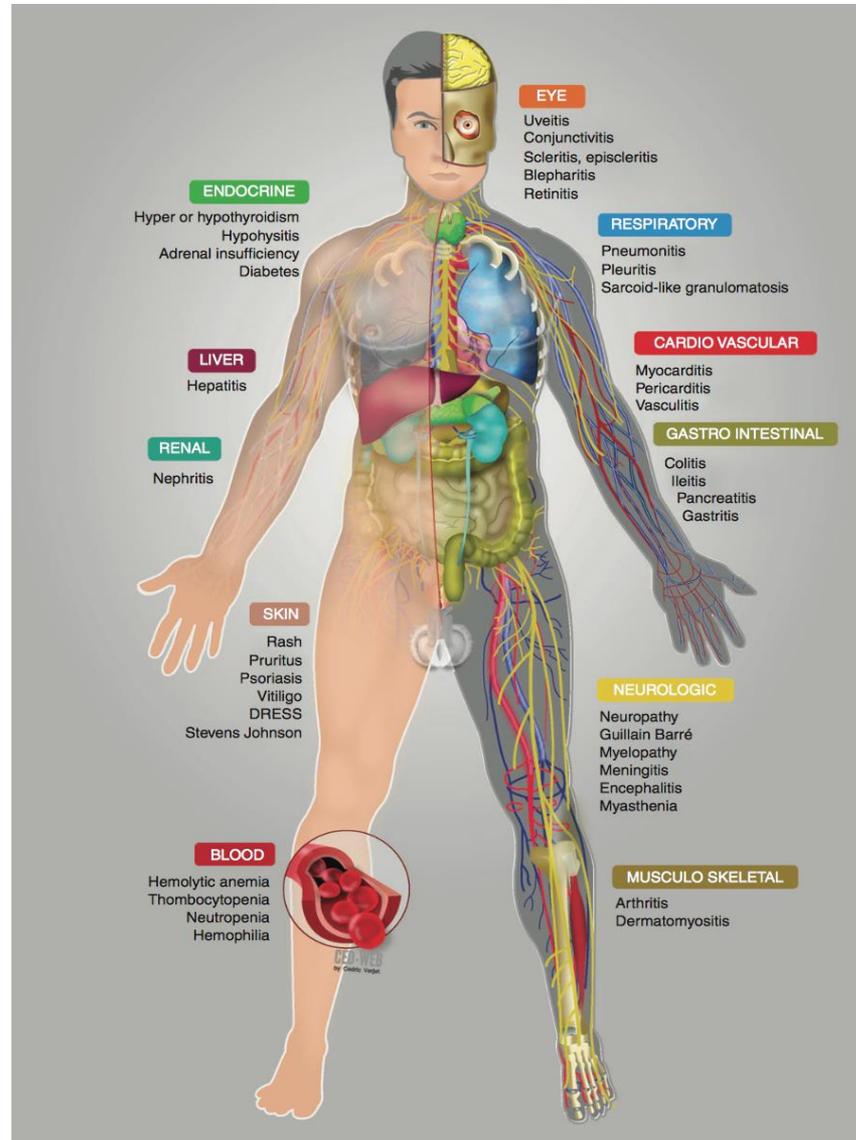
Hépto-Gastroentérologie CHLS

RENCONTRES IMMUTOX AURA

17 Septembre 2018

Immunothérapies – Effets secondaires

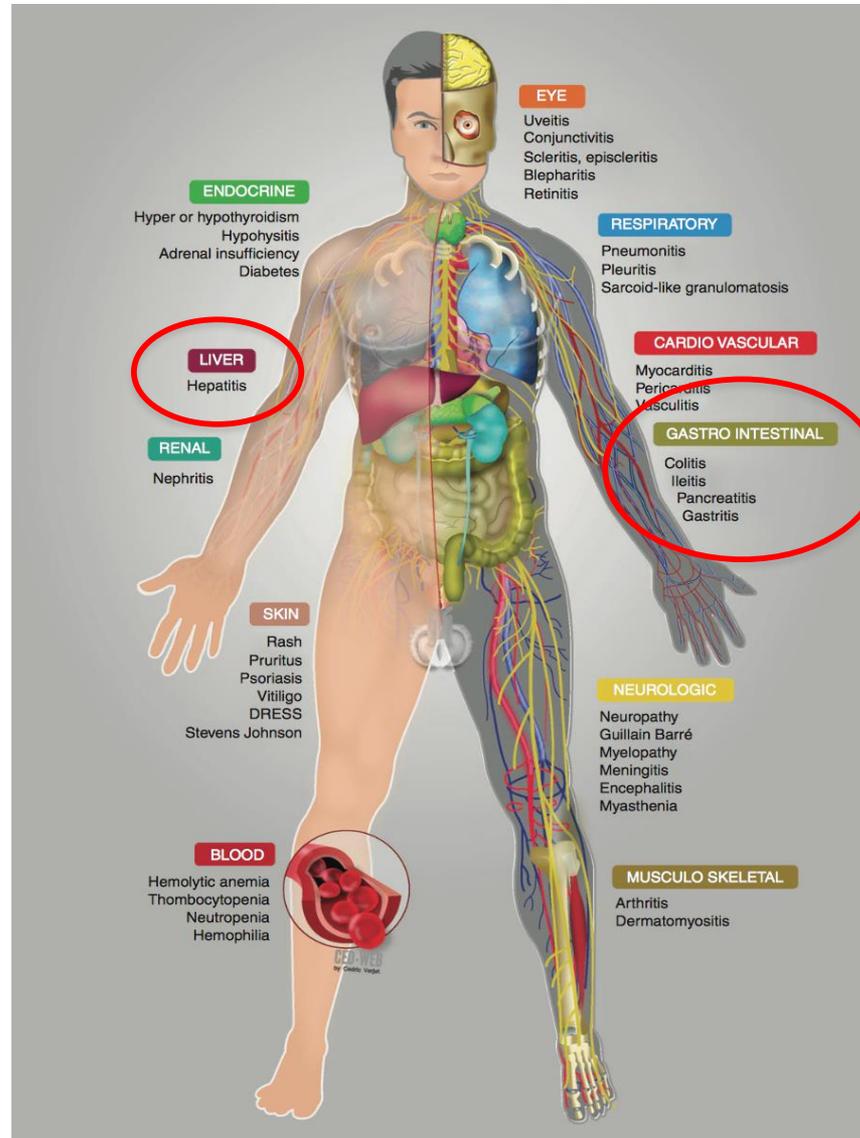
Immune-related adverse events - IrAE



Michot et al. EJC 2016

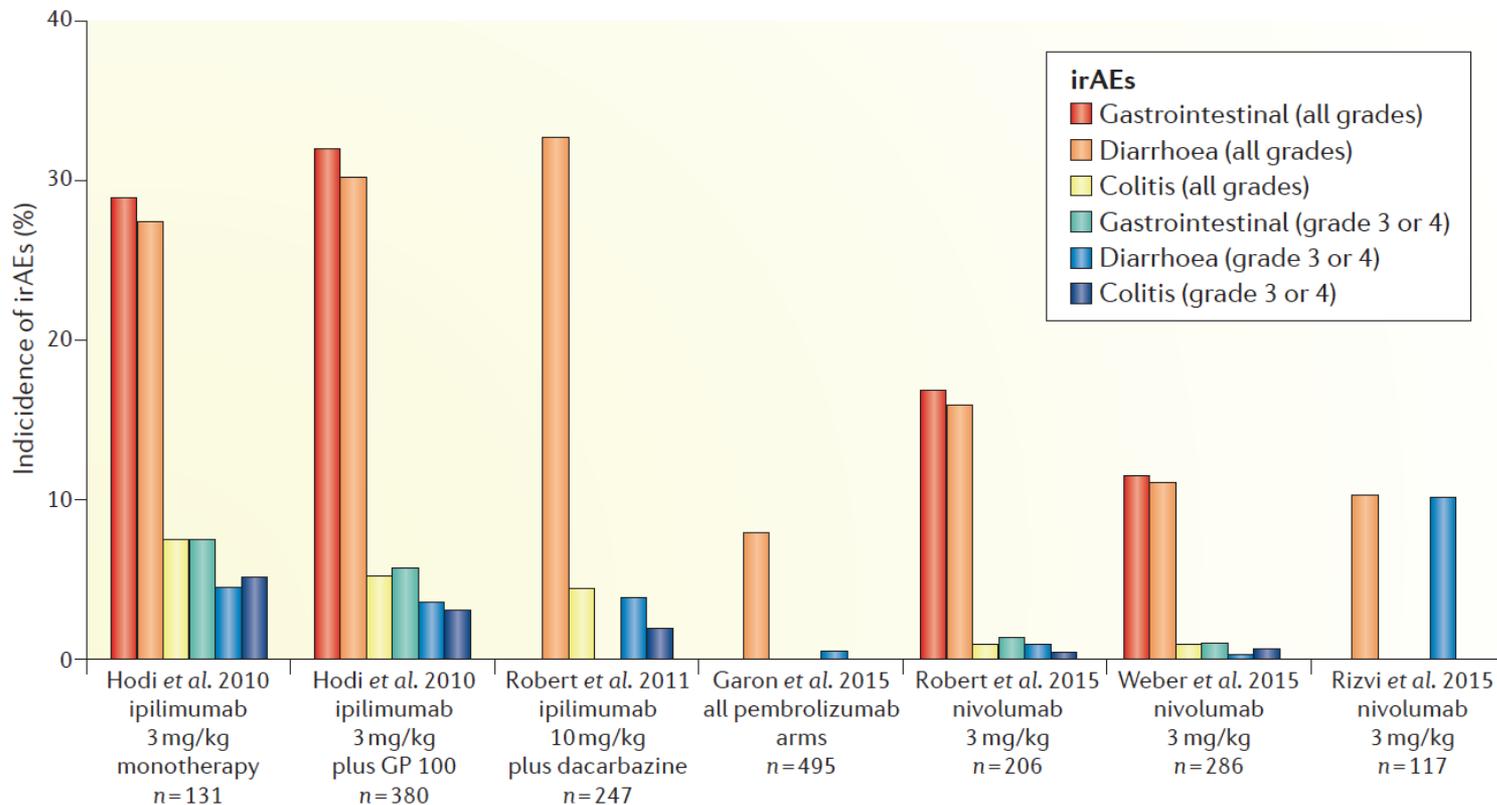
Immunothérapies – Effets secondaires

Immune-related adverse events - IrAE

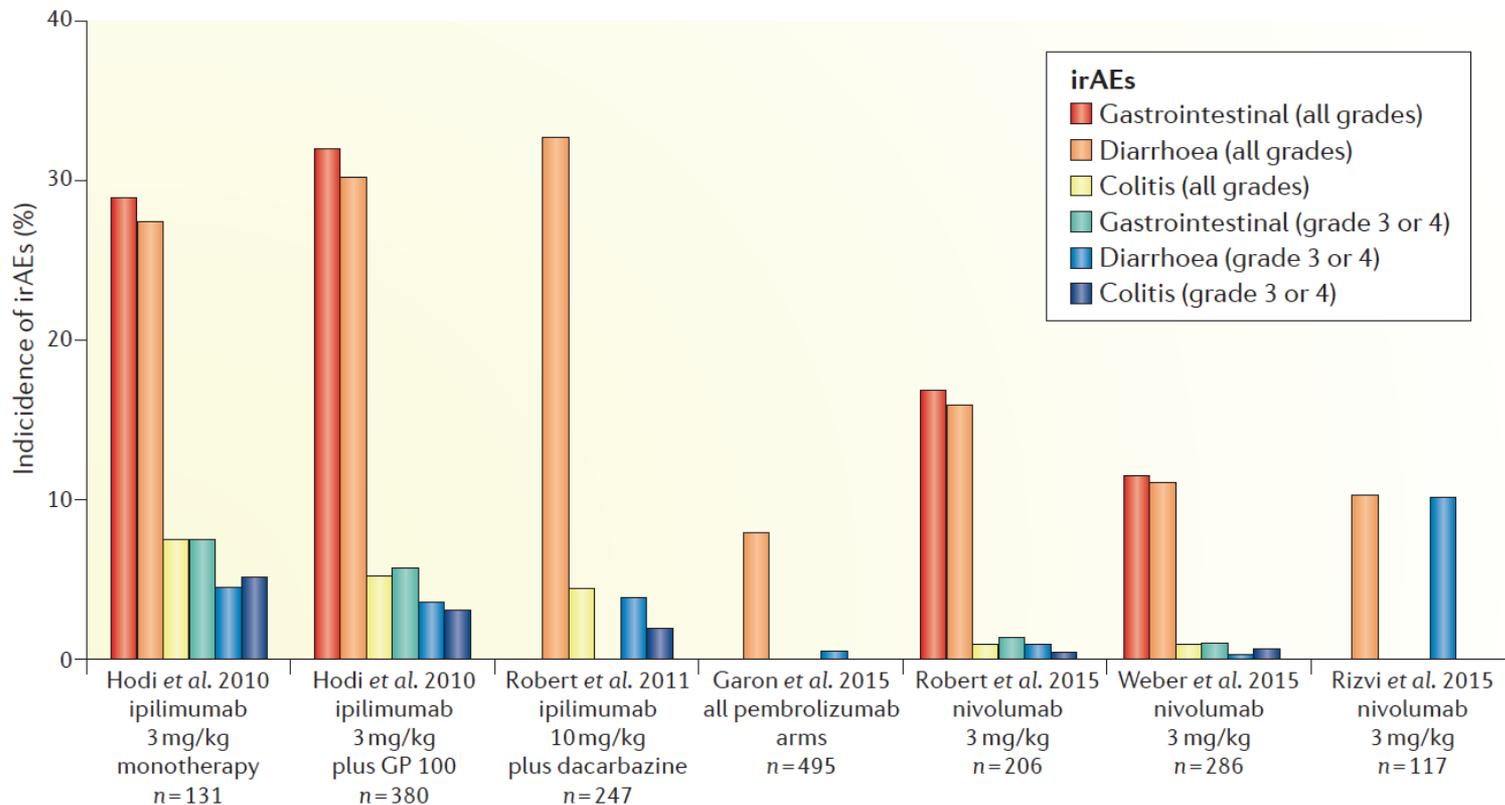


Michot et al. EJC 2016

Effets secondaires gastro-intestinaux



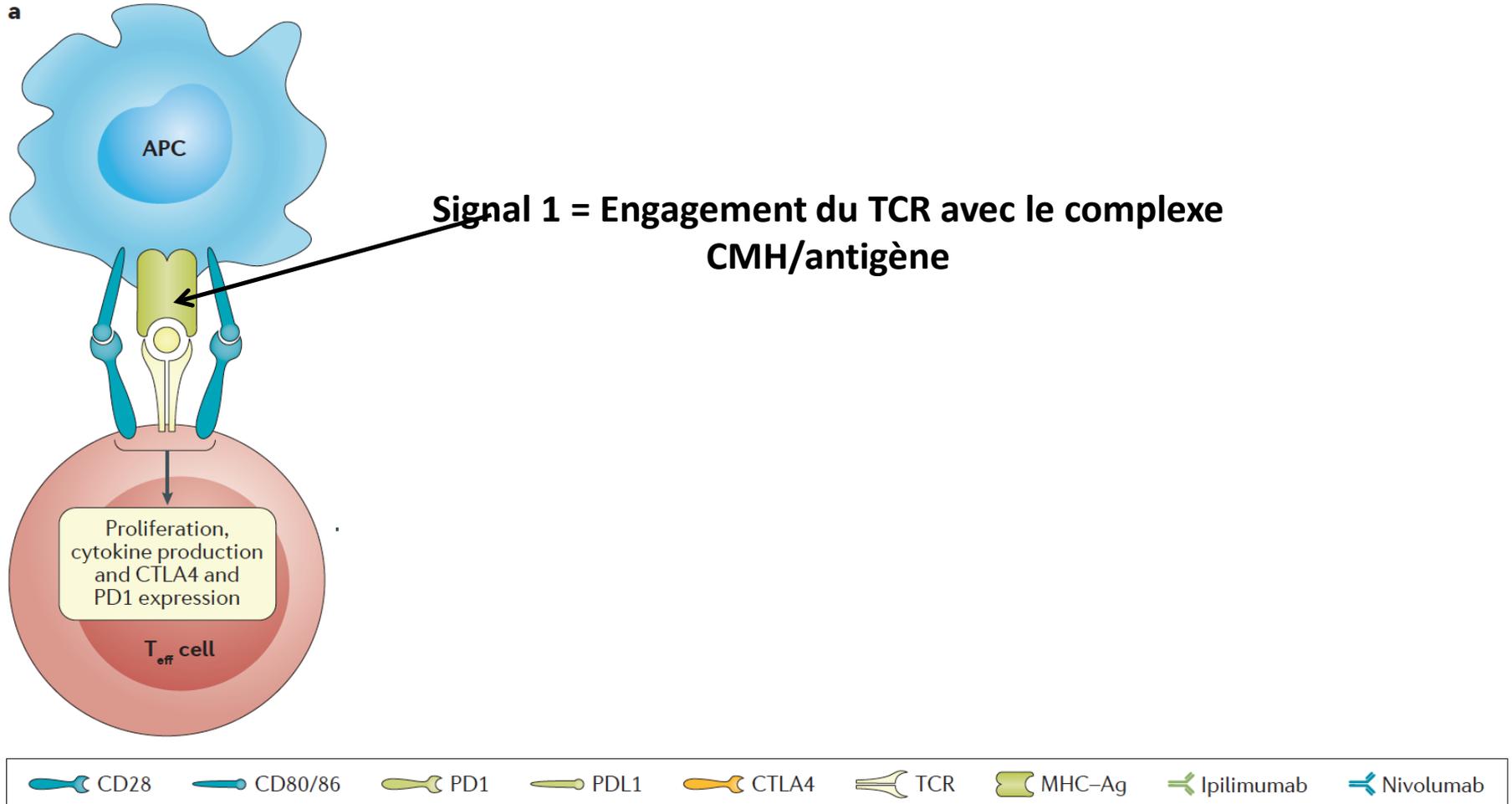
Effets secondaires gastro-intestinaux



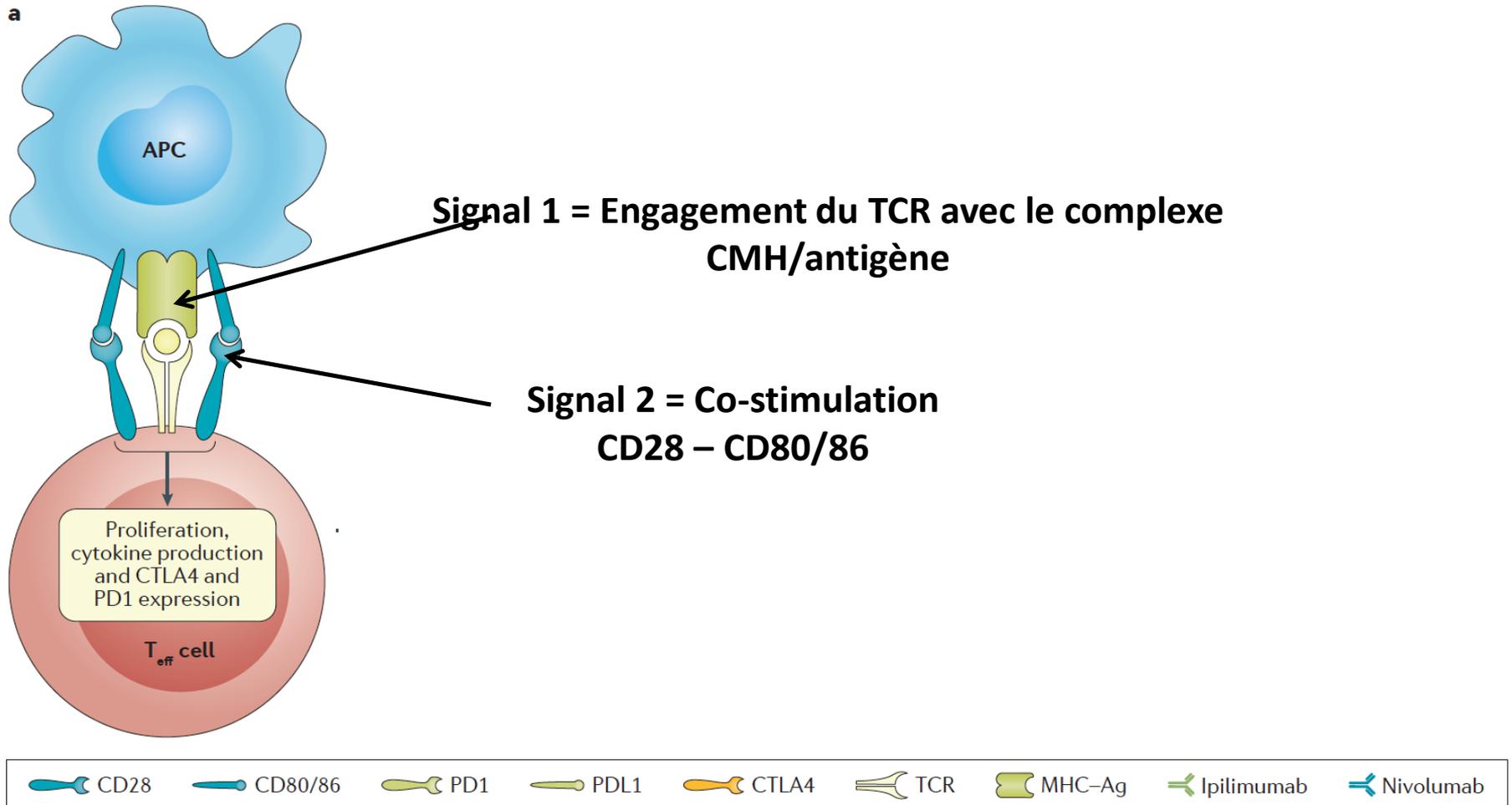
Incidence des entérocolites de grade 3 ou 4 :

- 15 % avec les anti-CTLA-4
- 1,5 % avec les anti-PD1/PDL1
- 50 % si association de plusieurs immunothérapies

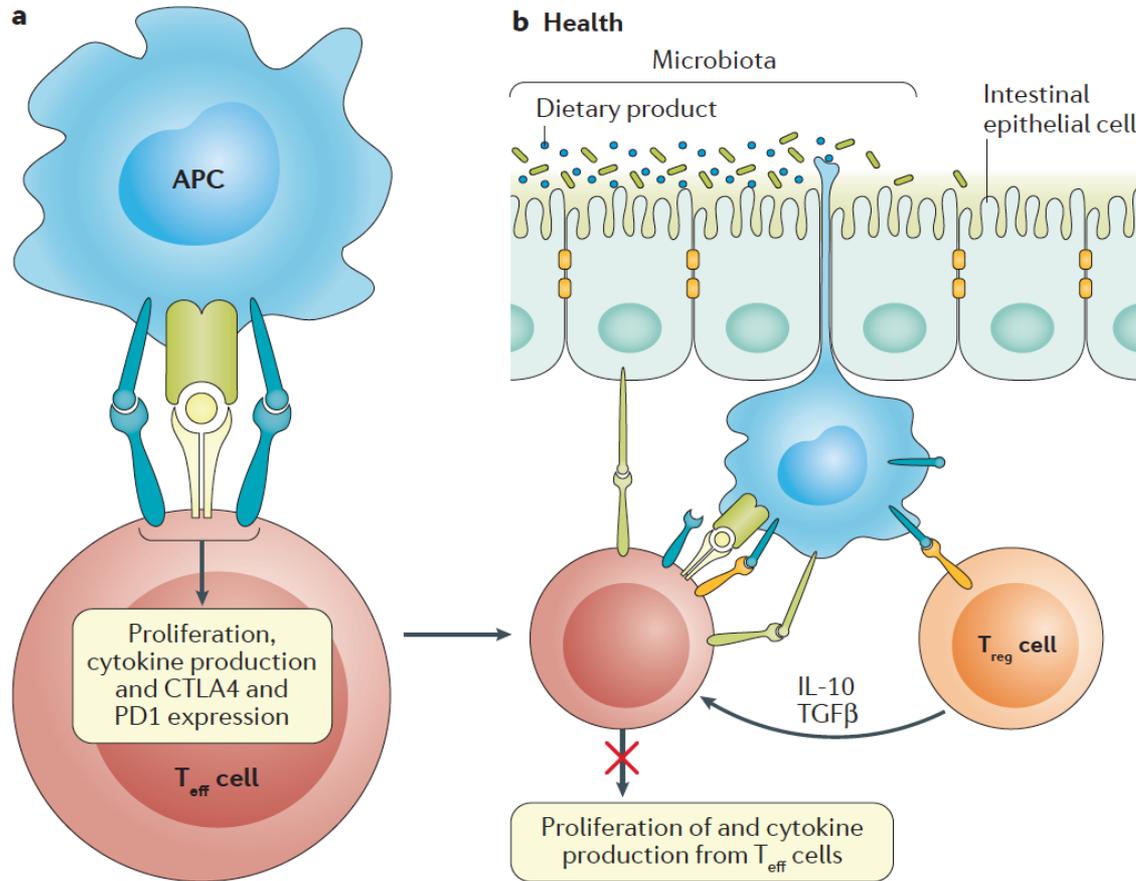
Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



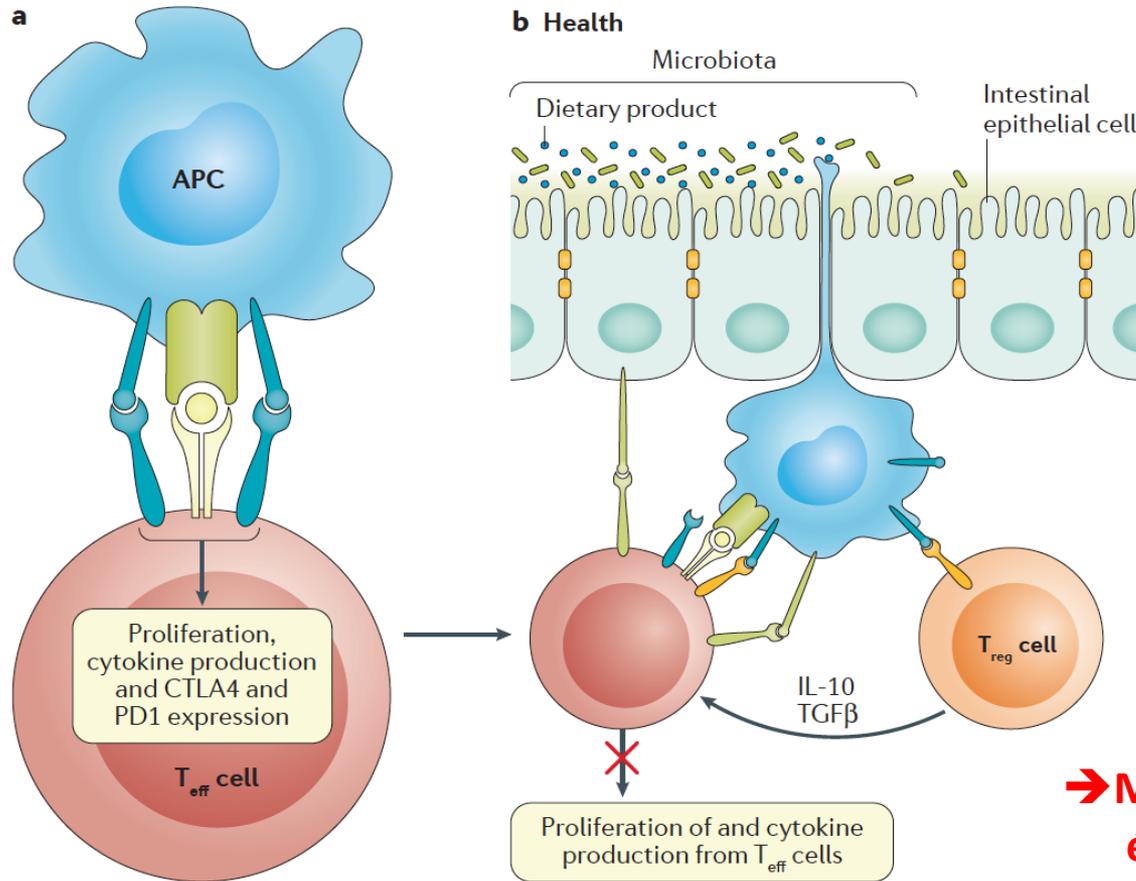
**Rétrocontrôle négatif des T_{eff}
par CTLA-4 et PD1/PDL1**

Activation des T_{reg}

→ Tolérance immunologique



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux



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

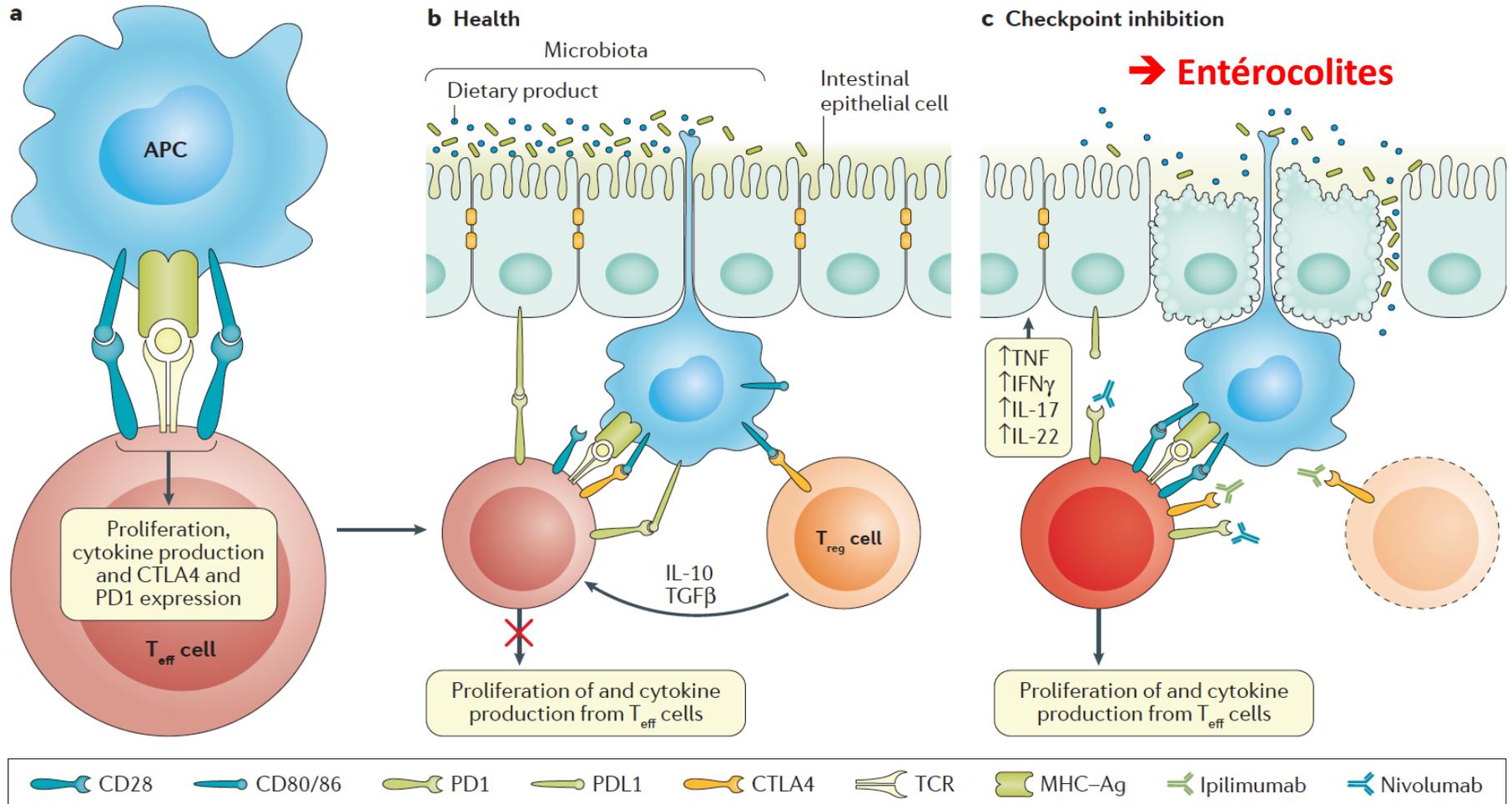
Activation des T_{reg}

→ Tolérance immunologique

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



Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux

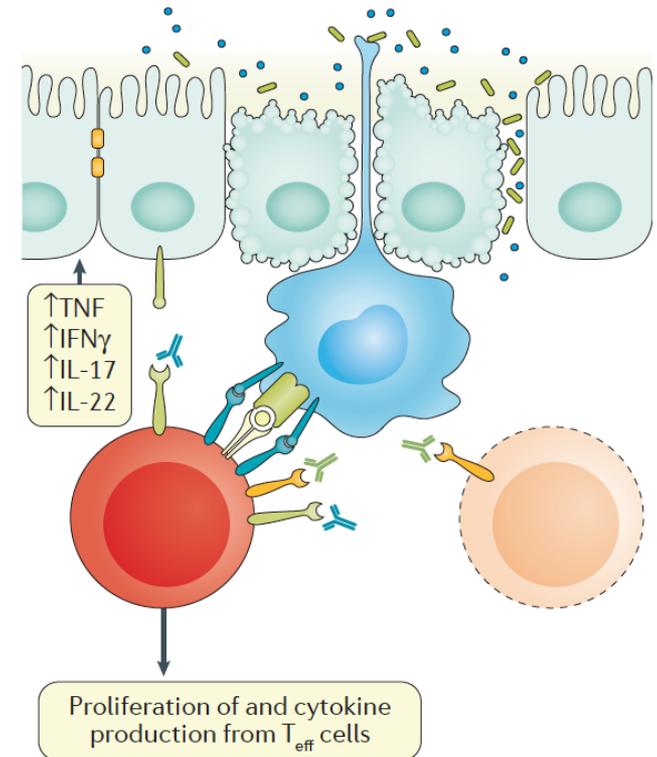


Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux

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

c Checkpoint inhibition

→ **Entérocolites**



CD28

CD80/86

PD1

PDL1

CTLA4

TCR

MHC-Ag

Ipilimumab

Nivolumab

Physiopathologie des effets secondaires gastro-intestinaux

Modèles murins déficients pour CTLA-4

→ Manifestations auto-immunes létales

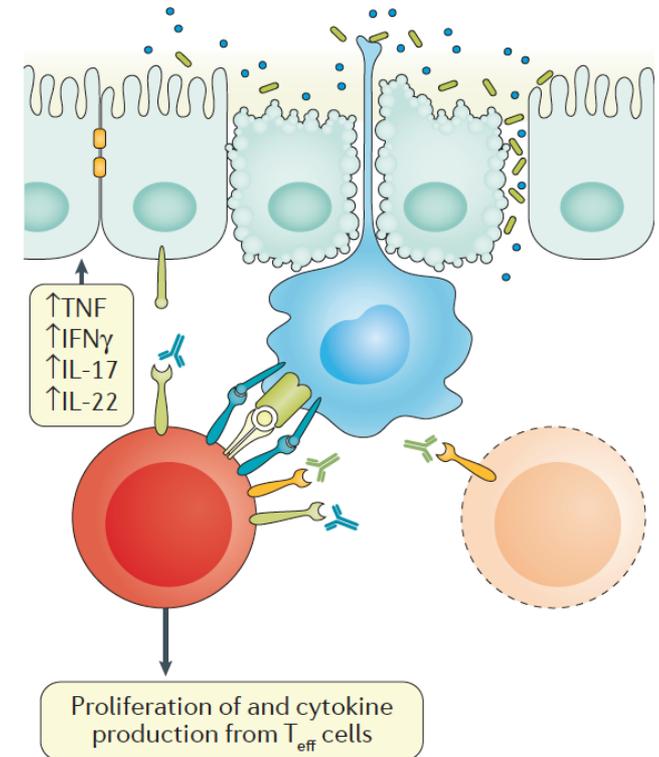
Mutations de CTLA-4 chez l'homme

→ Pathologies auto-immunes

→ Diarrhée – entérocolites

c Checkpoint inhibition

→ Entérocolites



CD28

CD80/86

PD1

PDL1

CTLA4

TCR

MHC-Ag

Ipilimumab

Nivolumab

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

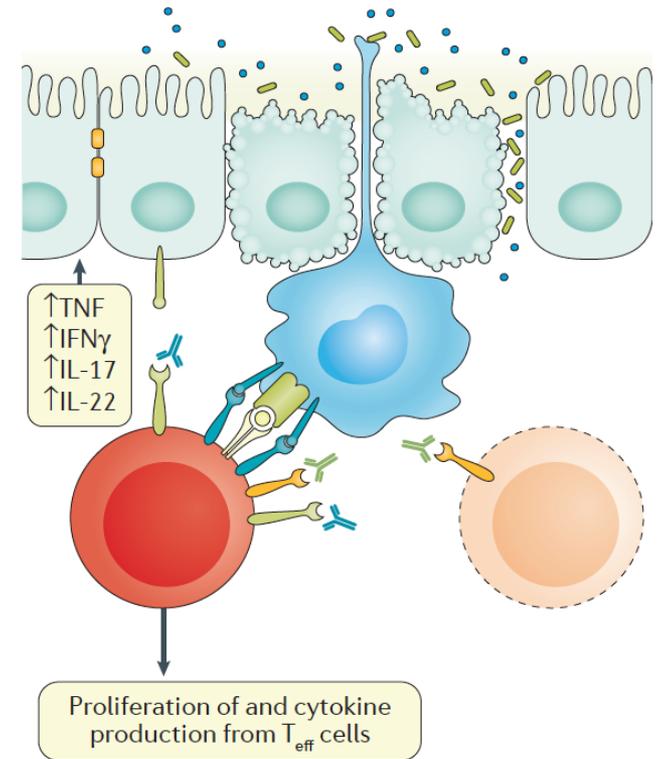
→ Diarrhée – entérocolites

Polymorphismes des loci CTLA-4 ou PDCD1 chez l'homme

→ Susceptibilité aux Maladies Inflammatoires
Chroniques de l'Intestin

c Checkpoint inhibition

→ Entérocolites



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...
- Plus rarement : mucite, lésions anales.

Présentation clinique des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Diarrhée +++** (95 % des cas)
- Douleurs abdominales, rectorragies, nausées, vomissements, fièvre...
- Plus rarement : mucite, lésions anales.

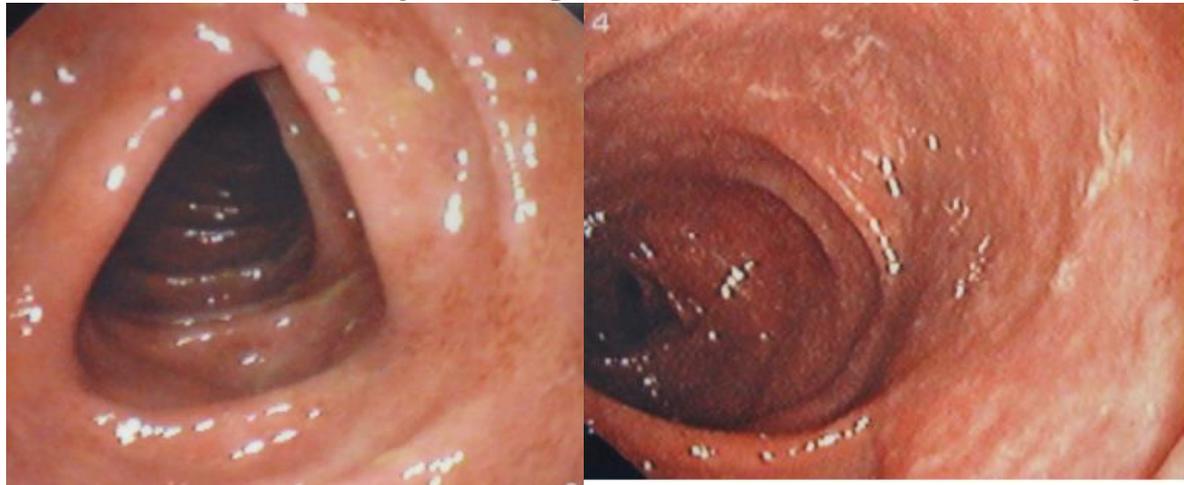
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhée	Augmentation de moins de 4 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; 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 ; ileus ; signes péritonéaux	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Ipilimumab = 6 semaines
 - Nivolumab = 10 semaines
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**

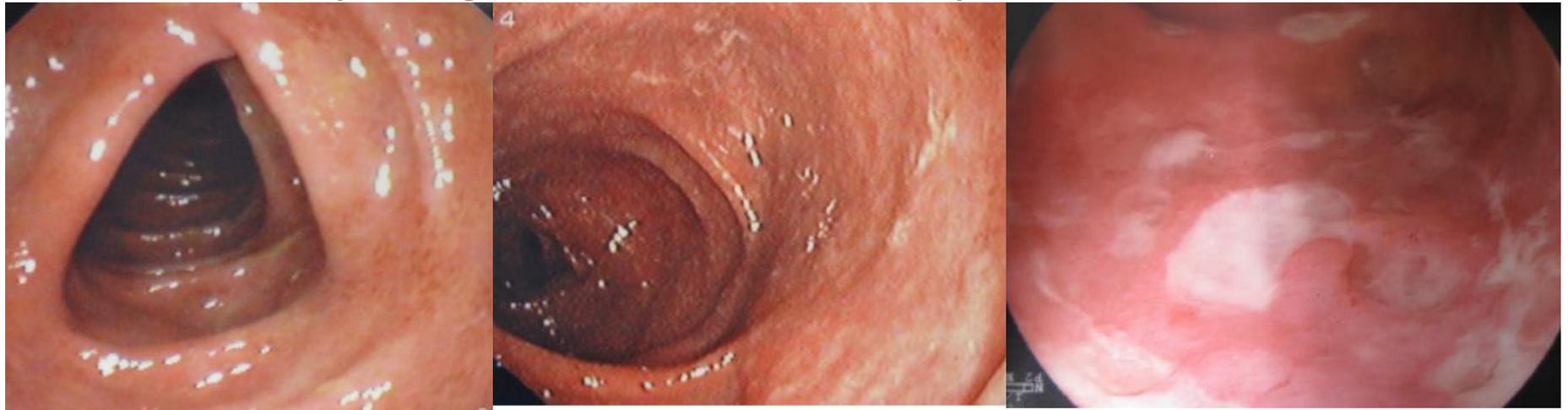
Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Ipilimumab = 6 semaines
 - Nivolumab = 10 semaines
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**
- **Endoscopie digestive basse avec biopsies (rectoS ++)**



Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Ipilimumab = 6 semaines
 - Nivolumab = 10 semaines
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**
- **Endoscopie digestive basse avec biopsies (rectoS ++)**



Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- **Médiane d'apparition de la colite :**
 - Ipilimumab = 6 semaines
 - Nivolumab = 10 semaines
- **Éliminer une autre cause de diarrhée (infectieuse ++)**
- **Endoscopie digestive basse avec biopsies (rectoS ++)**



Diagnostic des colites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire

■ Médiane d'apparition de la colite :

- Ipilimumab = 6 semaines
- Nivolumab = 10 semaines

■ 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)

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 fécale

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 fécale

Grade 1

Grade 2

Poursuite immunoTh

Suspendre immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

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 fécale

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)
Option : Budésonide oral 9mg si pas de sang dans les selles

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 fécale

Grade 1

Grade 2

Grade 3 ou 4

Poursuite immunoTh

Suspendre immunoTh

Arrêt immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

Hospitalisation

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

Endoscopie
(RectoS)

Endoscopie (RectoS)

Scanner abdominal si signes de gravité

Corticothérapie per os
0,5 à 1mg/kg/J

(ne pas attendre résultats endoscopie)

Option : Budésonide oral 9mg si pas de sang dans les selles

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

Si pas amélioration en 72 h
ou aggravation

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 fécale

Grade 1

Grade 2

Grade 3 ou 4

Poursuite immunoTh

Suspendre immunoTh

Arrêt 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)
Option : Budésonide oral 9mg si pas de sang dans les selles

Si pas amélioration en 72 h
ou aggravation

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
(à répéter à J14 si nécessaire)

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 fécale

Grade 1

Grade 2

Grade 3 ou 4

Poursuite immunoTh

Suspendre immunoTh

Arrêt immunoTh

Traitement symptomatique
(lopéramide, régime sans fibre/lactose)

Hospitalisation

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

Endoscopie
(RectoS)

Endoscopie (RectoS)

Scanner abdominal si signes de gravité

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

Option : Budésonide oral 9mg si pas de sang dans les selles

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
(à répéter à J14 si nécessaire)

Si échec

Si complication

Cellcept®, tacrolimus, vedolizumab...

Colectomie sub-totale

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

Efficacité des traitements des colites induites

■ Taux de succès des corticoïdes :

- Colite induite par ipilimumab = 80 %
- Colite induite par nivolumab = 87,5 %

Efficacité des traitements des colites induites

■ Taux de succès des corticoïdes :

- Colite induite par ipilimumab = 80 %
- Colite induite par nivolumab = 87,5 %

■ Taux de succès de l'infliximab :

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)

Toxicités digestives des anti-PD1

Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies

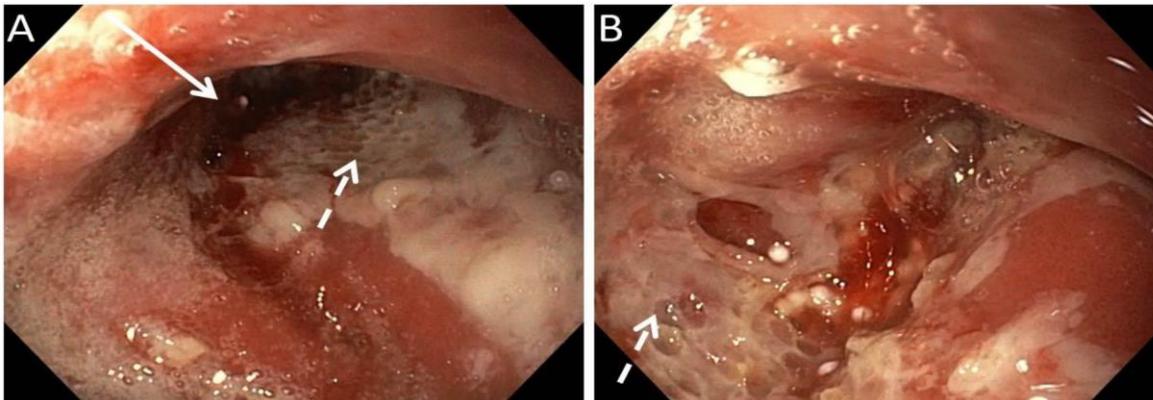
M. Collins^{1,2†}, J. M. Michot^{3†}, F. X. Danlos³, C. Mussini^{2,4}, E. Soularue^{1,2}, C. Mateus⁵, D. Loirat⁶, A. Buisson⁷, I. Rosa⁸, O. Lambotte^{2,9,10,11}, S. Laghouati¹², N. Chaput^{2,13}, C. Coutzac^{2,13}, A. L. Voisin¹², J. C. Soria³, A. Marabelle³, S. Champiat³, C. Robert⁵ & F. Carbonnel^{1,2*}

Toxicités digestives des anti-PD1

Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies

M. Collins^{1,2†}, J. M. Michot^{3†}, F. X. Danlos³, C. Mussini^{2,4}, E. Soularue^{1,2}, C. Mateus⁵, D. Loirat⁶, A. Buisson⁷, I. Rosa⁸, O. Lambotte^{2,9,10,11}, S. Laghouati¹², N. Chaput^{2,13}, C. Coutzac^{2,13}, A. L. Voisin¹², J. C. Soria³, A. Marabelle³, S. Champiat³, C. Robert⁵ & F. Carbonnel^{1,2*}

- **Tableaux cliniques polymorphes (20/890)**
 - Colites/entérocolites aiguës (n=8)
 - Colites microscopiques (n=7)
 - Inflammation gastro-duodénale (n=4)
 - Pseudo-obstruction (n=1)



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...)

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...)
- **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...)

■ Reprendre une immunothérapie après une colite induite ?

- CI si colite Grade 3-4
- A discuter au cas par cas
 - Récidive dans + de 60 % des cas si même immunothérapie
 - Pas de sur-risque de développer une colite avec anti-PD1 si atcd colite avec anti-CTLA-4 ou l'inverse (47 colites sous anti-CTLA-4 traitées ensuite par anti-PD1, seulement 1 nouveau cas de colite)

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...)

- **Reprendre une immunothérapie après une colite induite ?**
 - CI si colite Grade 3-4
 - A discuter au cas par cas
 - Récidive dans + de 60 % des cas si même immunothérapie
 - Pas de sur-risque de développer une colite avec anti-PD1 si atcd colite avec anti-CTLA-4 ou l'inverse (47 colites sous anti-CTLA-4 traitées ensuite par anti-PD1, seulement 1 nouveau cas de colite)

- **Traitements de la colite et risque de progression tumorale ?**

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...)

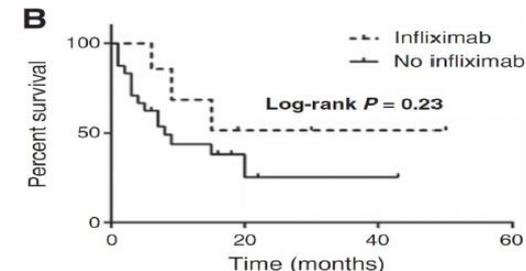
■ Reprendre une immunothérapie après une colite induite ?

- CI si colite Grade 3-4
- A discuter au cas par cas
 - Récidive dans + de 60 % des cas si même immunothérapie
 - Pas de sur-risque de développer une colite avec anti-PD1 si atcd colite avec anti-CTLA-4 ou l'inverse (47 colites sous anti-CTLA-4 traitées ensuite par anti-PD1, seulement 1 nouveau cas de colite)

■ 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



Arriola et al. Clin Cancer Res 2015



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

