



COLITES AUX IMMUNOSUPPRESSEURS

Dr Emna Bel Hadj Mabrouk

Service de gastroentérologie

Hôpital Charles Nicolle



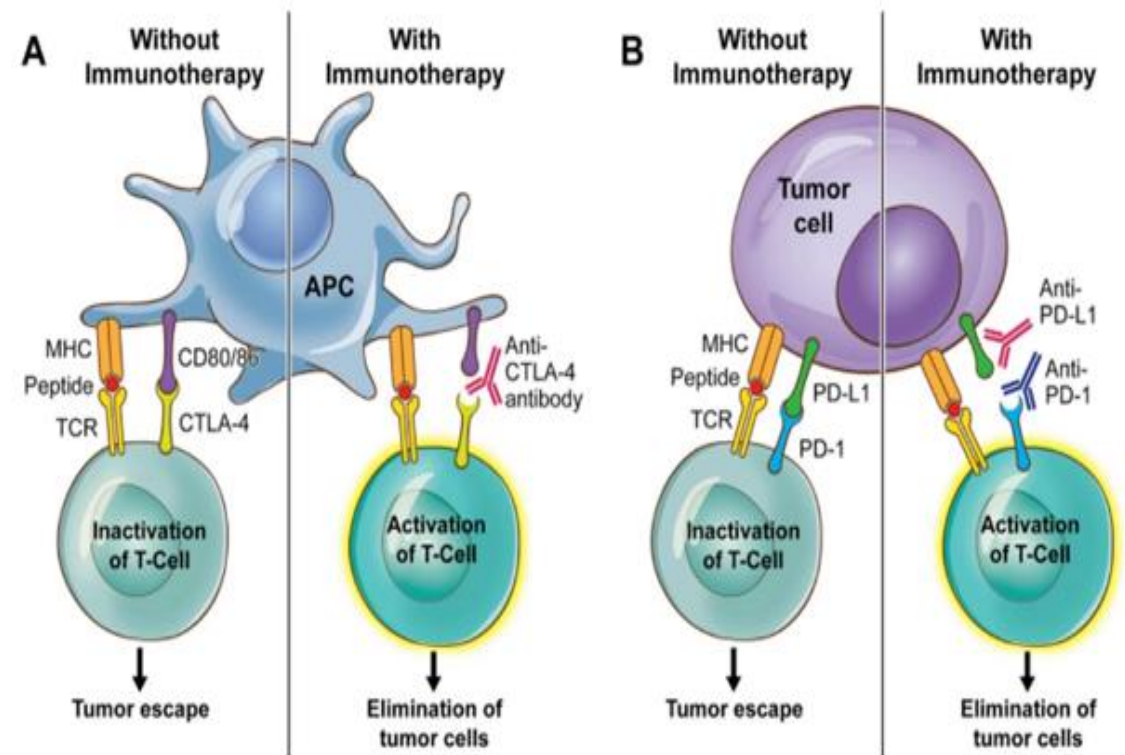
Objectifs éducationnels

1. Identifier les facteurs de risque de colite immunoinduite.
2. Poser le diagnostic d'une colite immunoinduite.
3. Définir les modalités de prise en charge d'une colite immunoinduite
4. Définir les critères de reprise de l'immunothérapie après colite immunoinduite.

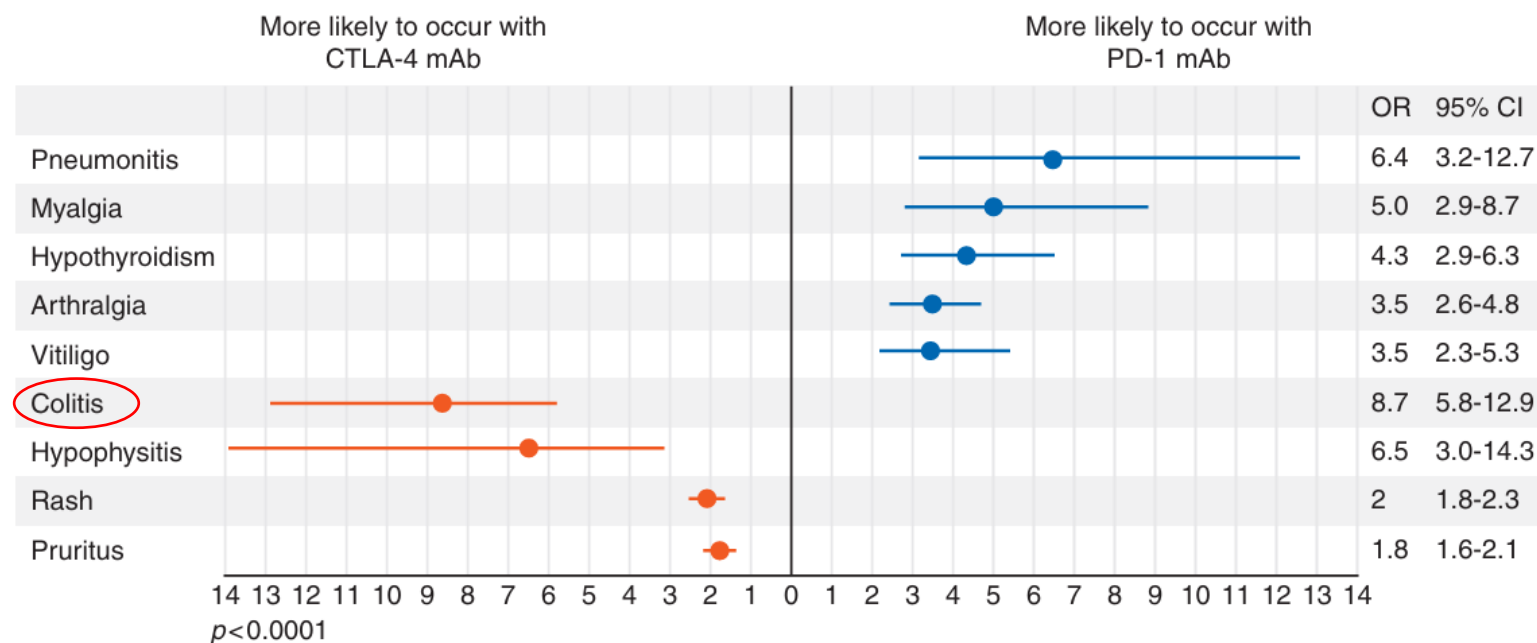
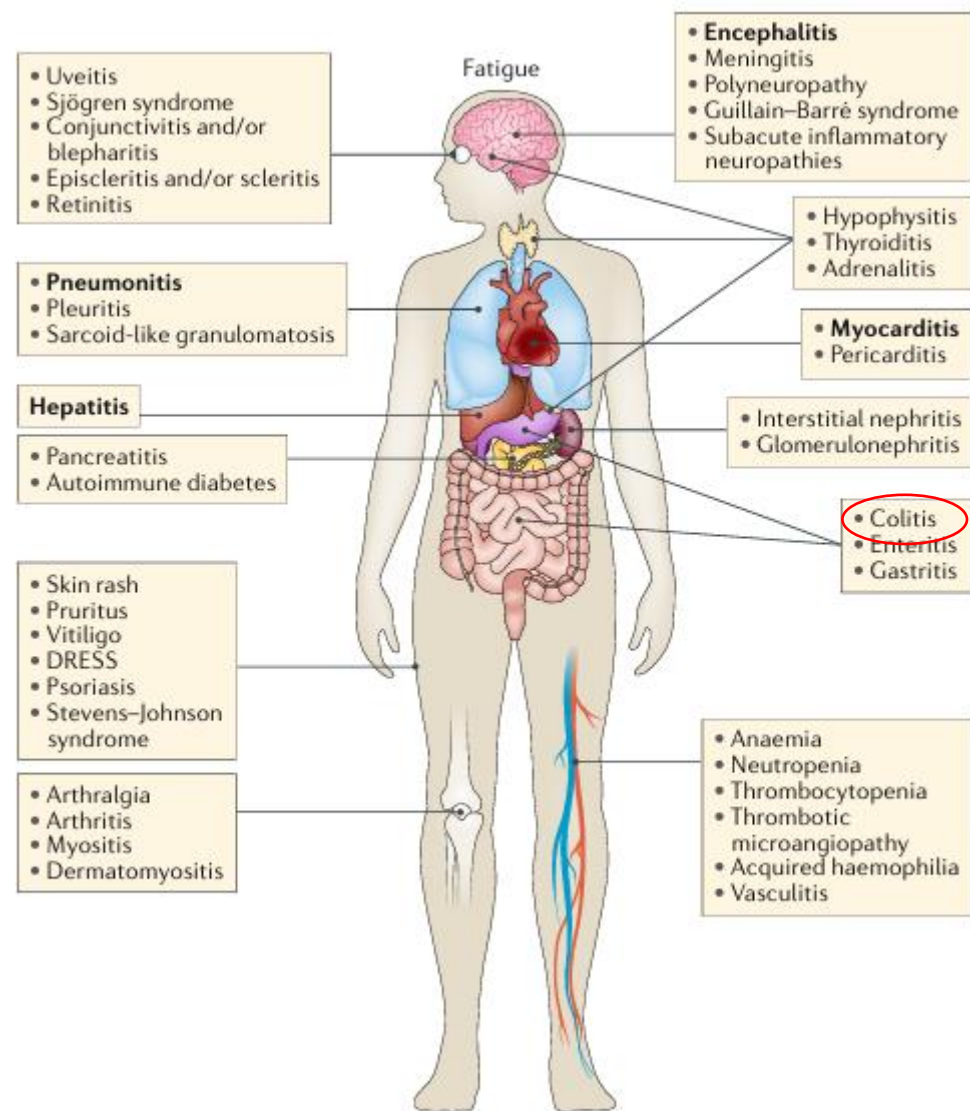
Immunothérapies actuelles

- **Anti cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4):**
 - Ipilimumab
- **Anti programmed death-1 (PD-1):**
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
- **Antiprogrammed death ligand-1 (PD-L1):**
 - Atezolizumab
 - Avelumab
 - Durvalumab

Stimuler activation des cellules T
Augmenter l'activité cytotoxique, antitumorale



Effets indésirables des immunothérapies



Incidence

	Anti PD-L1	Anti CTLA-4	Traitement combiné
Colite	2%	7%	8%
Diarrhée	10%	33%	37%



Quels sont les facteurs de risque de colites aux immunothérapies?

Facteurs de risque

• Facteurs liés aux patients :

- Race : caucasien
- Âge et genre :

- Antécédents des
- MAI (AAN +)
- MICI préexistante (anti CTLA-4)
- Prise des IPP au long cours
- Prise des AINS (anti CTLA-4)

Facteurs protecteurs :

- Vitamine D normale
- Bactériodetes ↗

• Facteurs liés à l'immunothérapie :

- anti CTLA-4 combiné > anti CTLA-4 > anti PD-1
- Toxicité dose dépendante (anti

liés au type de la tumeur :

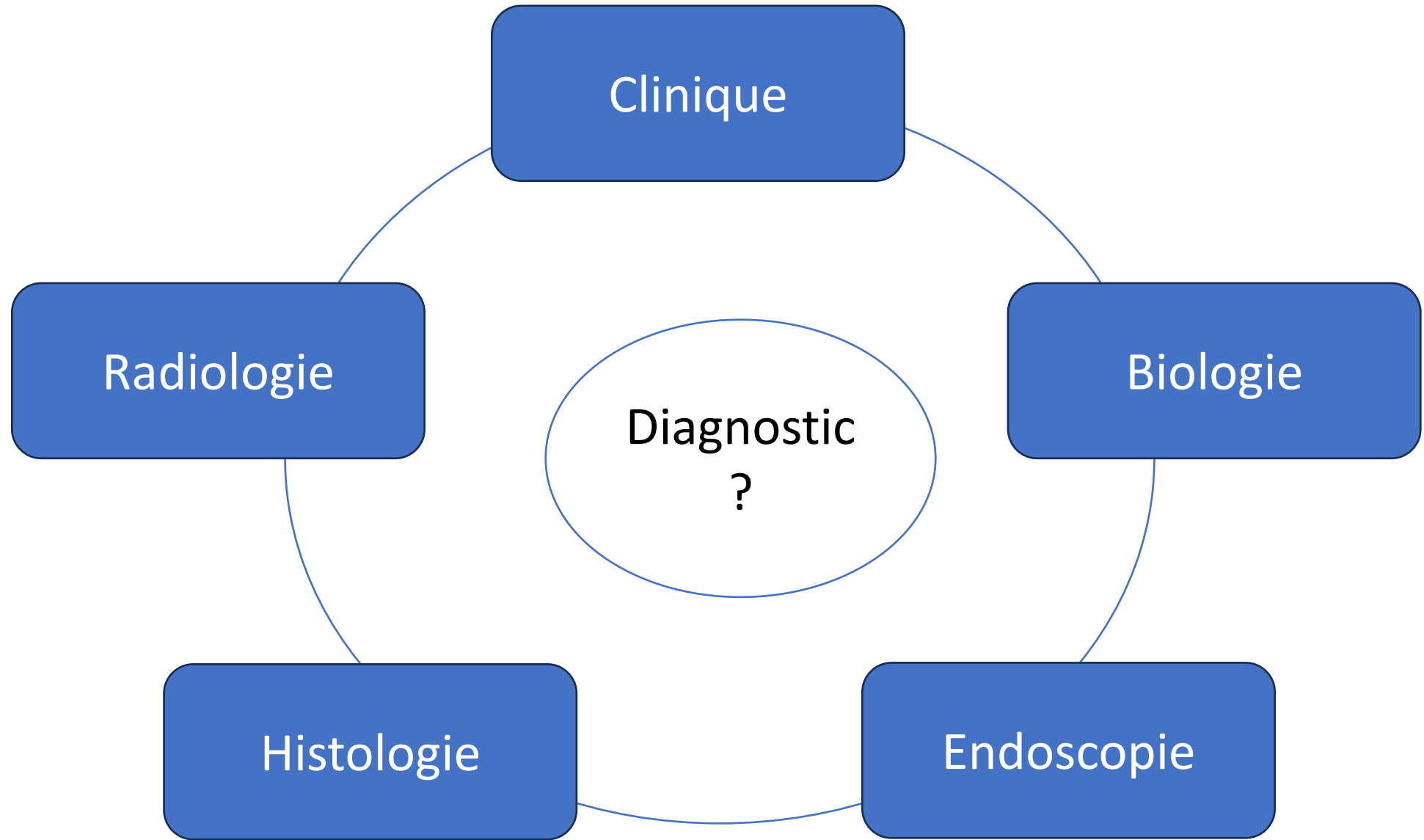
- Carcinome > cancer bronchique non à petites cellules et carcinome rénal
- (avec anti PD-L1)

• Facteurs liés au microbiote:

- Firmicutes



Comment poser le diagnostic
d'une colite immunoinduite?

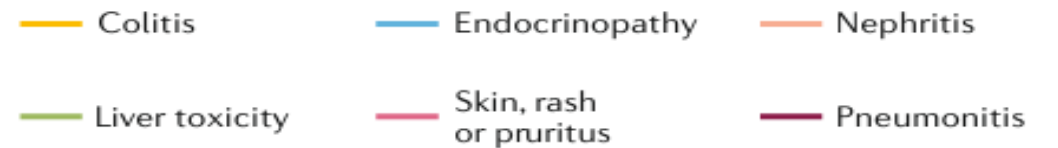
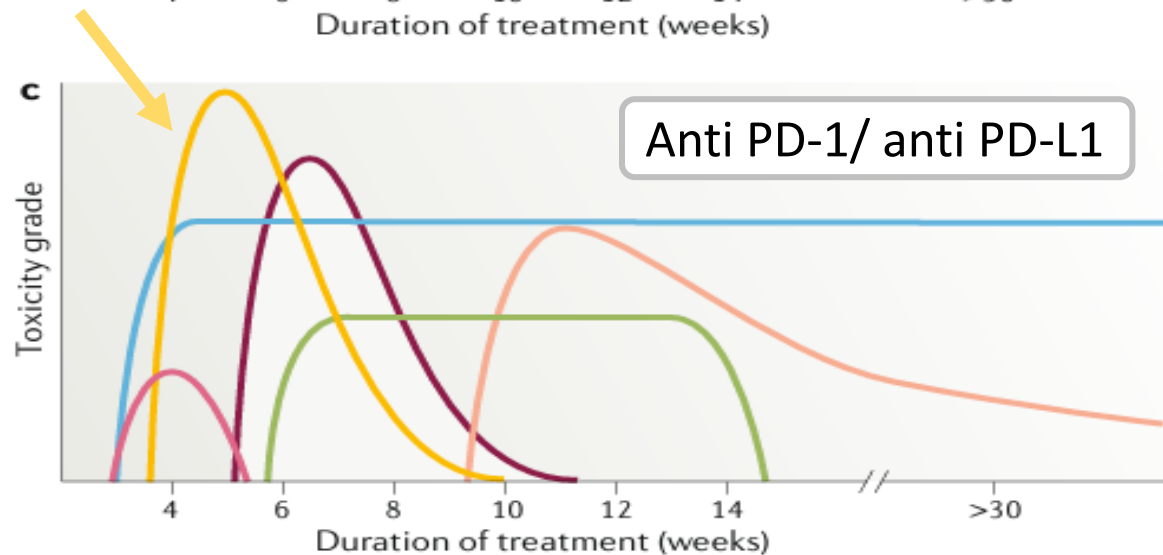
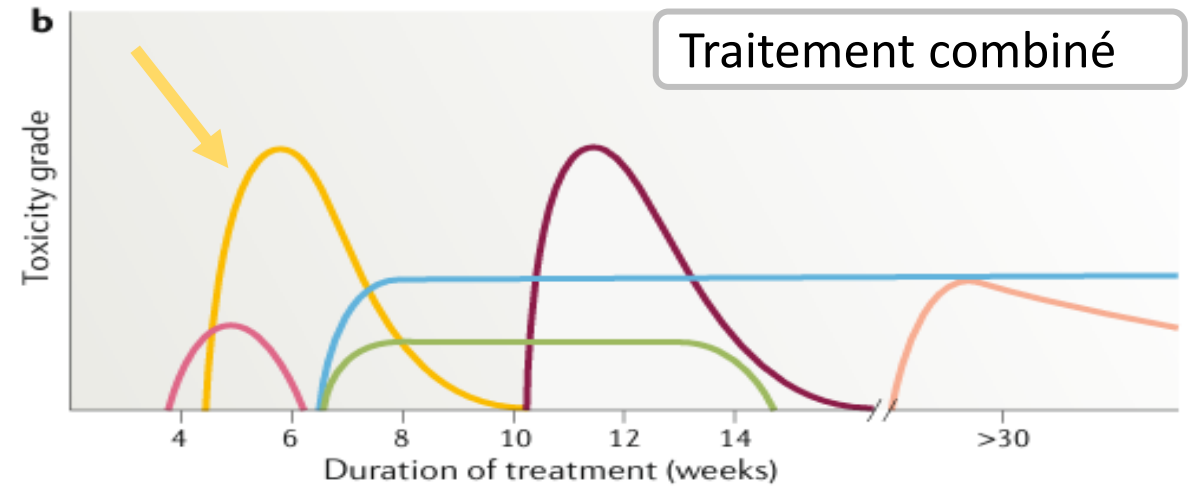
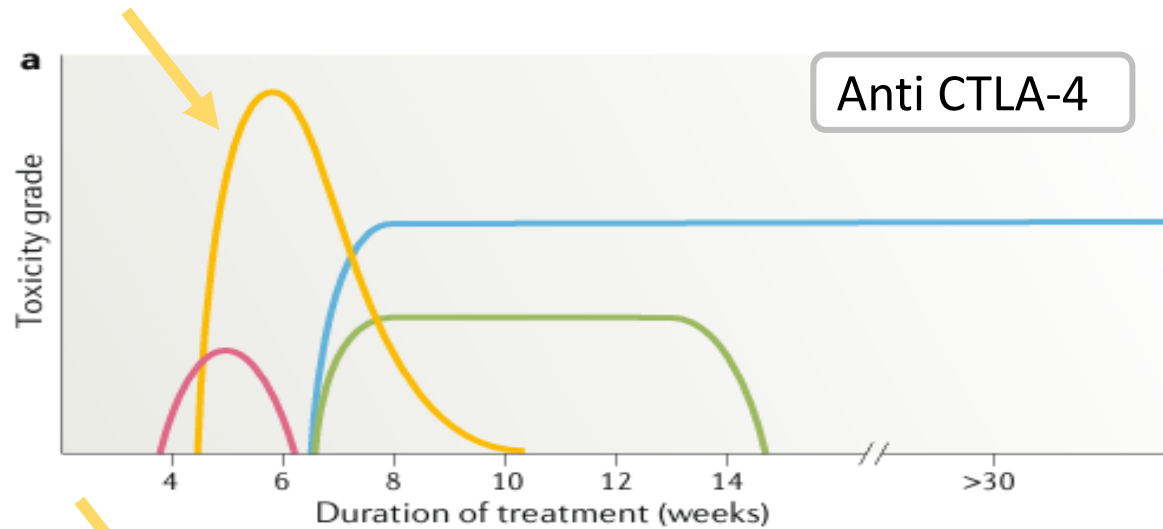


Présentation clinique

Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v6.0

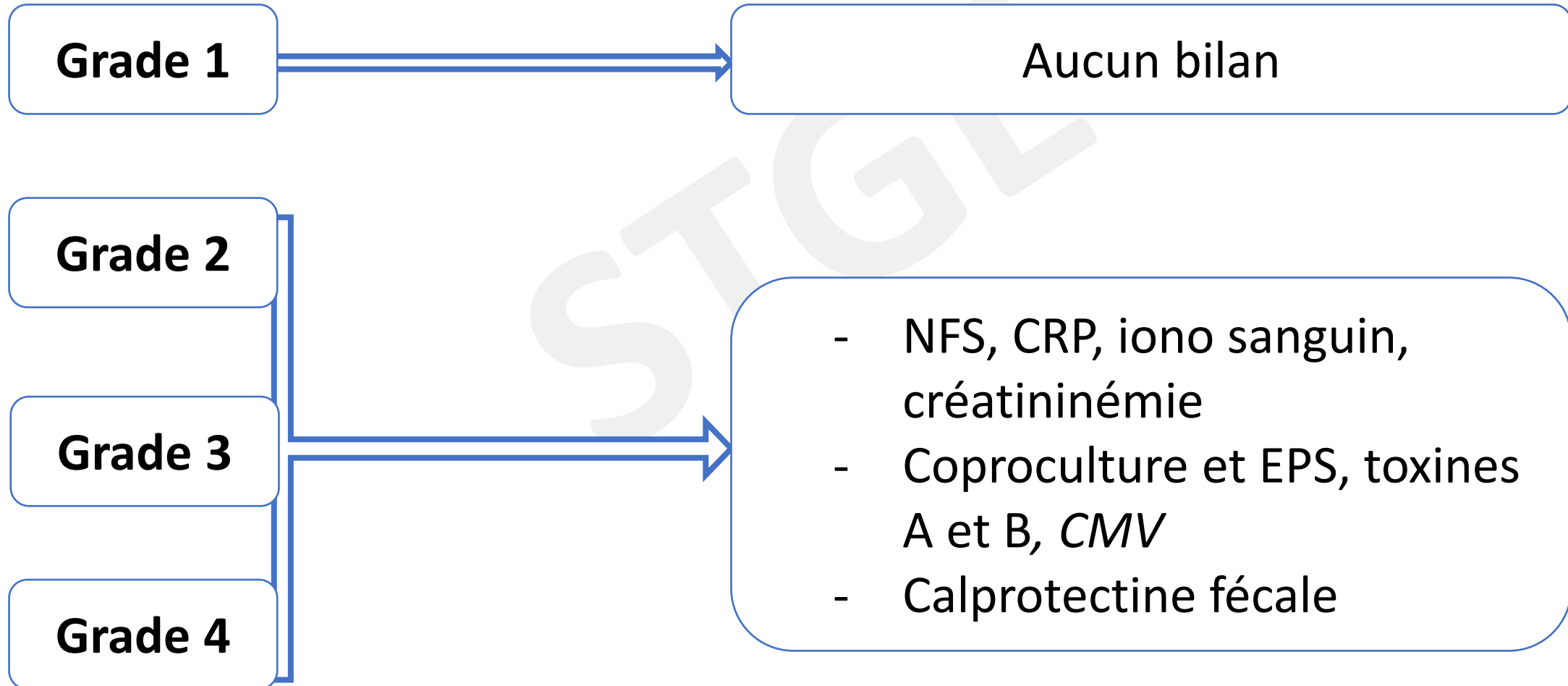
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Colite	asymptomatique	douleurs abdominales, diarrhée G/S	Grade 2 + fièvre, iléus, signes péritonéaux	Mise en jeu du pronostic vital par les complications	Décès
Diarrhée / transit habituel	↗ nombre < 4 /j	↗ 4 à 6 selles + impact sur activités quotidiennes	↗ ≥ 7 selles + impact sur activités quotidiennes	Mise en jeu du pronostic vital	Décès

Présentation clinique



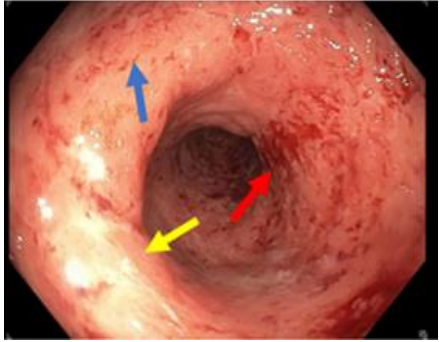
Colite dès la 5^{ème} – 6^{ème} semaine

Marqueurs biologiques



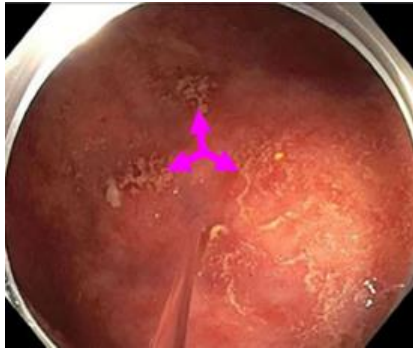
Endoscopie

Érythème

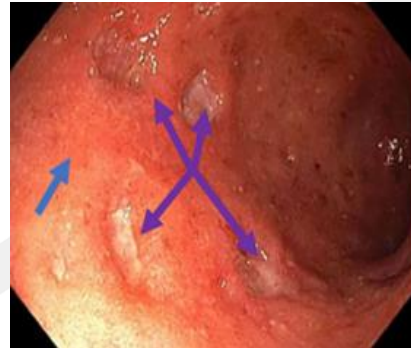


Perte de la
trame vasculaire

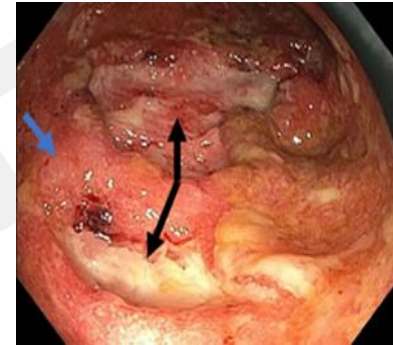
Friabilité



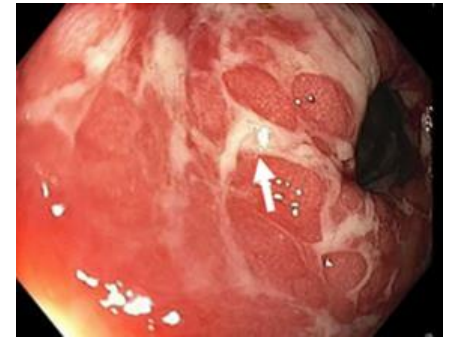
Érosions



Ulcérations



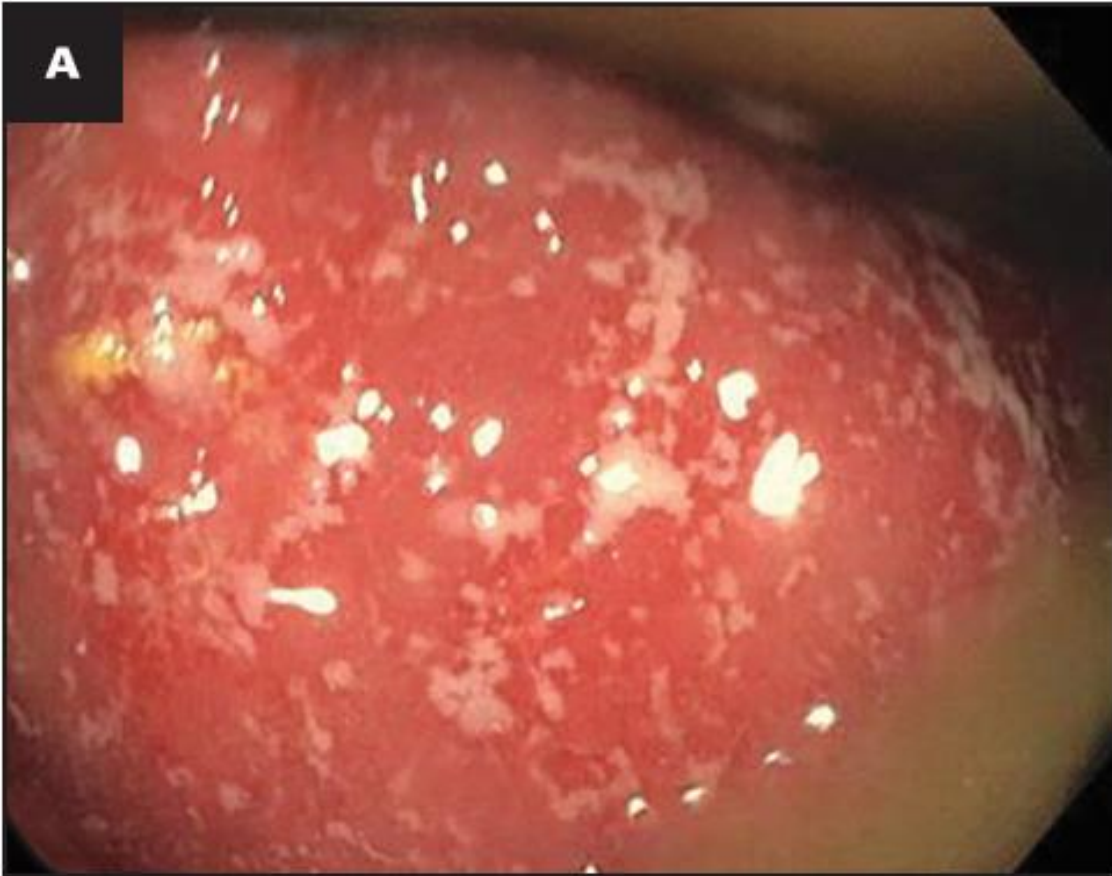
Ulcérations profondes



Exsudat

- Pancolite : $> 2/3$ des cas
- Atteinte continue : 79% des cas
- Colon distal : +++ ➔ **recto-sigmoïdoscopie peut suffire**

Endoscopie



Colite diffuse RCH-like:
Anti CTLA-4 > anti PD-1



Colite segmentaire Crohn-like:
anti PD-1 > Anti CTLA-4

Immune mediated colitis endoscopic score (IMCES)

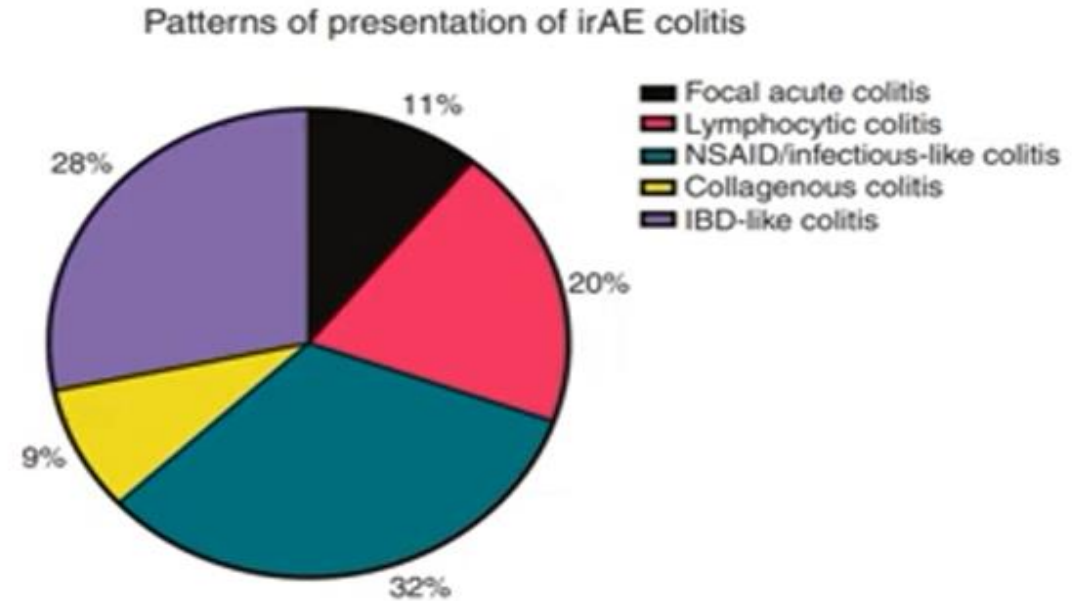
- 10 items

1. Ulcérations	6. Disparition de la trame vasculaire
2. Ulcérations larges >1 cm	7. Friabilité de la muqueuse
3. Ulcérations profondes > 2mm	8. Érosion
4. Ulcères multiples ≥3 ulcers	9. Exsudat
5. Érythème	10. Inflammation diffuse
1 item = 1 point	

- Score $\geq 4 \rightarrow$ forme sévère/traitement immunosuppresseur
 - Sp: 82,8%

Histologie

- 3 patterns histologiques:
 - inflammation aigue
 - inflammation chronique
 - inflammation microscopique



➔ **Non pathognomonique, non spécifiques**

➔ A intégrer dans le contexte clinique

Radiologie: Scanner abdominal

- en cas de :
 - Colite sévère aiguë
 - Suspicion de complication:
 - Perforation
 - Mégacôlon toxique
 - Abscès
- Signes radiologiques (non spécifiques):
 - Engorgement des vaisseaux mésentériques
 - Epaissement pariétal
 - Réhaussement muqueux
 - Distension de la paroi



b Colitis with diffuse colitis pattern.
Colonic wall thickening and mucosal hyperenhancement

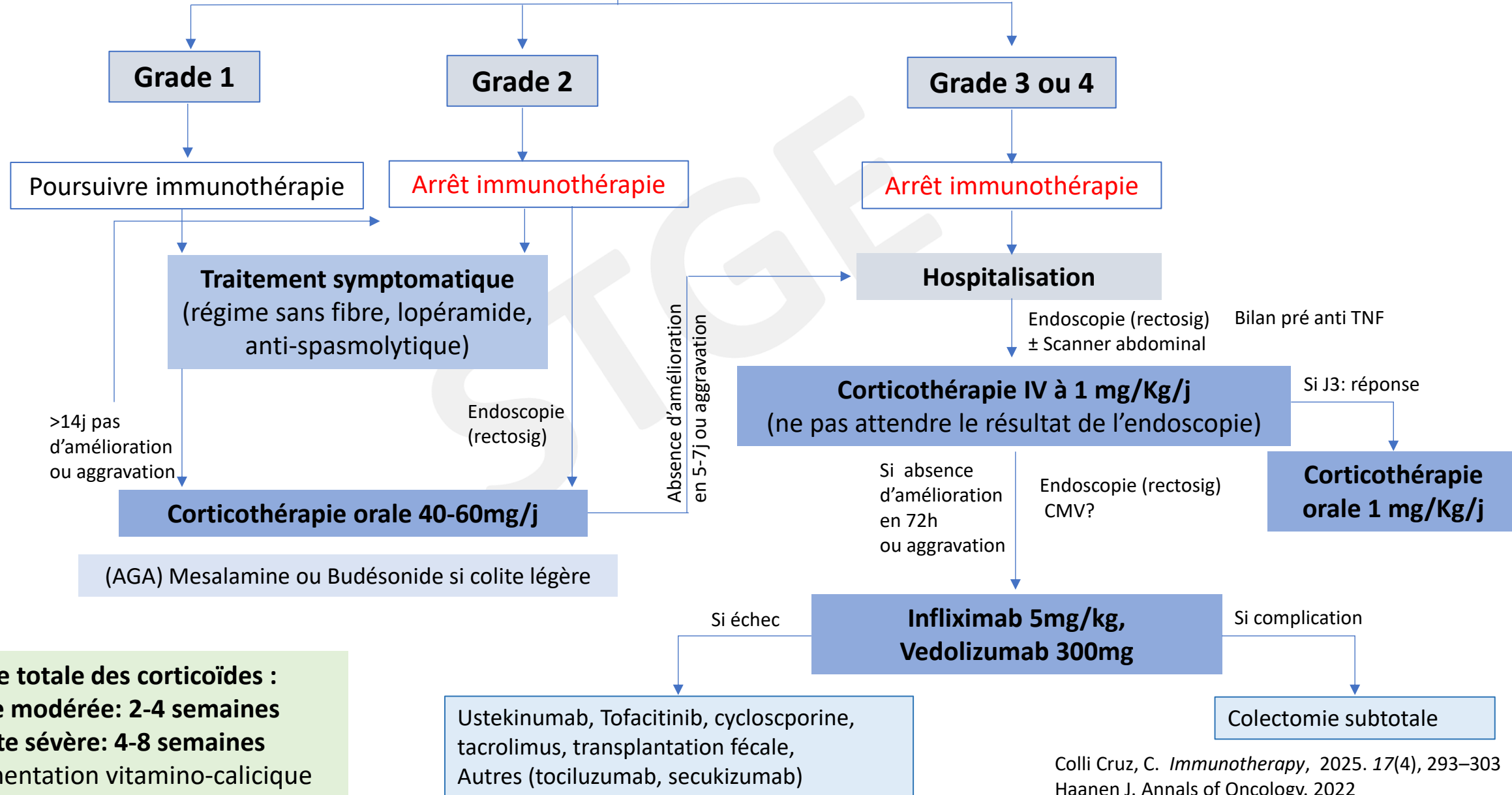
Diagnostics différentiels

- **Colites infectieuses:**
 - Entéropathogènes: *Escherichia Coli*...
 - *Clostridium Difficile*
 - *Cytomégalovirus*
- **Diverticulite**
- **Colites médicamenteuses:**
 - AINS
 - Chimiothérapie
- **Poussée de MICI**
- **Colite microscopique**
- **Colite ischémique**
- **Colite post radique**



Quelles sont les modalités de prise en charge d'une colite immunoinduite?

Colite/diarrhée aux immunothérapies



Durée totale des corticoïdes :
Colite modérée: 2-4 semaines
Colite sévère: 4-8 semaines
Supplémentation vitamino-calicique

Biothérapies

- Réponse: < 7 jours
 - Une seule dose peut suffire
- **Durée des biothérapies:**
 - Selon la clinique, endoscopie et marqueurs de l'inflammation



Quels sont les critères de reprise de
l'immunothérapie après une colite
immunoinduite?

Récidive

- **Risque de récurrence de colite: 35%**
 - anti PD-1/L1 (32%) < anti CTLA-4 (44%)
- **Facteurs de risque de récurrence :**
 - Traitement par les anti-CTLA-4 ou combiné
 - Lors du premier épisode:
 - Longue durée de symptômes
 - Recours à une immunosuppression
 - Absence de rémission endoscopique (fin du traitement)

Reprise de l'immunothérapie

- **RCP:**
 - sévérité / disponibilité de traitement alternatifs
- **Grade 2 et 3:**
 - Amélioration des symptômes à un grade ≤ 1
 - Après arrêt des corticoïdes (après une dégression)
 - Rémission endoscopique ($\pm$ histologique)
- **Grade 4:**
 - pas de reprise de l'immunothérapie
 - Tous les EI

Messages clés

- Colite aux immunothérapies: entité à connaître
- Grader la colite en fonction de la sévérité
- Traitement selon la sévérité:
 - Symptomatique
 - Corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapies ...
- Arrêt immunothérapie: grade ≥ 2 (concertation avec les oncologues)
- Reprise: au cas par cas → décision RCP

