

Utilisation des inhibiteurs de check-point chez les patients atteints de MICI

Contexte : Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie est en plein essor dans le monde de l'oncologie, modifiant radicalement le pronostic de certains cancers (mélanomes, cancers bronchiques, urothéliaux et lymphomes notamment). Il s'agit d'un changement complet de paradigme : le traitement ne cible plus directement les cellules tumorales, mais le système immunitaire du patient afin de restaurer une immunité anti-tumorale efficace au prix de complications auto immunes parfois sévères.

Les immunothérapies anti-checkpoints sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle du système immunitaire. Actuellement, les anti-checkpoint qui sont utilisés en cancérologie ciblent soit CTLA4 (ipilimumab) soit PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) soit PD-L1, ligand de PD-1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab).

A ce jour, quasiment aucune donnée n'est disponible sur la possibilité d'utiliser des inhibiteurs de checkpoint chez des patients ayant une MICI préexistante. Les indications des immunothérapies sont pourtant en plein essor dans le domaine de la cancérologie et la prise en charge des colites immuno-induites – même si elle n'est pas encore structurée à l'échelle nationale – fait la plupart du temps l'objet d'un consensus local. La question de la prise en charge des malades ayant une MICI préexistante reste néanmoins entière ; surtout en cas de survenue de symptômes digestifs.

Risque de rechute de la MICI sous inhibiteur de check-point : Selon une revue de la littérature récemment publiée ayant repris les données de 193 patients atteints de MICI, le risque estimé de rechute de la MICI sous immunothérapie est estimé aux alentours de 40 % (J. Meserve et al. APT 2021).

Proposition de prise en charge :

Principes généraux :

- La prescription d'une immunothérapie (idéalement en monothérapie) est possible chez un patient suivi pour une MICI en rémission (*a minima* clinique). Une concertation préalable entre l'oncologue et le gastroentérologue est indispensable. Le patient doit être informé du risque élevé de symptômes digestifs sous traitement.
- Une MICI en poussée constitue une contre-indication temporaire à la prescription d'une immunothérapie.
- Les anti-CTLA 4 semblent plus souvent responsables de poussée de la MICI pré existante, en comparaison aux anti PD-1 et PD-L1. Il semble prudent de les proposer en deuxième ligne dans la mesure du possible.
- L'association de deux immunothérapies (anti-CTLA 4 + anti PD-1 ou anti PD-L1) correspond à la situation la plus pourvoyeuse de colite et de diarrhée induites. Cette combinaison est à éviter dans la mesure du possible chez les patients ayant un diagnostic de MICI.

Avant de débuter l'immunothérapie :

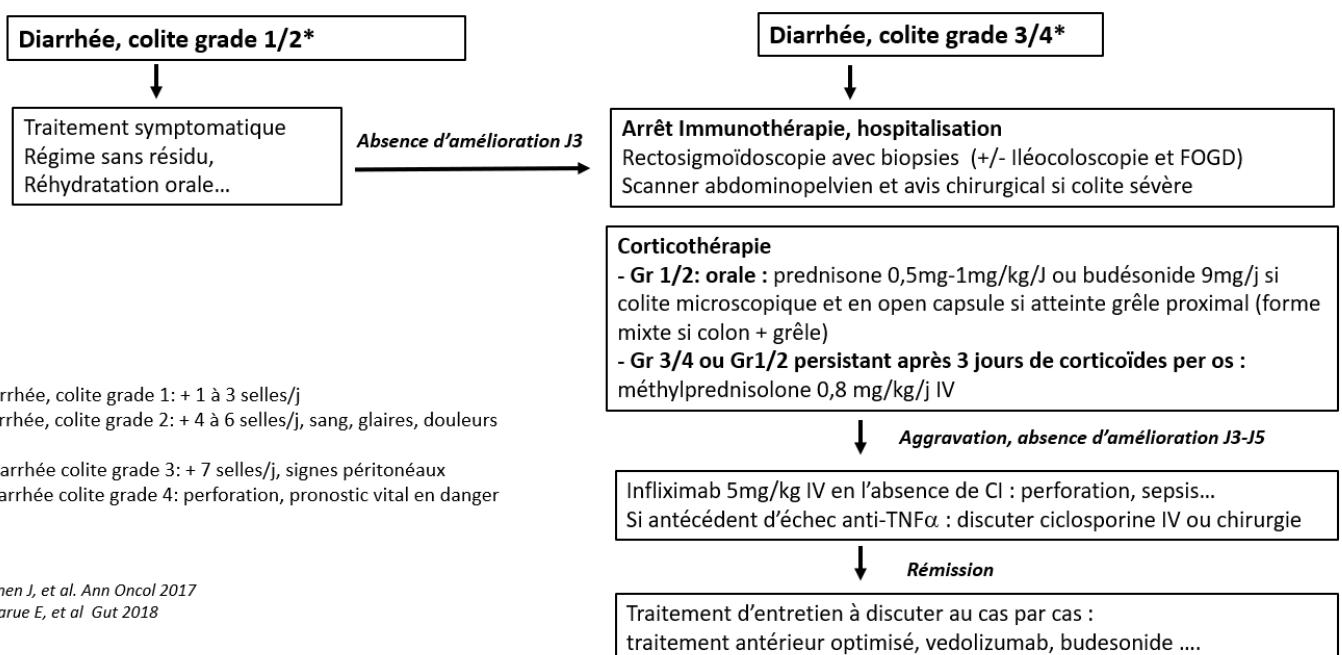
- Obtention d'une rémission clinique, idéalement sans corticoïde,
- Bilan biologique de référence comprenant une CRP, une albumine et un ionogramme,
- Mesure d'une calprotectine fécale de référence,
- Bilan endoscopique par coloscopie, à défaut par recto-sigmoïdoscopie, chez les patients suivis pour une forme colique de maladie de Crohn et chez les malades suivis pour une RCH,
- Entéro-IRM (ou une imagerie en coupe) chez les patients ayant une maladie de Crohn avec atteinte du grêle,
- Poursuite du traitement médical de la MICI chez les malades en rémission dans la mesure où ce traitement ne modifie pas le risque oncologique.

En cas d'apparition de symptômes digestifs :

- Bilan complémentaire : coproculture avec recherche de *Clostridioides difficile* (toxines A + B) / NFS, plaquettes, ionogramme, créatinine, albumine, protides, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine conjuguée et non conjuguée, TSH
- Avis spécialisé auprès du gastroentérologue pour envisager un bilan endoscopique si diarrhée ou colite \geq grade 2. L'examen initial conseillé est la recto-sigmoïdoscopie avec biopsies ; en cas de recto-sigmoïdoscopie non contributive, un bilan par iléo-coloscopie, endoscopie digestive haute et imagerie digestive en coupe TDM voire vidéocapsule endoscopique.

Diarrhée/colite tout stade:

Bilan: NFS-plaquettes, CRP, EPP, TSH, iono sang, créatininémie, PCR CMV, coprocultures avec recherche *C. difficile* (+ toxine)



* Diarrhée, colite grade 1: + 1 à 3 selles/j
Diarrhée, colite grade 2: + 4 à 6 selles/j, sang, glaires, douleurs

**Diarrhée colite grade 3: + 7 selles/j, signes péritonéaux
Diarrhée colite grade 4: perforation, pronostic vital en danger

Haanen J, et al. *Ann Oncol* 2017
Soularue E, et al. *Gut* 2018