

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2020

N° 2020-142

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

par

Cindy BOSSENMEYER

née le 25 janvier 1992 à Athis-Mons

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2020

ASPECTS ANATOMOCLINIQUES DES LESIONS GASTRO-INTESTINALES
INDUITES PAR LES IMMUNOTHERAPIES : ETUDE RETROSPECTIVE
MONOCENTRIQUE D'UNE COHORTE DE 55 PATIENTS TRAITES AU CHU DE
NANTES

Président : Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER

Directeur de thèse : Madame le Professeur Céline BOSSARD

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Céline BOSSARD,

Je vous remercie d'avoir dirigé ce travail avec patience, de m'avoir guidée dans ce projet et tout au long de mon internat. Je vous suis profondément reconnaissante de votre implication et du temps accordé.

A Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma plus grande reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma considération la plus sincère.

A Madame le Docteur Caroline TRANG,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma considération la plus sincère.

A mes collègues,

A l'ensemble des médecins du service d'anatomopathologie de Nantes, pour les connaissances qui m'ont été transmises, et tout particulièrement aux Dr Sagan, Dr Loussouarn, Dr Moreau, Dr Kandel-Aznar et Dr Eugène-Lamer pour votre investissement dans ma formation.

Aux techniciens et secrétaires du service d'anatomie et cytologie pathologiques de Nantes, merci pour votre sympathie. Je tiens à remercier tout particulièrement les techniciens d'immunohistochimie (Sylvie, Estelle, Marie-Françoise, Alexandra et Cyril) et de FISH (Sandra, Emmanuel, Blandine et Marie) pour leur investissement et leur professionnalisme dans ce travail et mes travaux passés, Emilie jolie pour ton sourire chaque matin, et Daniel pour ton soutien et tes anecdotes...

A mes co-internes,

Oli, ta spontanéité n'a d'égal que ta consommation de chewing-gums menthe forte ! Ta bonne humeur et ta générosité ont rendu ces semestres passés au CHU inoubliables, mon bureau restera ton bureau ; Nowenn merci pour ton immense gentillesse, ton soutien, ton enthousiasme et surtout ton second degré ; à Adeline, merci pour ton oreille attentive et tes conseils bricolages ; à Raphaël, et Sarah merci pour les bons moments partagés au long de cet internat.

Merci à Pauline Hulo, pour ton aide dans la constitution de la cohorte de patients.

A l'ensemble des services d'anatomopathologie de l'ICO, de La Roche sur Yon et de Saint Nazaire, aux services de Biologie moléculaire (Biochimie et Hématologie) du CHU de Nantes et aux services de Rhumatologie du CHU de Nantes et de La Roche sur Yon, je vous remercie pour votre accueil et votre gentillesse. Merci tout particulièrement au Dr Leclair, Dr Heymann, Dr Kerdraon, et Dr Guerzider pour la qualité de votre enseignement, le temps que vous m'avez accordé et votre professionnalisme. Merci au Dr Gonin, ta méthode de travail mais aussi ton humanité qui me servent de modèle. Merci au Dr Branquet pour ta bonne humeur et ta joie de vivre. Merci également à Nadège et Marie qui ont su rendre les séances de macroscopie drôles et ludiques !

A ma famille et mes amis,

A ma sœur et à Claire, merci pour votre soutien inébranlable, pour votre authenticité, pour tous les défis que vous m'avez lancés et ceux à venir...,

A mes parents, merci pour vos encouragements incessants, votre bienveillance et vos sacrifices tout au long de mon parcours ; vous êtes passés maîtres dans l'art de ne pas faire de bruit !

A ma grand-mère, merci d'avoir serré les pouces au fils des années, et d'avoir toujours cru en moi,

A toute ma famille pour votre soutien et en particulier à ma cousine Cécile et ma filleule Lina pour leurs encouragements et à ma tante Dominique pour sa relecture attentive de ce travail.

A tous mes amis, et plus particulièrement à Clara, Amélie, Odile, Emilie, Aurore, Pauline.P et Cindy pour les bons moments passés ensemble à Nantes, Limoges ou en Dordogne.

TABLE DES MATIERES

I. Immunothérapie et effets indésirables d'ordre immunologique : le revers de la médaille..... 9

A. Rappels : mécanismes de mise en place d'une réponse immunitaire anti tumorale efficace.	9
1. Cycle de la réponse lymphocytaire T :	9
2. Activation lymphocytaire T et signaux de costimulation.....	12
a) Mécanisme de costimulation négatif médié par CTLA-4	14
b) Mécanisme de costimulation négatif médié par PD-1	15
B. Mécanismes d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (immune-checkpoint inhibitors : ICI).....	16
C. Effets indésirables des immunothérapies : IRAE	18
1. Mécanismes physiopathologiques des IRAE :	19
2. Cibles des IRAE	22
D. Focus sur les IRAE digestifs	24
1. Aspects cliniques des IRAE digestifs :	24
2. Aspects endoscopiques.....	27
3. Aspects histologiques	28
a) Lésions du tractus digestif bas.....	28
b) Lésions du tractus digestif haut	36
4. Diagnostics différentiels.....	39
5. Prise en charge et évolution.....	39
a. Eléments de prise en charge:	39
b. Evolution et délai de guérison :	41
c. Risque de récurrence des IRAE gastro-intestinaux après reprise des ICI :	41

II. Objectif de l'étude :..... 42

III. Patients et méthodes..... 43

A. Patients :	43
B. Critères d'inclusion et d'exclusion :	43
C. Données collectées :	44
D. Analyse anatomopathologique :	44
1. Analyse descriptive des lésions	44
2. Classement en catégories lésionelles histologiques.....	46
E. Analyse immunohistochimique :	47
F. Analyse statistique :	49
G. Ethique :	49
IV. Résultats	50
A. Caractéristiques cliniques des patients:	50
B. Aspects endoscopiques :	52
C. Aspects anatomopathologiques des prélèvements tissulaires initiaux:	54
D. Corrélations anatomo-cliniques basées sur les prélèvements initiaux.....	62
E. Suivi des patients.....	67
1. Traitement reçu lors de l'épisode initial et reprise d'une immunothérapie :	67
2. Suivi des patients avec biopsies séquentielles :	68
F. Aspects anatomopathologiques de l'ensemble des prélèvements (initiaux et séquentiels) :	86
G. Etude immunophénotypique de l'infiltrat inflammatoire:	87
V. Discussion.....	90
VI. Conclusion et perspectives.....	96

LISTES DES FIGURES :

Figure 1: Cycle de la réponse lymphocytaire T anti-tumorale.	11
Figure 2: Structures lymphoïdes tertiaires (TLS ou TLO) :	11
Figure 3 : Activation lymphocytaire T, la synapse immunologique.	13
Figure 4: Régulation de l'activation lymphocytaire T.	13
Figure 5 : Schéma des mécanismes de costimulation négatifs médiés par CTLA-4 et PD-1.	14
Figure 6 : Fonctionnement des anti-CTLA-4 et des anti-PD-1/anti-PD-L1.	17
Figure 7 : Mécanismes des IRAE :	21
Figure 8 : Organes pouvant être la cible d'IRAE.	23
Figure 9: Aspect endoscopique d'une colite sous ipilimumab :	28
Figure 10 : Colite aiguë : infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles de la lamina propria, avec cryptite, abcès cryptique et atrophie cryptique (drop out).	29
Figure 11 : Colite lymphocytaire sous anti-PD-1 :	30
Figure 12 : Colite collagène : épaissement de la membrane basale sous épithéliale qui est irrégulière, avec signes d'inflammation muqueuse et altérations épithéliales en surface.	31
Figure 13 : Colite chronique active : distorsions architecturales cryptiques accompagnées d'un infiltrat inflammatoire chronique de la lamina propria, d'une plasmocytose basale, de cryptite et d'abcès cryptiques.	32
Figure 14 : Colite apoptotique : majoration isolée de l'apoptose au sein des cryptes.	33
Figure 15 : Colite ischémique : cryptes atrophiques et en partie déshabitées.	33
Figure 16 : Modifications inflammatoires non spécifiques :	34
Figure 17 : Colite sous anti PD1 avec granulome au contact d'une crypte rompue.	35
Figure 18 : Lésions histologiques oesophagiennes, gastriques et duodénales sous ICI :	38
Figure 19 : Algorithme de prise en charge diagnostique et traitement des diarrhées et colites induites sous ICI.	40
Figure 20.A et B : <i>Colite/rectite aiguë</i> :	60
Figure 21 : <i>Colite/rectite chronique active</i> :	60
Figure 22 : <i>Colite oedémato-congestive</i> :	60
Figure 23.A et B: <i>Colite microscopique de type lymphocytaire</i> :	60
Figure 24.A et B : <i>Colite ischémique</i> :	60
Figure 25.A, B et C : <i>Atteinte du tractus digestif haut</i> :	60
Figure 26 : Patient 8 : Colite ischémique => Colite aiguë	75
Figure 27 : Patient 24 : Colite aiguë => Colite collagène :	75
Figure 28 : Patient 33 : Colite aiguë => Colite chronique active :	75
Figure 29 : Patient 12 :	78
Figure 30. A à J : Patient 28.	81

Figure 31 : Patient 40	86
Figure 32 A. et B. : Détection des cellules positives avec QuPath:	87

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs de checkpoint immunitaire selon la FDA et/ou AEM:	18
Tableau 2 : Résumé des incidences des diarrhées et colites sous ICI et délai de de survenue:	25
Tableau 3: Définition des IRAE « diarrhée » et « colite » selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.	26
Tableau 4 : Critères histologiques évalués pour chaque patient :	45
Tableau 5 : Anticorps utilisés pour l'étude immunohistochimique :	48
Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients :	51
Tableau 7 : Evaluation endoscopique des patients :	53
Tableau 8 : Répartition des différentes catégories lésionnelles observées:	55
Tableau 9 : Comparaison des aspects endoscopiques et histologiques des 49 patients se plaignant de diarrhées isolées :	63
Tableau 10 : Comparaison des groupes combothérapie et ICI + chimiothérapie (n=18) :	64
Tableau 11 : Relation entre le type d'immunothérapie et grade des IRAE (n=54) :	65
Tableau 12 : Relation entre le type d'immunothérapie et les critères de sévérité histologique (n=55) :	65
Tableau 13 : Répartition des différents types d'immunothérapie selon la catégorie lésionnelle histologique (n=55) :	66
Tableau 14 : Corrélation entre prise d'une corticothérapie avant prélèvement tissulaire et anomalies histologiques (n=54):	66
Tableau 15 : Corrélation entre le délai moyen entre l'apparition des signes cliniques et la réalisation des biopsies et les anomalies histologiques (n=55) :	67
Tableau 16 : Durée moyenne des IRAE selon la présence ou non d'une ulcération à l'examen anatomopathologique (n=54) :	67
Tableau 17 : Suivi des patients : traitement et reprise d'une immunothérapie :	68
Tableau 18 : Evolution des aspects cliniques, endoscopiques et anatomopathologiques pour 12 patients:	69
Tableau 19 : Aspects histologiques intégrant l'ensemble des biopsies initiales et séquentielles (n=63) :	86
Tableau 20 : Immunophénotypage de l'infiltrat lymphocytaire pour 10 patients de la cohorte.	89

Liste des abréviations :

AEM : Agence européenne des médicaments ou EMA : *European Medicines Agency*

CD : cellule dendritique

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalo­virus

CPA : cellule présentatrice de l'antigène

C/R : colite / rectite

CTLA-4 : *Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4*

FDA : *Food and Drug Administration* : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments

FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale

HES : hématoxyline éosine safran

ICI : *immune-checkpoint inhibitor* : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

IFN : interféron

IL : interleukine

IRAE : *immune-related adverse events* : effets indésirables d'ordre immunologique

LT : lymphocytes T

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

PCR : *polymerase chain reaction*

PD-1 : *Programmed Cell Death Protein-1*

PD-L1 : *Programmed Cell Death ligand-1*

PNN : polynucléaires neutrophiles

RCH : rectocolite hémorragique

RSS : rectosigmoïdoscopie

TCR : *T cell receptor* : récepteur des cellules T

TIL : *tumor infiltrating lymphocytes* : lymphocytes infiltrant la tumeur

TNF : *tumor necrosis factor*

TLS : structures lymphoïdes tertiaires ou TLO : *tertiary lymphoid organs*

I. Immunothérapie et effets indésirables d'ordre immunologique : le revers de la médaille

L'immunothérapie a rejoint les rangs de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie, et s'impose comme le quatrième pilier des thérapies contre le cancer. Il s'agit d'un traitement innovant, se démarquant des approches précédentes. En effet, contrairement à l'action cytotoxique directe des chimiothérapies, l'immunothérapie et plus particulièrement les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (immune-checkpoint inhibitors : ICI) reposent sur la réactivation des lymphocytes T (LT) effecteurs anti-tumoraux inhibés par l'activation de récepteurs inhibiteurs. Il en résulte une levée de l'anergie lymphocytaire T anti-tumorale, mais également une perte de la tolérance systémique responsable de l'apparition d'effets indésirables d'ordre immunologique (*immune-related adverse events* : IRAE) touchant divers organes tels que le tractus gastro-intestinal, la peau, le système endocrinien, les poumons... Les IRAE atteignant le tube digestif sont parmi les plus fréquents et les plus sévères, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Avant de s'intéresser aux mécanismes d'action des ICI et à leurs effets indésirables, en particulier digestifs, nous proposerons un bref rappel de la mise en place d'une réponse anti tumorale efficace.

A. Rappels : mécanismes de mise en place d'une réponse immunitaire anti tumorale efficace.

1. Cycle de la réponse lymphocytaire T :

Les lymphocytes T représentent les acteurs majeurs de l'immunité antitumorale adaptative à médiation cellulaire (1). Parmi les LT conventionnels, on distingue les LT CD8+ qui possèdent des propriétés cytotoxiques directes et les LT CD4+ (ou LT auxiliaires ou LT helpers) qui orientent les réponses immunitaires (Th1, Th2, Th17, ...).

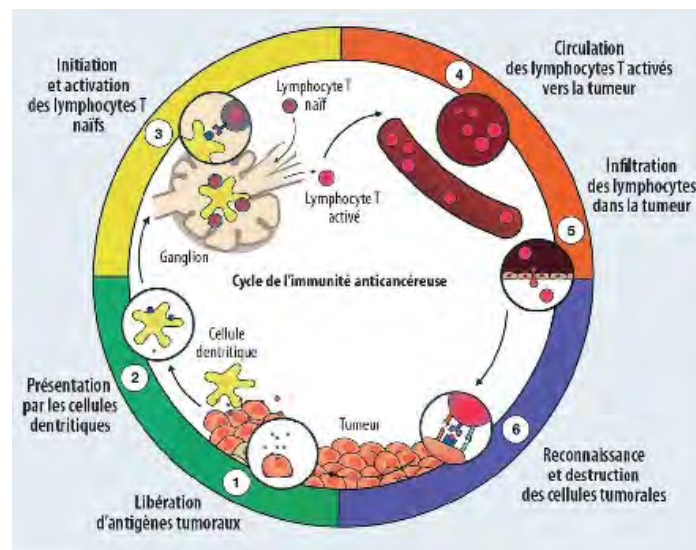
La première étape de développement des LT a lieu dans le thymus (processus de sélection thymique). Les cellules T progénitrices ou thymocytes, vont subir après réarrangements productifs des gènes du récepteur des cellules T (*T-cell receptor* : TCR) et expression d'un complexe TCR fonctionnel, une étape de sélection positive (survie des lymphocytes T reconnaissant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du soi) suivie d'une étape de sélection négative durant laquelle les cellules T réagissant trop fortement avec le CMH du soi ou les peptides du soi sont éliminés (élimination de clones auto-réactifs). S'en suit une étape de maturation avec expression soit du CD4,

soit du CD8 par les LT $\alpha\beta$. Ces LT matures, dits « naïfs » car n'ayant pas encore rencontré d'antigène du non soi, passent dans la circulation, puis rejoignent les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) où ils interagissent (ou non) avec les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) notamment les cellules dendritiques (CD) (1) en fonction de la spécificité de leur TCR.

Les CD sont capables de capturer des antigènes dans les tissus périphériques puis de les apprêter afin de les présenter sous la forme d'un peptide sur les molécules du CMH de classe I (CMH-I) ou de classe II (CMH-II), respectivement, aux LT CD8⁺ et LT CD4⁺. Ces dernières permettent le processus de différenciation / polarisation cytokinique des lymphocytes T ainsi activés en fonction de cytokines produites par ces CD vers une réponse T cytotoxique et Th1, Th2, Th17, ou une réponse T régulatrice...(2)

Au sein de la tumeur, les cellules présentatrices de l'antigène présentes dans le micro-environnement tumoral vont pouvoir capter et apprêter des antigènes à partir des protéines antigéniques libérées in situ par les cellules tumorales au cours de leur mort par apoptose ou nécrose. Les cellules présentatrices d'antigènes migrent ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques de drainage) (**Figure 1** : Cycle de la réponse lymphocytaire T anti tumorale) mais aussi vers les structures lymphoïdes tertiaires (TLS, également appelées TLO pour *Tertiary lymphoid organs*) (**Figure 2** : Structures lymphoïdes tertiaires (TLS ou TLO)). Ces TLS sont des agrégats lymphocytaires présents au sein du micro-environnement tumoral et sont constituées d'une zone B pouvant former un centre germinatif et d'une zone T riche en cellules dendritiques, analogues aux zones B et T des organes lymphoïdes secondaires. Ainsi, comme dans un ganglion lymphatique, les TLS permettent notamment les interactions entre les LT CD4⁺ naïfs et les CPA exprimant un CMH de classe II/peptide, entraînant l'activation et la différenciation des LT en cellules effectrices qui rejoignent le site de la tumeur pour exercer leur activité anti-tumorale (3,4). Pouvant témoigner indirectement de leur influence dans la régulation de la réponse immunitaire anti-tumorale, la présence de ces TLS semble être un facteur pronostique dans plusieurs types de tumeurs solides (5).

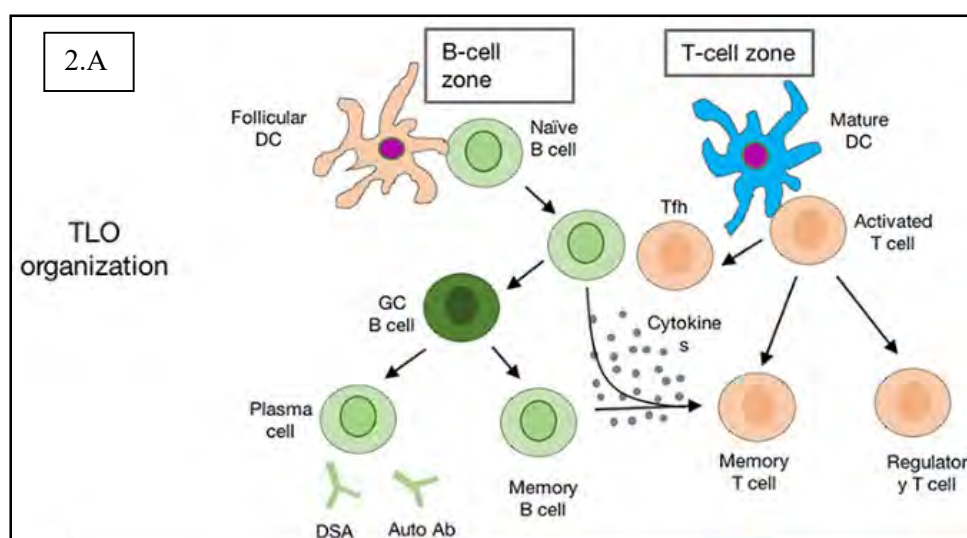
Figure 1: Cycle de la réponse lymphocytaire T anti-tumorale.



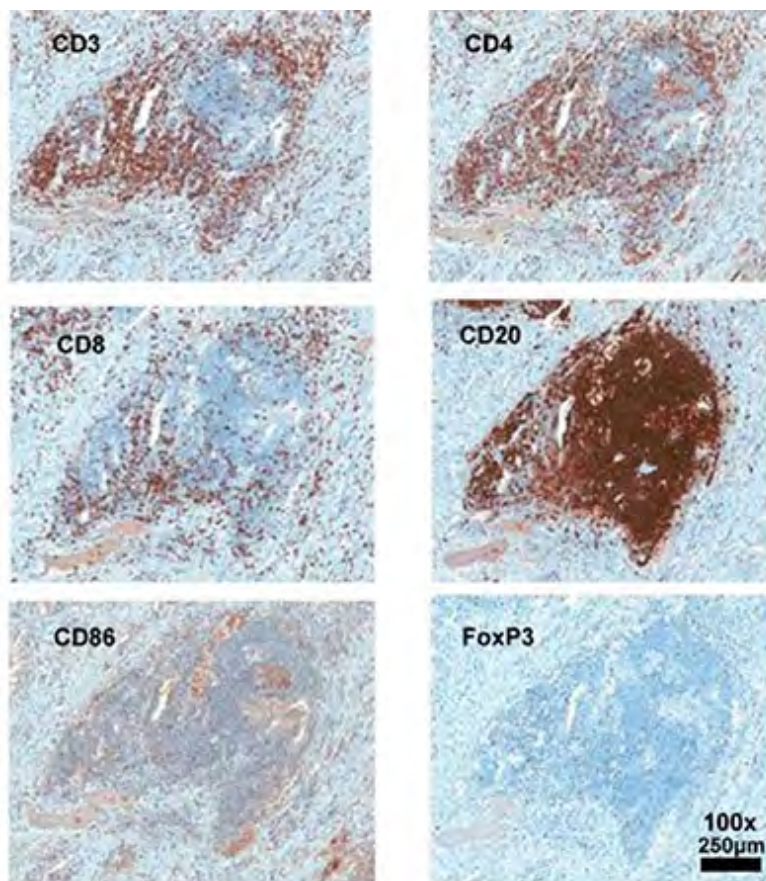
Cours SIDES : Cycle immunitaire anti-tumoral rédigé par Pr DAMOTTE et Pr LUPO ; D'après Champiat S. Surveillance immunitaire antitumorale. La Lettre du Sénologue. octobre-novembre-décembre 2016(74):6-11. (6)

Figure 2: Structures lymphoïdes tertiaires (TLS ou TLO) :

Schéma explicatif (A) et aspects histologiques des différentes composantes cellulaires mises en évidence par une étude immunohistochimique (B) : TLS associée à un mélanome, comportant des cellules B CD20⁺ formant un follicule, avec des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ parafolliculaires corticales et dans la zone marginale ; cellules présentatrices de l'antigène CD86⁺ dispersées au sein de la TLS ; présence de rares lymphocytes T régulateurs Foxp3⁺.



2.B



D'après Lin L, Hu X, Zhang H, Hu H. Tertiary Lymphoid Organs in Cancer Immunology: Mechanisms and the New Strategy for Immunotherapy. Front Immunol. 2019 Jun 20;10:1398. (5)

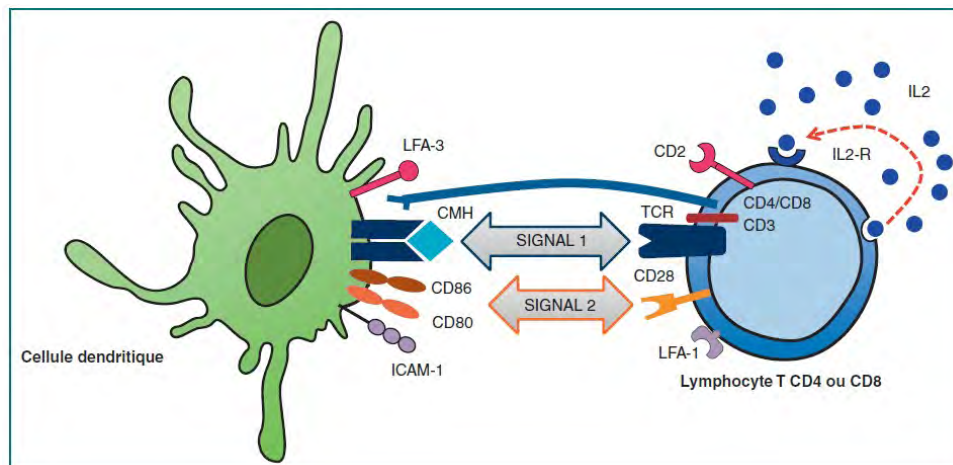
En ce qui concerne les LT CD8 cytotoxiques, principale cellule effectrice de la réponse anti-tumorale, ceux-ci reconnaissent directement les complexes CMH classe I/peptide pouvant être exprimés par les cellules tumorales, quand celles-ci continuent à présenter les molécules du CMH classe I. Elles peuvent effectivement échapper aux LT cytotoxiques en perdant l'expression de ces molécules.

2. Activation lymphocytaire T et signaux de costimulation

L'activation optimale des LT nécessite plusieurs signaux de stimulation délivrés par les CPA (1,7). Le premier signal (signal 1) implique un complexe peptide-CMH présent à la surface des CPA et le TCR. Ce signal 1 est insuffisant pour assurer une activation complète des LT : un deuxième signal appelé « signal de costimulation » (signal 2) est nécessaire. Ce dernier implique l'interaction des molécules de costimulation de la famille B7 : B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) exprimées par les CPA activées avec le récepteur CD28 exprimé par les LT. Cette interaction CD28/B7-1 ou B7-2 aboutit à la formation de la synapse immunologique au centre de laquelle se trouve le TCR lié au CMH et, en périphérie, les molécules de costimulation (B7-1 et B7-2) et d'adhésion (Intercellular Adhesion Molecule 1/ Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 [ICAM-1/LFA-1] et LFA-3/CD2) (**Figure 3** : activation

lymphocytaire T, la synapse immunologique). La formation de la synapse immunologique induit l'activation optimale des LT aboutissant à la sécrétion de cytokines telles que l'interleukine-2 (IL-2), l'expansion clonale et à la différenciation des LT en cellules effectrices (1).

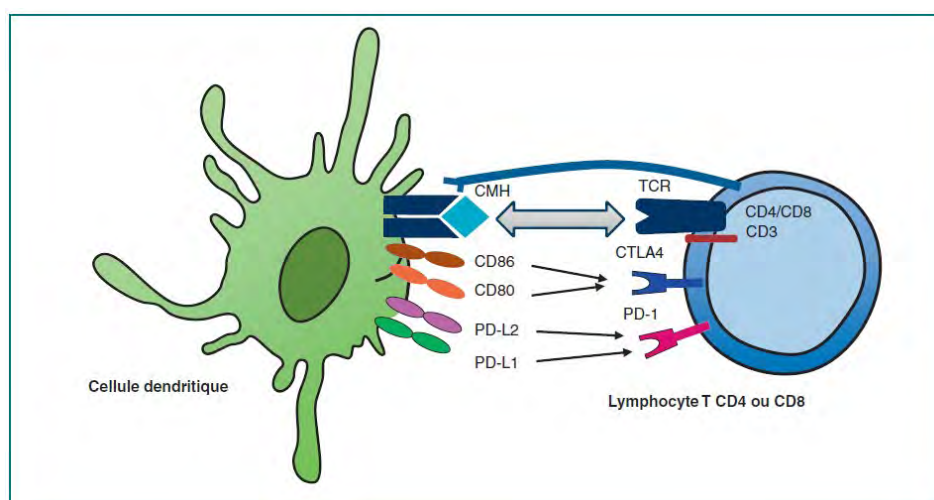
Figure 3 : Activation lymphocytaire T, la synapse immunologique.



D'après Galaine J, et al : Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. Bull Cancer (Paris). 2016 Nov;103:S127-31.(1)

En contre-partie et afin d'assurer l'homéostasie lymphocytaire, l'activation des LT est finement régulée. Pour cela, il existe des freins « immunologiques » constitués par des récepteurs inhibiteurs exprimés par les LT activés dont les mieux connus sont *Cytotoxic T lymphocyte associated Antigen-4* (CTLA-4) et *Programmed Cell Death Protein-1* (PD-1) (**Figure 4 :** Régulation de l'activation T.) (7,8). Le but de ces récepteurs inhibiteurs est de bloquer l'activation des LT.

Figure 4: Régulation de l'activation lymphocytaire T.



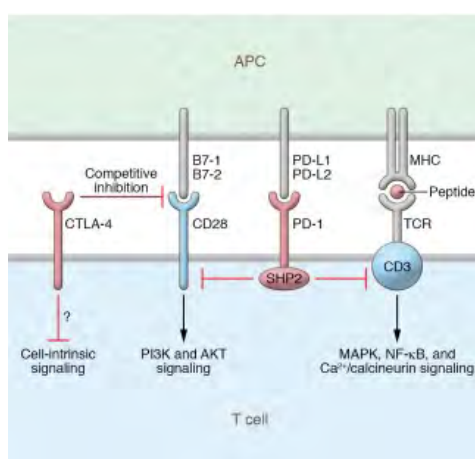
D'après Galaine J, et al : Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. Bull Cancer (Paris). 2016 Nov;103:S127-31.(1)

a) Mécanisme de costimulation négatif médié par CTLA-4

L'expression et la fonction du récepteur CTLA-4 est liée de manière intrinsèque à l'activation de la cellule lymphocytaire T. Ainsi, la liaison du TCR avec son ligand (signal 1), entraîne l'activation et l'expression du récepteur CTLA-4 (dans un délai d'environ une heure) chez les lymphocytes T effecteurs (CD4+ et CD8+). Par ailleurs, CTLA-4 est exprimé de manière constitutive par les lymphocytes T régulateurs. Ce récepteur CTLA-4 interagit avec une forte affinité avec ses ligands B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) prenant ainsi la place du récepteur activateur CD28 : il s'agit d'une inhibition par compétition. De plus, CTLA-4 a une plus grande affinité pour B7-1 et B7-2 que CD28 (9). B7-1 et B7-2 induisent tous deux un signal de costimulation positif en se liant à CD28 (signal 2), c'est pourquoi CTLA4 doit inhiber les deux ligands pour atténuer l'activation des lymphocytes T (10,11).

CTLA-4 étant contenu dans des vésicules intra-cellulaires, il peut rapidement être mobilisé et acheminé à la synapse immunologique. Le degré de recrutement de CTLA-4 est directement lié à l'intensité du signal d'activation lymphocytaire (signal 1). Au niveau de la synapse immunologique, CTLA-4 est ensuite stabilisé par la liaison au ligand B7, lui permettant de s'accumuler et d'inhiber CD28 ainsi que les voies de signalisation qui en découlent, médiées par PI3K et AKT (11). Ceci permet la régulation de l'amplitude du signal 1 et de l'activation des lymphocytes T (10) (**Figure 5 : Schéma des mécanismes de costimulation négatifs médiés par CTLA-4 et PD-1.**).

Figure 5 : Schéma des mécanismes de costimulation négatifs médiés par CTLA-4 et PD-1.



D'après Dougan M, Pietropaolo M. Time to dissect the autoimmune etiology of cancer antibody immunotherapy. J Clin Invest. 2020 Jan 2;130(1):51–61.(11)

Les ligands B7-1 et B7-2 sont exprimés par les cellules hématopoïétiques mais surtout par les CPA et en particulier par les cellules dendritiques, mais pas par les cellules tumorales (à l'exception de certains lymphomes) (12). Le signal inhibiteur délivré par CTLA-4 étant directement lié à la présence de ligands B7 et à la costimulation positive de médiée par CD28, CTLA-4 prédomine dans les organes

lymphoïdes secondaires, où s'opère l'activation des lymphocytes T (phase d'initiation ou priming) (9). De plus, CTLA-4 jouerait aussi un rôle dans les tissus périphériques où le ligand B7 est exprimé à des degrés variables par les cellules présentatrices de l'antigène, mais également par des lymphocytes T activés (10).

L'action des anticorps anti-CTLA-4 intervient donc précocément dans la réponse immunitaire au niveau du « priming » lymphocytaire, expliquant la gravité et la plus grande fréquence des toxicités par rapport aux anti-PD-1/PD-L1 (2). Le rôle majeur de CTLA-4 dans la tolérance immunitaire est aussi illustré par les résultats observés dans des modèles murins, suite à l'inactivation du gène *ctla4*, conduisant à des lymphoproliférations massives et létales (13).

b) Mécanisme de costimulation négatif médié par PD-1

La fonction biologique primaire du récepteur inhibiteur PD-1 est de maintenir la tolérance périphérique notamment dans des situations d'inflammation chronique (11). PD-1 interagit avec deux ligands PD-L1 (B7-H1) et PD-L2 (B7- DC) pour réguler l'activation des LT (10).

Comme CTLA-4, PD-1 est exprimé suite à l'activation des lymphocytes T (après engagement du TCR). Cependant, le délai d'expression de PD-1 à la surface des LT activés (mémoires ou effecteurs) est plus long que pour CTLA4 (quelques heures) car cela nécessite une activation transcriptionnelle (9). Par ailleurs, l'expression de PD-1 augmente en cas de stimulation répétée et PD-1 est également exprimé par d'autres types cellulaires comme les lymphocytes B (11). Ses ligands étant largement exprimés par les cellules immunitaires (LT, cellules dendritiques...) mais également par les cellules tumorales (mécanisme de résistance) dans des tissus non lymphoïdes, PD-1 semble d'une part jouer un rôle prépondérant dans les tissus périphériques où il protège les cellules d'une attaque des lymphocytes T (12) et d'autre part jouer un rôle critique dans la progression tumorale et dans l'échappement tumoral à la réponse immunitaire (11).

L'expression de PD-L1, et à un moindre degré celle de PD-L2, est induite en réponse aux cytokines inflammatoires telles que l'IFN (interféron) gamma. Après fixation du ligand (PD-L1 ou PD-L2), PD1 transmet un signal de costimulation négatif (ou inhibiteur) qui met en jeu une tyrosine phosphatase SHP2, et atténue directement le signal 1. Le recrutement de SHP2 inhibe ce signal via la déphosphorylation d'éléments de signalisation proximaux (11). Le mécanisme d'action de PD-1 semble donc différent des modes de régulation de CTLA4 (8). Cependant, il semblerait que CD28 soit également une cible de ce signal inhibiteur induit par PD-1 (10,11) (**Figure 5** : Schéma des mécanismes de costimulation négatifs médiés par CTLA4 et PD-1.)

D'un point de vue fonctionnel, PD-1 est essentiel pour maintenir la tolérance T dans les organes périphériques, cependant, l'invalidation du gène *Pdcd1* (codant pour PD-1) dans les modèles murins n'est pas létale. Ces souris développent des pathologies auto-immunes (14,15).

B. Mécanismes d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (immune-checkpoint inhibitors : ICI)

En matière d'immunothérapie, les approches sont diverses mais toutes visent à restaurer ou amplifier une réponse immunitaire adaptative ou innée (via les cellules NK notamment) effectrice efficace au sein de la tumeur. Parmi les différentes stratégies d'immunothérapie qui se sont développées, l'identification des récepteurs membranaires inhibiteurs (détaillés dans le chapitre précédent), bloquant l'activation des lymphocytes T a constitué une avancée majeure (16).

Ce sont les travaux de James Allison et Tasuku Honjo, récompensés par le prix Nobel de Médecine en 2018 qui ont véritablement mis en lumière l'intérêt de l'immunothérapie dans le traitement des cancers, et plus précisément l'intérêt de bloquer les deux récepteurs inhibiteurs PD-1 et CTLA-4 exprimés notamment par les lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL : Tumor-Infiltrating Lymphocytes). Afin de cibler PD-1 (ainsi que son ligand PD-L1) et CTLA-4, des anticorps monoclonaux ont été développés : les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ou ICI.

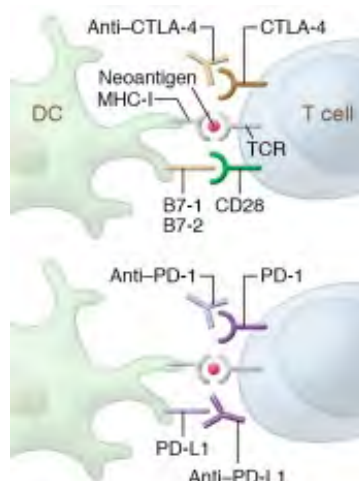
Les ICI permettent le rétablissement d'une réponse anti tumorale (7,9,10,12). Ils induisent une levée d'inhibition, et donc une prolifération et une hyperréactivité pan lymphocytaire T, notamment des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Ils réactivent également une réponse Th1 et T cytotoxique pré-existante mais inhibée par l'engagement des récepteurs inhibiteurs au détriment de la réponse Th2, ainsi qu'une réponse Th17 (2).

Le premier récepteur ciblé, CTLA-4, a été identifié par Pierre Golstein dans les années 1985 (16). L'anticorps anti-CTLA-4 « libère » les lymphocytes T, leur permettant de cibler avec efficacité les cellules tumorales (7). L'action des anti-CTLA-4 résulte d'un blocage direct de CTLA-4 par l'anticorps (**Figure 6 : Fonctionnement des anti-CTLA-4 et des anti-PD-1/anti-PD-L1**), par compétition avec les ligands B7-1 et B7-2, ce qui permet de rétablir un message de costimulation positif médié par CD28 (signal 2) et donc l'activation et la prolifération T (10). De plus, les anti-CTLA-4 induisent également une diminution d'activation des lymphocytes T régulateurs qui médient entre autres leurs fonctions suppressives via l'expression constitutive et l'engagement de CTLA-4 (2). Le premier essai réalisé avec un anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab), a été publié en 2010 (17).

Le second récepteur ciblé, ainsi que son ligand PD-L1, est PD-1, exprimé par les lymphocytes T mémoires et effecteurs infiltrant les tissus pour réguler les LT activés de façon chronique comme dans les états inflammatoires (tumoraux ou non). Le blocage de PD-1 induit des modifications de l'expression de gènes impliqués notamment dans la fonction des lymphocytes T cytotoxiques (2) (**Figure 6 : Fonctionnement des anti-CTLA-4 et des anti-PD-1/anti-PD-L1.**) Les anticorps anti-PD-1/anti-PD-L1 sont à l'origine de réponses tumorales prolongées et de survies longues, voire de guérisons dans de nombreux cancers (18).

La combinaison des anti-PD-1 et anti-CTLA-4 améliore l'efficacité thérapeutique (19,20). Il n'est pas évident de savoir si la supériorité de la combinaison anti-PD-1 et anti-CTLA-4 résulte de l'addition des mécanismes moléculaires et cellulaires des deux monothérapies, ou bien d'autres mécanismes mis en jeu par la combinaison des deux (10).

Figure 6 : Fonctionnement des anti-CTLA-4 et des anti-PD-1/anti-PD-L1.



D'après Dougan M, Pietropaolo M. Time to dissect the autoimmune etiology of cancer antibody immunotherapy. J Clin Invest. 2020 Jan 2;130(1):51–61(11)

CTLA-4 et PD-1 ne sont que les premiers d'une longue liste de molécules identifiées au niveau de ces points de contrôle immunitaire, (LAG-3, TIM3, OX40...), dont le ciblage, en combinaison avec les précédents, ouvre de nombreuses possibilités de traitements adaptés au cancer de chaque patient (16).

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont donc prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers au stade métastatique avec une nette amélioration de la survie globale (17,21,22). Ils sont aujourd'hui utilisés pour le traitement de divers cancers mais les indications peuvent varier en fonction des pays (23). En Europe, les indications sont fixées par l'agence européenne des médicaments (AEM ou EMA, *European Medicines Agency*) tandis qu'aux Etats-Unis il s'agit de la FDA (*Food and Drug Administration*: administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs de checkpoint immunitaire selon la FDA et/ou AEM:

Inhibiteur de checkpoint immunitaire	Cible	Indications de la FDA et/ou AEM
Ipilimumab	CTLA-4	Mélanome, carcinome rénal, cancer colorectal MSI-H/dMMR*
Pembrolizumab	PD-1	Mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, lymphome de Hodgkin, carcinome rénal, carcinome urothélial, cancer MSI-H/dMMR*, cancer de l'estomac*, cancer du col de l'utérus*, carcinome hépato-cellulaire*, carcinome à cellules de Merkel*, lymphome B primitif du médiastin*, carcinome à petites cellules du poumon*, carcinome œsophagien*, carcinome endométrial*, carcinome colorectal*, carcinome épidermoïde cutané*.
Nivolumab	PD-1	Mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, carcinome rénal, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, carcinome urothélial, lymphome de Hodgkin, cancer colorectal MSI-H/dMMR*, carcinome hépato-cellulaire*, carcinome à petites cellules du poumon*, carcinome oesophagien*.
Cemiplimab	PD-1	Carcinome épidermoïde cutané.
Atezolizumab	PD-L1	Carcinome urothélial, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein*, carcinome à petites cellules du poumon*, mélanome*, carcinome hépato-cellulaire*.
Durvalumab	PD-L1	Cancer du poumon non à petites cellules, carcinome à petites cellules du poumon*, carcinome urothélial*.
Avelumab	PD-L1	Carcinome à cellules de Merkel, carcinome urothélial*, carcinome rénal*, carcinome vésical*.

* : indications retenues par la FDA uniquement

C. Effets indésirables des immunothérapies : IRAE

Les ICI sont à l'origine d'un nouveau type d'effets secondaires d'ordre immunologique (*immune related adverse events* : IRAE), différents de ceux rencontrés avec les chimiothérapies classiques. En effet, si les ICI ont pour rôle de rétablir la réponse immunitaire T anti-tumorale effectrice, médiée

principalement par les lymphocytes T CD8, cette levée d'inhibition lymphocytaire n'a pas lieu uniquement au sein de la tumeur. Cette réponse immunitaire déshinibée, induite par les ICI, peut effectivement survenir dans les tissus normaux et engendrer des manifestations auto-immunes systémiques ou immunotoxicités, dans les tissus normaux, selon différents mécanismes (2,24,25). Le spectre clinique de ces IRAE est large, pouvant potentiellement toucher n'importe quel organe. Le tractus gastro intestinal est l'un des sites les plus touchés et souvent associé à des IRAE sévères, parfois même léthaux (26,27). La présentation clinique est variable, pouvant aller d'une diarrhée limitée à des perforations digestives, notamment sous combinaison d'ICI (26,28,29).

1. Mécanismes physiopathologiques des IRAE :

Bien que les mécanismes précis d'apparition des IRAE ne soient pas entièrement connus, ils semblent liés au rôle des points de contrôle immunitaire dans le maintien de l'homéostasie immunitaire (**Figure 7 : Mécanismes des IRAE**) (30). Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées :

- **Effet on-target :**

Tout d'abord, il pourrait s'agir d'effets collatéraux liés à une réponse cellulaire effectrice T déshinibée (31). En effet, les ICI provoquent la prolifération et l'activation de LT effecteurs entraînant l'amplification d'une réponse immunitaire spécifique contre des antigènes de tumeur. Mais certaines études supposent que ces antigènes sont également présents dans les tissus sains. Ces antigènes communs (entre la tumeur et les organes touchés) seraient la cible des LT, à l'origine d'une réponse antitumorale au niveau de la tumeur mais d'un effet cytotoxique dans les tissus sains : c'est l'effet dit « on-target » (2). Dans une étude post mortem de deux patients atteints de mélanomes métastatiques ayant développé une myocardite et une myosite après traitement par ipilimumab et nivolumab, un infiltrat inflammatoire majeur, constitué de LT et de macrophages a été retrouvé au niveau du tissu myocardique, du muscle squelettique et de la tumeur. Des travaux de séquençage du TCR ont montré des niveaux de similitude élevés entre les LT du muscle cardiaque, ceux du muscle squelettique et ceux au sein des lésions tumorales (32).

- **Effets off-target :**

D'autres études suggèrent que les mécanismes de toxicité autoimmune sont complètement indépendants des antigènes tumoraux, effets dits : « off-target ».

Des cytokines pourraient être impliquées dans la physiopathologie des IRAE digestifs. Comme précédemment décrit, les ICI entraînent une réactivation lymphocytaire au profit de la réponse Th1 anti-tumorale. L'activation lymphocytaire Th1 est associée à la libération de cytokines pro-

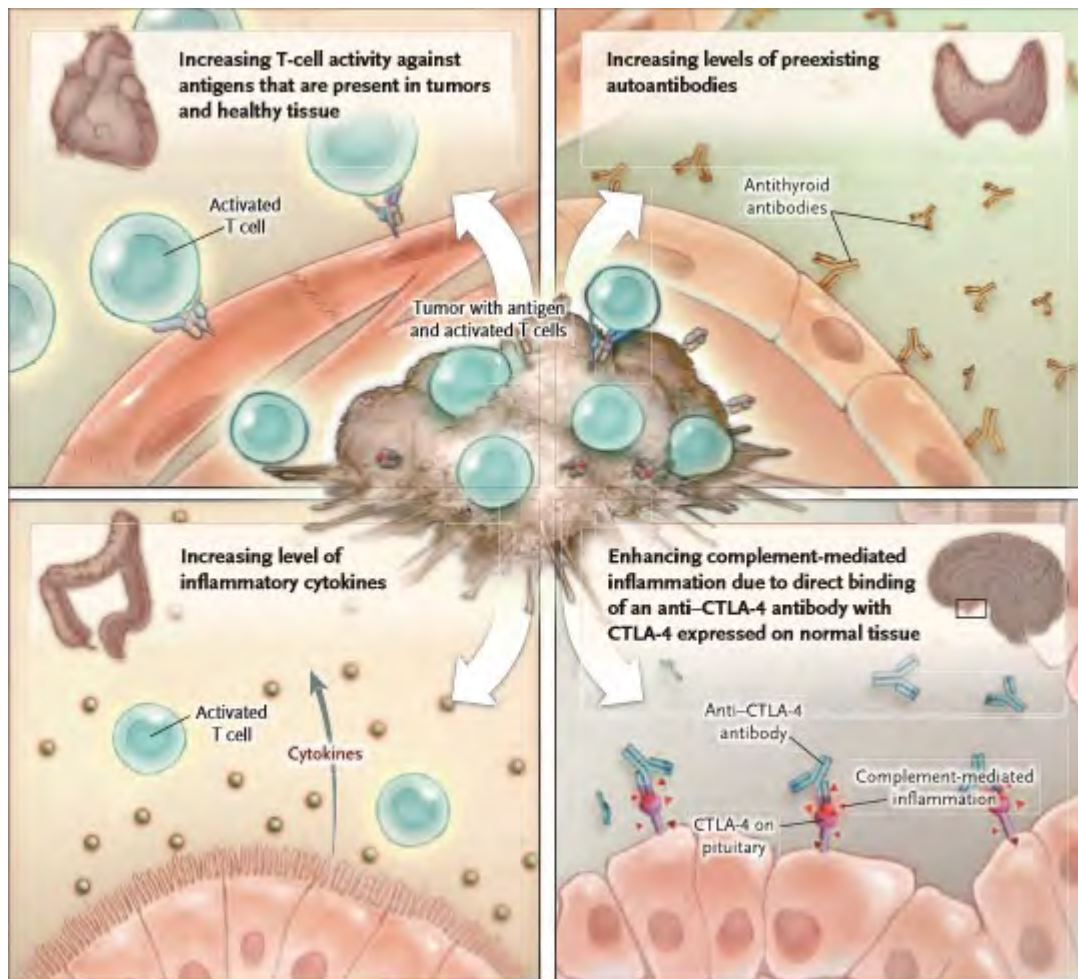
inflammatoires (IFN γ et TNF α) qui accentuent l'activation des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques responsables de lésions dans les tissus sains (2). Par ailleurs, les IRAE sont souvent associés à des niveaux élevés de cytokines induites par l'IFN γ comme CXCL9 et CXCL10 qui sont chemotactiques pour les LT (33). De plus, des niveaux élevés d'interleukine-17 (IL-17) et d'IFN γ ont été mis en évidence par RT-PCR réalisée sur des biopsies coliques de patients atteints de colites secondaires à l'ipilimumab (34).

Par ailleurs, il se peut qu'en plus d'agir sur l'immunité à médiation cellulaire, les traitements par anti-PD-1/anti-PD-L1 modulent l'immunité humorale, accentuant la concentration d'auto-anticorps. En effet, la survenue de troubles de la thyroïde a été décrite chez des patients recevant un traitement par anti-PD-1 pour lesquels des anticorps antithyroïdiens étaient présents au départ ou détectables seulement après le début du traitement (35).

Enfin, dans un model murin d'hypophysite associée à l'ipilimumab, un infiltrat lymphocytaire et une activation du complément ont été mis en évidence exclusivement au niveau de la glande hypophysaire après traitement. Aucun anticorps n'a été retrouvé au sein de l'hypophyse des souris avant traitement ni au niveau des contrôles. L'expression de l'ARNm codant pour CTLA-4 a été détectée au niveau de la glande pituitaire, et aussi mais à des niveaux plus bas dans la glande thyroïde. Cela peut suggérer une expression pré-existante d'antigènes spécifiques dans certains organes qui pourrait être la cause des toxicités induites par les ICI's sans lien avec l'activité anti-tumorale (31,36).

Figure 7 : Mécanismes des IRAE :

Certains mécanismes pourraient découler : d'une activité T ciblant des antigènes communs présents au niveau de la tumeur et dans les tissus sains, d'une augmentation de l'immunité humorale préexistante, d'une augmentation de cytokines inflammatoires ou encore d'une augmentation de l'inflammation médiée par le complément due à la liaison directe d'un anticorps anti-CTLA-4 sur un tissu normal exprimant l'antigène CTLA-4, comme l'hypophyse.



D'après Postow MA, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158–68(30)

- **Epitope spreading :**

Les ICI favorisent une hyperactivation lymphocytaire, et donc une lyse cellulaire accrue non seulement au niveau de la tumeur, mais s'étendant aux tissus sains entraînant une libération d'antigènes de tumeur mais aussi d'auto-antigènes, captés par les CPA. Ce phénomène d'« épitope spreading » peut générer des lymphocytes T auto-réactifs et l'emballement d'une réponse auto-immune dans les tissus sains (2).

- **Influence du microbiome :**

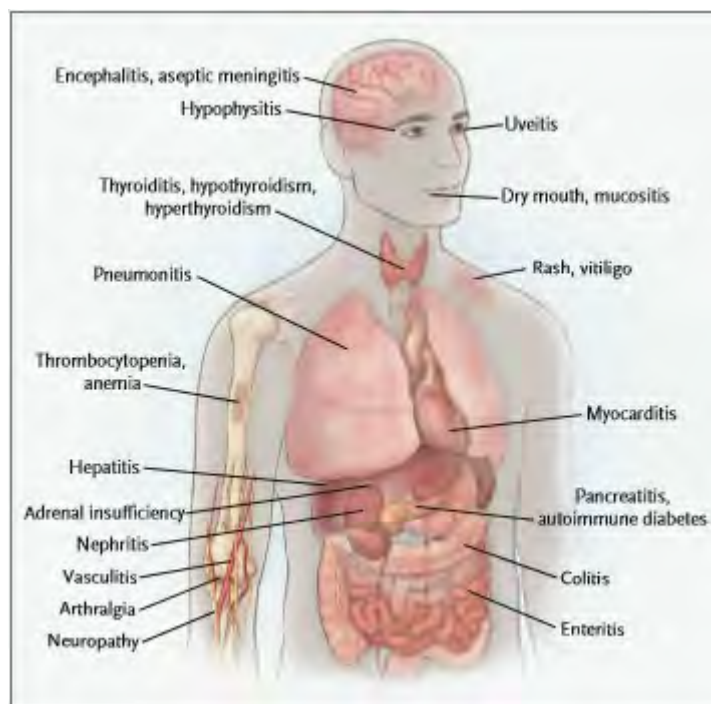
D'autres travaux basés sur l'étude du microbiome suggèrent l'influence du microbiome dans l'efficacité des ICI et dans la survenue des IRAE. En effet, des différences significatives en termes de diversité microbienne et composition du microbiome ont été notées entre les patients répondeurs et non répondeurs traités par ICI pour un mélanome. Plusieurs études suggèrent que certaines espèces microbiennes seraient plus fréquentes chez les répondeurs que chez les non répondeurs (37,38). Chaput and al ont réalisé une étude portant sur 26 cas de mélanomes métastatiques traités par Ipilimumab, suggérant que des patients avec un microbiote intestinal colonisé par des Firmicutes comme *Faecalibacterium prausnitzii* avaient une survie sans récurrence, survie globale, mais aussi des taux de colites secondaires aux ICI's plus élevés que ceux sans enrichissement en Firmicutes. Au contraire, la famille Bacteroidetes était beaucoup plus représentée chez les patients peu répondeurs au traitement anti-tumoral et indemnes de colite (39). Dubin and al ont aussi trouvé une surreprésentation des Bacteroidetes phylum chez les patients indemnes de colite sous ipilimumab (40). Dans la série de Chaput et al, les patients appartenant au groupe *Faecalibacterium* avaient un nombre de LT CD4+ ICOS+ augmentés (39). Une autre étude a montré une modulation du compartiment CD4 effecteur sous anti-CTLA-4, avec une expansion des LT CD4+ ICOS+ Th1-like (41). Les toxicités digestives pourraient être en partie liées à un phénomène de cross-réactivité dû à la présence d'épitopes communs entre les antigènes tumoraux et les antigènes du microbiote intestinal (effet on-target) (2).

2. Cibles des IRAE

Les IRAE sont classés, pour chaque organe, en 5 grades de sévérité cliniques, selon les critères établis par le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (grade 1 : réactions légères ; grade 2 : réactions modérées, grade 3 : réactions sévères, grade 4 : réactions avec risque léthal ; grade 5 : décès) afin d'en guider la prise en charge (42). Ces critères sont régulièrement actualisés, et actuellement la version 5 de la CTCAE est utilisée.

Les atteintes les plus fréquentes concernent la peau, le tractus digestif, le système endocrinien, et le foie mais une multitude d'organes peuvent être le siège d'IRAE (**Figure 8**: Organes pouvant être la cible d'IRAE (30)) (30,43).

Figure 8 : Organes pouvant être la cible d'IRAE.



D'après Postow MA, et al. *Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade*. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158–68.(30)

Parmi les IRAE sévères (grade 3 ou plus), l'atteinte gastrointestinale est fréquente (25), pouvant représenter jusqu'à 50% des IRAE sévères (24).

L'incidence des IRAE varie selon l'ICI utilisé. Les IRAE surviennent plus fréquemment sous anti-CTLA-4 (72 % des patients) que sous anti-PD-1/PD-L1 (15 à 50 % des patients). Ils sont également plus sévères avec les anticorps anti-CTLA-4 qu'avec les anticorps anti-PD-1/PD-L1. Ces effets indésirables sont majorés en incidence et sévérité lors des thérapies combinant un anti-CTLA-4 et un anti-PD-1 (44%) par rapport aux monothérapies anti-CTLA-4 (23-33%) ou anti-PD-1 ($\leq 17\%$) (27).

Par ailleurs, l'hypothyroïdie et les pneumopathies sont plus fréquentes sous anti-PD-1 tandis que les rashes, le prurit, les colites et les hypophysites sont plus fréquents sous anti-CTLA-4. Les colites et l'hypothyroïdie sont plus souvent observés sous combinaison que sous anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 en monothérapie (44).

Les IRAE apparaissent généralement durant les semaines ou mois suivants le début du traitement mais le délai de survenue peut être tardif, y compris plusieurs mois après cessation complète du traitement notamment pour les anti-PD-1/PD-L1 (30). Une cinétique d'apparition de ces IRAE a été décrite selon les organes cibles pour les anti-CTLA-4 : les atteintes cutanées surviennent généralement après 2 à 3 semaines de traitement, les atteintes digestives et hépatiques après 6-7 semaines de traitement, tandis

que les atteintes endocriniennes surviennent plus tardivement plutôt après 10 semaines et les hépatites après 13 semaines de traitement (42).

D. Focus sur les IRAE digestifs

1. Aspects cliniques des IRAE digestifs :

Plusieurs revues de la littérature ont analysé la fréquence et la symptomatologie des IRAE digestifs (27,44-47).

Les symptômes les plus souvent rapportés sont la diarrhée et les douleurs abdominales témoignant d'une colite mais les patients peuvent également souffrir de nausées, vomissements, rectorragies, fièvre...(46). La plupart des essais cliniques distinguent la diarrhée de la colite, même si en pratique, elles se chevauchent dans la plupart des cas. L'évaluation de la diarrhée est basée sur l'augmentation du nombre de selles par jour ou de la production de stomie. La colite est diagnostiquée à partir de symptômes cliniques (douleurs abdominales, glaires ou sang dans les selles) ou des lésions observées à l'imagerie (endoscopie, scanner) (45).

Les diarrhées et/ou colites sont, d'une part plus fréquentes et plus sévères sous anti-CTLA-4 que sous anti-PD-1/PD-L1, et d'autre part surviennent plus précocément sous anti-CTLA-4 que sous anti-PD-1/PD-L1. Par ailleurs, les combinaisons de traitement (anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1) entraînent plus d'IRAE de type diarrhées et/ou colite que les monothérapies (**Tableau 2**: Résumé des incidences des diarrhées et colites sous ICI et délai de survenue.)

Dans une revue de la littérature, Wang et al, se sont concentrés sur les effets toxiques mortels de tous les ICI en utilisant la base de données Vigilyze, qui a fait état de 613 événements mortels entre 2009 et janvier 2018. Parmi eux, 193 décès étaient secondaires aux anti-CTLA-4, et le plus souvent dûs à une colite (70%). En revanche, les pneumopathies et les hépatites étaient les premières causes de décès sous anti-PD-1/PD-L1. La première cause de décès sous combinaison anti-PD-1/CTLA-4 était la colite (37%). Enfin, bien que le côlon était le site le plus souvent touché, les atteintes du tractus digestif haut ont aussi été rapportées (47).

Tableau 2 : Résumé des incidences des diarrhées et colites sous ICI et délai de survenue.

Auteurs	Délai de survenue	Diarrhée	Colite
<i>Chan et al</i> (44)	Médiane de survenue des IRAE digestifs (quelque soit l'ICI) : 7.1 semaines (4-11)		Incidence sous Anti-CTLA-4 : -tous grades : 8% (6-10) -grade ≥ 3 : 5% (4-6) Incidence sous anti-PD-1 ou PD-L1 : -tous grades : 1% (1-2) -grade ≥ 3 : 1% (0-1) Incidence sous combinaison : -tous grades : 16% (10-25) -grade ≥ 3 : 11% (6-19)
<i>Nishida et al</i> (45)	-Moyenne du délai de survenue des diarrhées (quelque soit l'ICI): 3 cures -Moyenne du délai de survenue de diarrhées/colites sous Anti-CTLA-4 : 6 à 7 semaines après initiation du traitement -Médiane de survenue de diarrhées/colites sous anti PD-1 : 25.4 semaines (IC : 0.6-120) -Médiane de survenue de diarrhées/colites sous combinaison : 7.2 semaines (IC : 0.7-51)	Incidence sous Anti-CTLA-4 : -grade ≥ 3 : 7.9% (IC95% : 5.5-11.4) Incidence sous anti-PD-1 : -grade ≥ 3 : 1.3% (1-1.7%) Incidence sous anti- PD-L1 : -grade ≥ 3 : 0.3% (0.1-1.1) Incidence sous combinaison : -grade ≥ 3 : 9.2% (6.8-12.3)	Incidence sous Anti-CTLA-4 : -tous grades : 9.1% (IC95% : 6.6-12.5) -grade ≥ 3 : 6.8% (IC95% : 5.3-8.6) Incidence sous anti-PD-1 : -tous grades : 1.4% (1.1-1.8%) -grade ≥ 3 : 0.9% (0.7-1.3%) Incidence sous anti- PD-L1 : -tous grades : 1% (0.4-2.2) -grade ≥ 3 : 0.6% (0.2-1.6%) Incidence sous combinaison : -tous grades : 13.6% (7.7-22.9) -grade ≥ 3 : 9.4% (4.8-117.4)
<i>Collins et al</i> (46)	-Médiane de survenue d'une colite sous ipilimumab : 5 semaines (IC : 1-30) -Délai moyen de survenue des IRAE digestifs sous anti-PD-1 : 2 à 4 mois	Incidence sous Anti-CTLA-4 : -tous grades : 35 à 40% Incidence sous anti-PD-1 : -tous grades : 11 à 17% Incidence sous combinaison : -tous grades : 32%	Incidence sous Anti-CTLA-4 : -tous grades : 8.4 à 11.3% Incidence sous anti-PD-1 : -tous grades : 0.3 à 3.4% Incidence sous combinaison : -tous grades : 14%
<i>Menon et al</i> (27)		Incidence sous Anti-CTLA-4 : -tous grades : 35% Incidence sous anti-PD-1 : -tous grades : 20% Incidence sous combinaison : -tous grades : 44%	Incidence sous Anti-CTLA-4 : -tous grades : 4 à 5% -grade ≥ 3 : 9.1% Incidence sous anti-PD-1 ou PD-L1 : -tous grades : 1 à 4% -grade ≥ 3 : 1.3% Incidence sous combinaison : -grade ≥ 3 : 13.6%

Afin d'établir un diagnostic d'IRAE digestif sous immunothérapie, tous les patients doivent être examinés et leurs IRAE, en particuliers les diarrhées et/ou douleurs abdominales pouvant témoigner

d'une colite, doivent être classés en fonction de leur gravité selon la version 5 de la CTCAE (**Tableau 3 : Définition des IRAE « diarrhée » et « colite » selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5 (48).**

Tableau 3: Définition des IRAE « diarrhée » et « colite » selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.

	Définition	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhée	Trouble caractérisé par une augmentation de la fréquence des selles et/ou des selles molles ou liquides	Augmentation du nombre de selles restant < 4 par jour par rapport au niveau de référence ; légère augmentation du rendement de stomie	Augmentation du nombre de selles de 4 à 6 par jour par rapport au niveau de référence ; augmentation modérée du rendement de stomie ; limitation des activités de la vie quotidienne instrumentale	Augmentation du nombre de selles ≥7 par jour par rapport au niveau de référence ; augmentation marquée du rendement de stomie ; limitation dans la réalisation des soins personnels de la vie quotidienne	Conséquences engageant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge urgente	Décès
Colite	Trouble caractérisé par une inflammation du côlon	Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; intervention non indiquée	Douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles	Douleurs abdominales sévères ; signes péritonéaux	Conséquences engageant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge urgente	Décès

Il faut également éliminer d'autres diagnostics différentiels (comme une infection, une localisation de la maladie néoplasique, une toxicité digestive secondaire à de la radiothérapie,...). Pour cela, certains examens paracliniques peuvent être utiles comme une analyse des selles à la recherche d'une infection bactérienne (coproculture), de toxine de *Clostridium difficile*, voire d'une infection parasitaire (examen parasitologique des selles) ou d'une cause virale (PCR Cytomégalo virus (CMV)) (26). Un bilan endoscopique est également très utile et sera détaillé dans le chapitre suivant. Un scanner abdominal est indiqué chez les patients atteints d'une colite sévère pour diagnostiquer les perforations, mégacolon ou encore les abcès. Cet examen est également utile pour éliminer les diagnostics différentiels, comme une progression tumorale ou une diverticulite (46). Les aspects scannographiques des colites sous anti-CTLA-4 sont variables (épaississement de la paroi intestinale, distension du côlon, engorgement des vaisseaux mésentériques...) avec des atteintes coliques ou iléales pouvant être extensives ou segmentaires.

Enfin, certains facteurs de risques favorisant la survenue d'IRAE digestifs ont été identifiés ; il s'agit en particulier de la dose d'anti-CTLA-4 administrée, de l'utilisation concomitante d'AINS sous anti-CTLA-4, de certaines signatures moléculaires (signature génique de 16 gènes dans le sang distinguant les patients développant des diarrhées sévères sous anti-CTLA-4), ou de la composition du microbiote fécal (38–40,49,50). Les patients avec un antécédent de maladie inflammatoire ou de maladie auto-immune sont généralement exclus des essais cliniques, du fait d'un risque présumé d'aggravation de la maladie sous jacente même si peu de données sont disponibles concernant les patients avec une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (RCH) pré-existante (30).

2. Aspects endoscopiques

Un examen endoscopique est indiqué chez les patients atteints de diarrhées de grade 2 persistante ou de grade 3 et 4, afin d'apporter des arguments en faveur du diagnostic mais surtout d'évaluer la gravité des lésions (26,28,51,52).

La coloscopie ou la rectosigmoïdoscopie (RSS) montrent le plus souvent des aspects inflammatoires non spécifiques de la muqueuse (perte de la trame vasculaire, érythème, muqueuse friable, érosions, ulcérations, saignement endo-luminal....)(**Figure 9**: Aspect à la coloscopie d'une colite sous ipilimumab) (42,53,54). Ces lésions peuvent être de distribution diffuse ou segmentaire, continue ou discontinue. L'aspect de la muqueuse peut être normal, n'éliminant pas le diagnostic. Il faut en particulier évoquer une iléite (55), entérite sans colite associée (56), une colite microscopique (nécessité de biopsies) et veiller à éliminer une cause infectieuse.

Chez les patients ayant une colite sous anti-CTLA-4, au moins les deux tiers d'entre eux ont une colite extensive, définie par la présence de lésions endoscopiques au dessus de l'angle colique gauche mais des atteintes segmentaires sont possibles. Une inflammation continue a été rapportée chez 45 % à 79 % des patients (46).

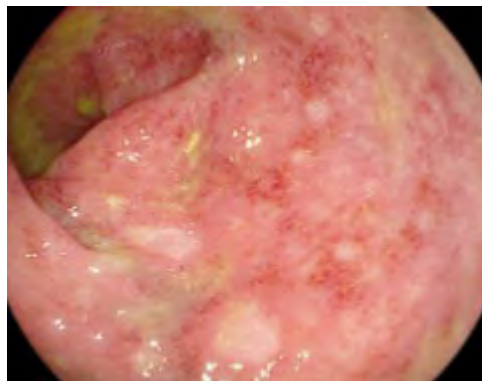
40% des patients atteints de diarrhée sous anti-PD-1 en monothérapie ont une endoscopie normale. Pourtant, les biopsies réalisées chez la plupart de ces patients montrent des remaniements inflammatoires. Quand elles sont présentes, les lésions endoscopiques observées sont semblables à celles observées sous anti-CTLA-4 (érythème, des saignements luminaux, des érosions ou des ulcérations) , avec une distribution discontinue rapportée dans 75 % des cas (46).

Le plus souvent, les aspects endoscopiques ne sont pas corrélés à la sévérité des symptômes cliniques à l'exception de la présence d'ulcérations ou d'une pan-colite associées à une colite grave (29,57,58). Par ailleurs, bien que la plupart des lésions soient accessibles par rectosigmoïdoscopie, certains patients (environ 8 %) présentent des lésions isolées du colon ascendant visibles uniquement en coloscopie. La rectosigmoïdoscopie peut alors sous estimer la sévérité des lésions (58).

Parmi les patients bénéficiant d'un bilan endoscopique complet pour IRAE digestifs sous anti-CTLA-4 ou anti-PD1, jusqu'à 2/3 d'entre eux ont une endoscopie digestive haute anormale avec des aspects souvent non spécifiques tels qu'un érythème ou des ulcérations gastriques,...(46,59). Des aspects inflammatoires parfois sévères du tractus digestif haut ont été décrits chez plusieurs patients y compris chez ceux traités par anti-PD1 (59). Marthey and al ont décrit 5 iléites endoscopiques, sur les 25 iléocoloscopies réalisées, mais aussi 9 gastrites, 2 duodénites érosives et une ulcération œsophagienne parmi les 22 fibroscopies oesogastroduodénales réalisées chez les patients traités par anti-CTLA-4 (49).

Figure 9: Aspect endoscopique d'une colite sous ipilimumab :

Sigmoïde présentant une perte de la trame vasculaire normale, un aspect érythémateux diffus et des ulcérations.



D'après Som A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. World J Clin Cases. 2019 Feb 26;7(4):405–18.(54)

3. Aspects histologiques

Les aspects histologiques des atteintes du tractus gastro-intestinal sous ICI sont variés mais peu spécifiques. Il existe une assez bonne corrélation entre les signes histologiques d'inflammation et les aspects endoscopiques (notamment lors de l'utilisation de scores endoscopiques tel que le Mayo score ou en présence d'ulcération) (29,58) . Les lésions peuvent toucher tous les niveaux du tube digestif et l'atteinte est le plus souvent multifocale : 83 % des patients présentent plus d'un site biopsique lésionnels et 32 % des patients présentent au moins trois sites biopsiques lésionnels dans une série de 39 entérocolites sous anti-CTLA-4 rapportée par Beck et al (60).

a) Lésions du tractus digestif bas

Plusieurs revues ont décrit les aspects morphologiques des colites induites par les ICI (anti-CTLA-4 , anti PD-1 ou anti-PD-L1, ou combinaison des deux) (38,42,45,53,58,61,62). D'un point de vue

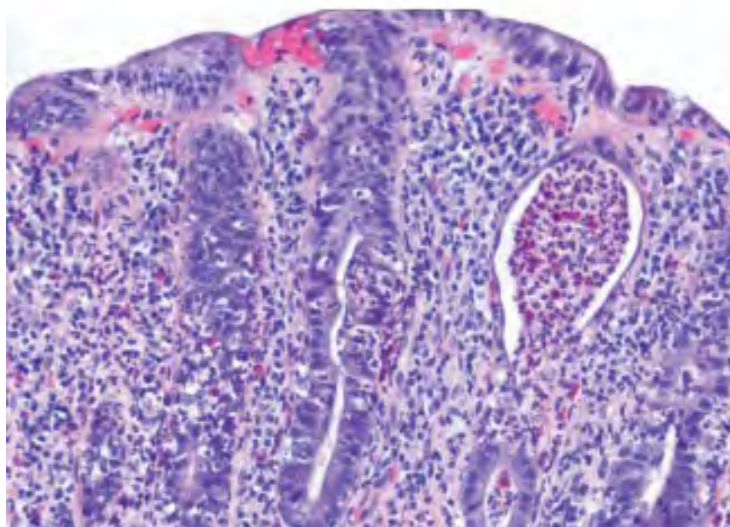
histologique, quel que soit le type d'immunothérapie, la principale modification décrite est une augmentation de la cellularité de la lamina propria, par un infiltrat inflammatoire (45,58). Les aspects morphologiques sont volontiers regroupés en catégories lésionnelles détaillées ci-dessous :

- **Colite aigüe (Figure 10):**

La colite aigüe est la catégorie lésionnelle le plus souvent rencontrée au niveau du tractus digestifs bas, que ce soit sous anti-CTLA-4 ou sous anti-PD-1/PD-L1 (59,61,63–66).

Dans la colite aigüe, un infiltrat inflammatoire d'intensité variable est retrouvé au sein de la lamina propria, parfois transmuqueux. La présence de polynucléaires neutrophiles signe le caractère aigu de la colite (ou l'activité d'une colite chronique à l'exclusion des colites microscopiques, cf plus loin) (66). Les polynucléaires peuvent être en exocytose au sein de l'épithélium, formant alors des lésions de cryptite voire des abcès cryptiques, et s'accompagner d'une destruction de l'épithélium cryptique qui devient atrophique (images de crypte en « souffrance » ou « drop out ») (42,60,61,63,64,67,68). Une majoration de l'apoptose au sein de l'épithélium cryptique ou une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux sont également souvent décrits dans les colites aigües (59,61,64,69). Des ulcérations peuvent être observées (63). En revanche les signes de chronicité (anomalies architecturales, métaplasie à cellules de Paneth, lymphocytose et plasmocytose basale) sont absents dans cette catégorie lésionnelle.

Figure 10 : Colite aigüe : infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles de la lamina propria, avec cryptite, abcès cryptique et atrophie cryptique (drop out).



D'après : Patil PA, Zhang X. Pathologic Manifestations of Gastrointestinal and Hepatobiliary Injury in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr 27;arpa.2020-0070-RA. (66)

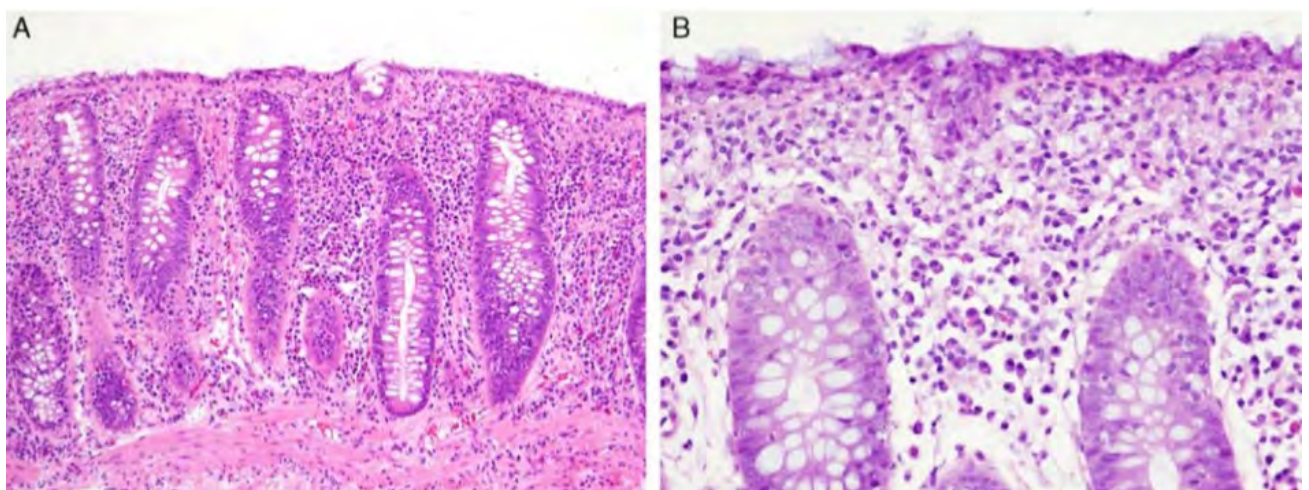
- **Colite microscopique (Figure 11 et 12) :**

Des cas de colite microscopique ont été décrits quelque soit le type d'ICI, représentant au maximum 1/3 des lésions observées dans les séries (59,69). Ces colites surviennent plus fréquemment sous anti-PD-1/PD-L1 (59,64,70–74) que sous anti-CTLA-4 (49,75–77) . Les colites lymphocytaires sont plus fréquemment décrites que les colites collagènes (73).

La colite lymphocytaire sous ICI (**Figure 11**) se caractérise par une augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques intra-épithéliaux dans l'épithélium de surface (>10/100 entérocytes (64) ou 30/100 entérocytes (59) selon les séries) et une majoration de l'infiltrat inflammatoire superficiel mononucléé de la lamina propria, pouvant être associé ou non à des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles comme dans la colite lymphocytaire conventionnelle. Des modifications ou lésions épithéliales sont souvent observées telles que des décollements épithéliaux, un aspect dédifférencié ou cuboïdal de l'épithélium (64). Une diminution de la mucosecrétion ou des images d'apoptose sont possibles (64). Rarement, des signes de chronicité sont décrits (métaplasie à cellules de Paneth et/ou lymphoplasmocytose basale) (73).

Figure 11 : Colite lymphocytaire sous anti-PD-1 :

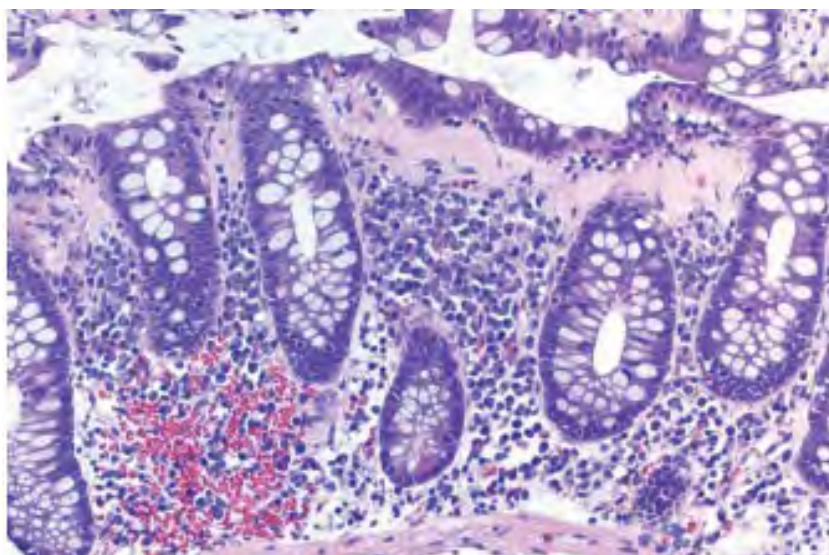
A. Muqueuse colique d'architecture préservée, avec infiltrat inflammatoire de la partie superficielle de la lamina propria et augmentation des lymphocytes intraépithéliaux. B. Augmentation des lymphocytes intraépithéliaux, avec lésion de l'épithélium de surface.



D'après Chen JH, and al. Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies: Am J Surg Pathol. 2017 May;41(5):643–54.(64)

De rares cas de colite collagène (**Figure 12**) ont également été décrits, le plus souvent sous forme d'observations ou sous forme d'un à deux cas dans les séries les plus importantes (59,64,69–71,73,74,78). Elle se caractérise, comme dans la colite collagène « conventionnelle » par un épaissement de la lame basale, une augmentation de la lymphocytose épithéliale (restant moindre que celle observée dans la colite lymphocytaire), une augmentation de la cellularité du chorion superficiel (majoritairement des lymphocytes et plasmocytes, pouvant être associés à des polynucléaires neutrophiles avec quelques signes de cryptite), et quelques anomalies focales de l'épithélium de surface (décollement, vacuolisation, déplétion en mucus...) (59,64,69,73). Choi et al rapportent la présence de signes d'inflammation chronique (incluant métaplasie à cellules de Paneth et/ou lymphoplasmocytose basale) dans une des deux colites collagènes sous ICI de leur série (73).

Figure 12 : Colite collagène : épaissement de la membrane basale sous épithéliale qui est irrégulière, avec signes d'inflammation muqueuse et altérations épithéliales en surface.



D'après : Patil PA, Zhang X. Pathologic Manifestations of Gastrointestinal and Hepatobiliary Injury in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr 27;arpa.2020-0070-RA. (66)

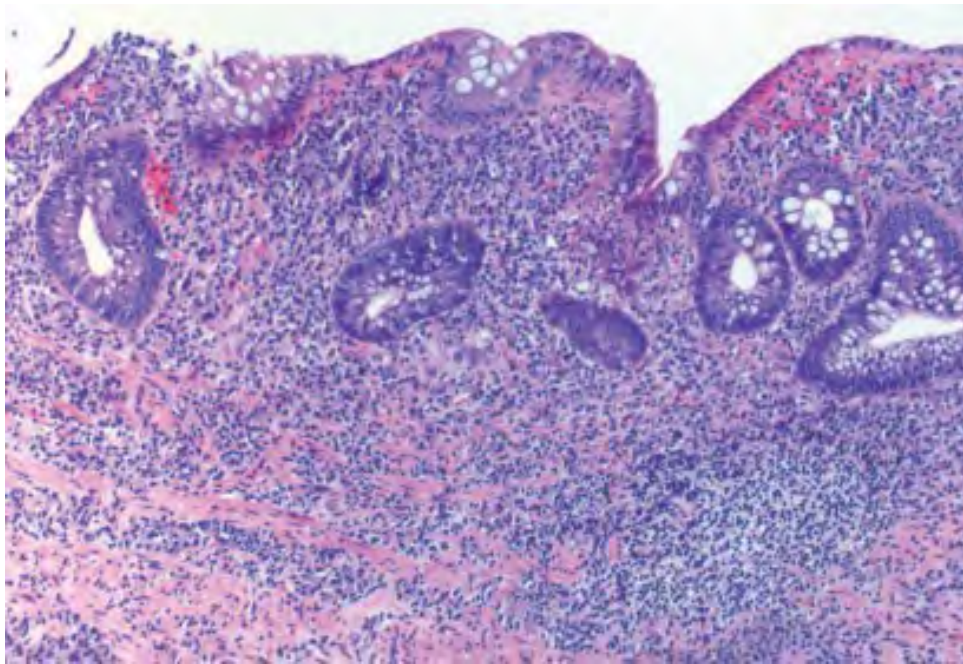
- **Colite chronique avec ou sans signe d'activité (Figure 13):**

Dans une étude rétrospective récente de 53 colites sous ICI, 60% des patients avaient des signes d'inflammation chronique (définis dans cette série par une lymphocytose basale, et/ou des distorsions architecturales, et/ou une métaplasie à cellules de Paneth) (57). En effet les signes de chronicité généralement retenus pour parler d'une colite chronique sont des modifications architecturales (cryptes tortueuses, bifides, branchées, atrophiques) (49,58,65,67) et/ou une métaplasie à cellules de Paneth (53). Parfois une plasmocytose basale est observée, ainsi qu'une lymphocytose pouvant

atteindre jusqu'à la sous muqueuse (58). Ces colites chroniques s'accompagnent souvent d'un infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles signant l'activité. Ces aspects de colite chronique active sont parfois proches de ceux observés dans les MICI.

Les signes de chronicité sont notamment observés lors des récives mais ils peuvent également être présents dès le diagnostic (64,79).

Figure 13 : Colite chronique active : distorsions architecturales cryptiques accompagnées d'un infiltrat inflammatoire chronique de la lamina propria, d'une plasmocytose basale, de cyptite et d'abcès cryptiques.

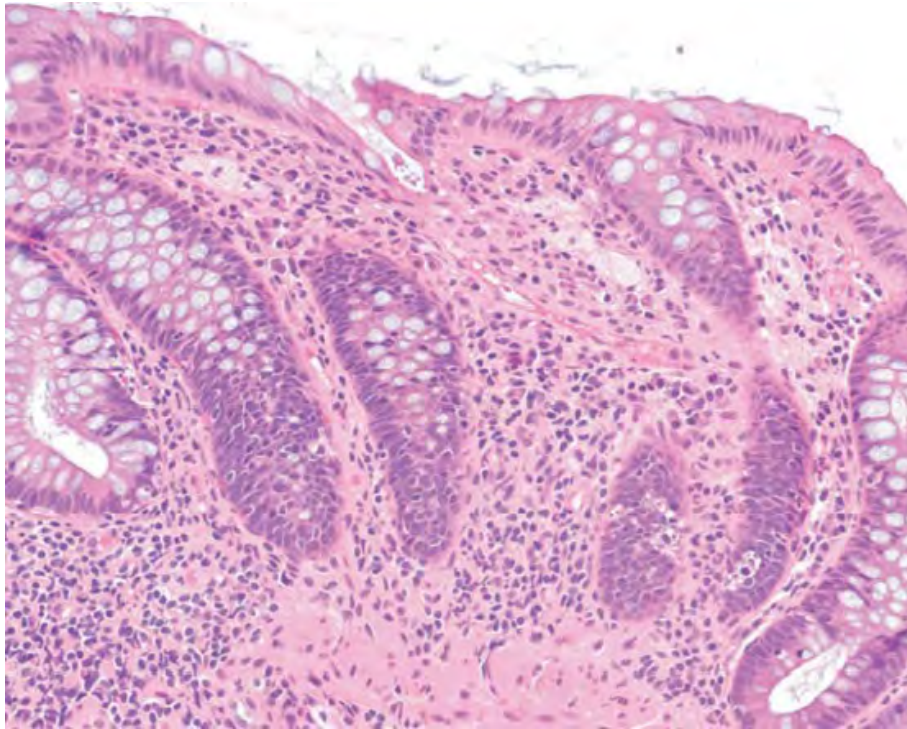


D'après : Patil PA, Zhang X. Pathologic Manifestations of Gastrointestinal and Hepatobiliary Injury in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr 27;arpa.2020-0070-RA. (66)

- **Colite apoptotique (Figure 14):**

Lorsque l'augmentation des figures d'apoptose épithéliale dans la crypte représente l'unique lésion histologique, il s'agit d'une colite apoptotique (66,69). De tels cas sont rarement décrits, représentant au maximum 6% des lésions observées (69). Dans cette catégorie lésionnelle, les signes d'inflammation aigüe ou chronique sont absents, donnant un aspect proche de celui définissant la maladie du greffon contre l'hôte au stade aigü. Très peu d'auteurs proposent un cut-off à partir duquel on peut parler d'augmentation des figures d'apoptose épithéliale, allant de 3 corps apoptotiques pour 10 cryptes (64) à 5 cellules apoptotiques pour dix champs au fort grossissement (69).

Figure 14 : Colite apoptotique : majoration isolée de l'apoptose au sein des cryptes.

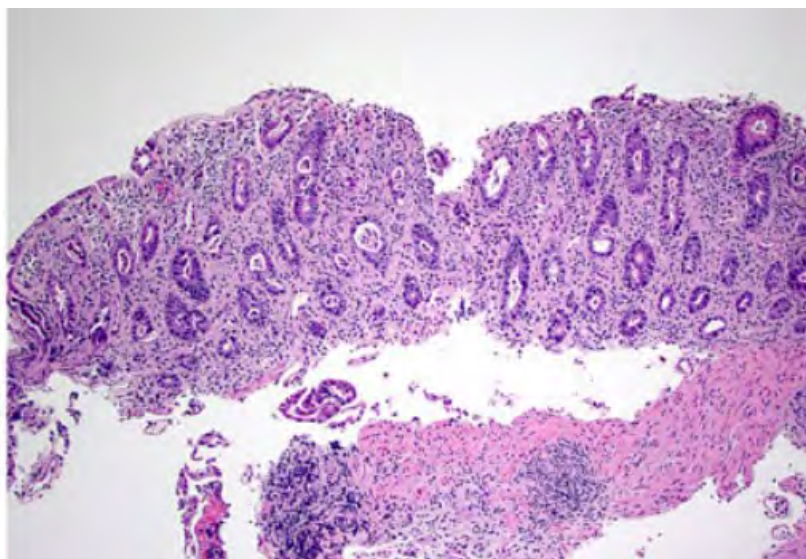


Zhang ML, Neyaz A, Patil D, Chen J, Dougan M, Deshpande V. Immune-related adverse events in the gastrointestinal tract: diagnostic utility of upper gastrointestinal biopsies. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):233–43.(69)

- **Colite ischémique (Figure 15) :**

Seuls trois cas de colite ischémique ont été décrits dans la littérature par Gonzalez et al (68).

Figure 15 : Colite ischémique : cryptes atrophiques et en partie déshabitées.



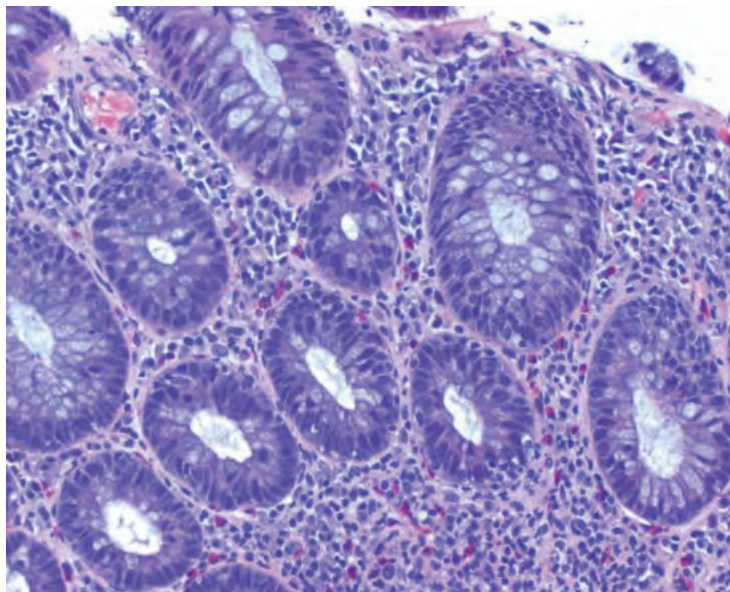
D'après Gonzalez RS, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology*. 2017 Mar;70(4):558–67.(68)

- **Autres aspects (Figure 16 et 17) :**

Quel que soit le type d'ICI, les biopsies peuvent également mettre en évidence une muqueuse complètement normale ou comportant des modifications inflammatoires non spécifiques sans signe d'activité ni de chronicité (**Figure 16**). Ces aspects inflammatoires non spécifiques peuvent correspondre à un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire de la lamina propria associés à des modifications de l'épithélium de surface (diminution de la mucosécrétion, aspect cuboïdal...), ou encore une légère augmentation des lymphocytes épithéliaux ou des figures d'apoptose épithéliale mais restant trop discrète pour parler de colite lymphocytaire ou apoptotique (66). Par ailleurs, il est possible d'observer des granulomes (**Figure 17**) (49,60,68).

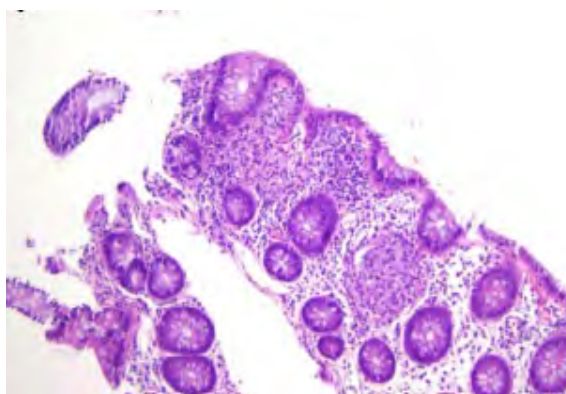
Figure 16 : Modifications inflammatoires non spécifiques :

Discrète majoration lymphocytaire et plasmocytaire de la lamina propria, discrète augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, modifications de l'épithélium de surface, et diminution de la mucosécrétion



D'après : Patil PA, Zhang X. Pathologic Manifestations of Gastrointestinal and Hepatobiliary Injury in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr 27;arpa.2020-0070-RA. (66)

Figure 17 : Colite sous anti PD1 avec granulome au contact d'une crypte rompue.



D'après Gonzalez RS, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of immunomodulatory gastroenterocolitis'. Histopathology. 2017 Mar;70(4):558–67.(68)

Pour finir, **l'iléon** est rarement la cible d'IRAE digestifs (68,69). Dans leur série, Gonzales et al décrivent une diminution de taille des villosités, un infiltrat inflammatoire de la lamina propria (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles), des figures apoptotiques intra-épithéliales, de la villite neutrophilique, voire des abcès cryptiques et des érosions/ulcérations (68). Ces lésions sont semblables à celles décrites au niveau du duodénum (chapitre suivant).

Les **caractéristiques phénotypiques de l'infiltrat inflammatoire** accompagnant les colites sous immunothérapie ont été décrites de manière parcellaire et parfois contradictoire, et sans corrélations avec les différentes catégories lésionnelles. Plusieurs travaux ont montré que l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire T était différent selon le type d'ICI avec une majorité de lymphocytes T CD4+ dans le chorion des colites induites par anti-CTLA-4, tandis que les colites induites par anti-PD1 comportent une majorité de lymphocytes T CD8 + dans le chorion et l'épithélium (34,78,80). Certains auteurs ont observé une augmentation des lymphocytes T Foxp3+ dans la muqueuse des colites sous ipilimumab par rapport aux muqueuses coliques de sujets sains (81). Tandis que d'autres ne retrouvent pas cette caractéristique (65). Par ailleurs, parmi les lymphocytes T CD4+ ICOS+, les colites développées sous anti-PD1 comporteraient proportionnellement plus de LT régulateurs Foxp3+ que de LT conventionnels Foxp3-, tandis que l'on retrouve l'inverse dans les colites sous anti-CTLA-4 (sachant que le nombre de LT régulateurs Foxp3+ était comparable dans les colites sous anti-CTLA-4 et sous anti-PD-1) (80). Cependant l'expression de Foxp3 seule n'est pas du tout suffisante pour explorer de façon certaine les lymphocytes T régulateurs. Enfin, dans les colites sous Ipilimumab, un ratio CD8+/FoxP3 élevé serait un facteur de sévérité (patients nécessitant de l'infliximab), tandis que le nombre de lymphocytes CD8+ et Fox P3+ diminuerait avec la résolution de la colite (81).

b) Lésions du tractus digestif haut

Les lésions histologiques induites par les ICI (quel que soit le type) sur le tractus digestif haut sont moins rapportées dans la littérature, n'apparaissant le plus souvent que dans les séries les plus récentes (69,82,83). Toutefois il reste difficile de connaître leur fréquence exacte, en raison de biais de sélection, les travaux portant le plus souvent sur des séries rétrospectives de patients symptomatiques ayant bénéficié d'une endoscopie digestive haute. Ces lésions peuvent être isolées ou s'accompagner de lésions du tractus digestif bas (56,59,82). Dans la série de Marthey and al comportant uniquement des patients avec signes endoscopiques d'inflammation sous anti-CTLA-4, parmi les 22 patients ayant bénéficié d'une endoscopie haute, un infiltrat inflammatoire des muqueuses gastriques et duodénales a été observé dans plus de la moitié des prélèvements biopsiques (49). Dans la série de Tang et al, portant sur 60 patients ayant développé des symptômes digestifs hauts sous ICI's, 83 % des patients présentaient des lésions de gastrite histologique, tandis que des lésions de duodénite étaient observées dans 38 % des cas. Parmi les 38 patients ayant bénéficié à la fois d'une endoscopie digestive haute et basse, 21 patients (55%) présentaient une atteinte des tractus digestifs haut et bas, tandis que 17 patients (45%) présentaient une atteinte du tractus digestif haut uniquement (estomac, duodénum) (82). Les différentes lésions décrites sont illustrées dans la **Figure 18**.

- **Œsophage :**

L'aspect des lésions œsophagiennes secondaires aux ICI's est peu rapporté dans la littérature car il s'agit d'une atteinte plutôt rare. Quelques observations rapportent les aspects des lésions œsophagiennes sous anti-PD-1 (84–87). Il s'agit d'un infiltrat lymphocytaire T CD3+ marqué en exocytose au sein de l'épithélium malpighien accompagné de quelques kératinocytes dyskératosiques ou apoptotiques (66,84). Quelques cas d'œsophagites ulcérées ont aussi été rapportés.

- **Estomac :**

La muqueuse gastrique peut être le siège de diverses lésions peu spécifiques. Dans la gastrite chronique, il est décrit un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire de la lamina propria, pouvant être associé à des lésions de cryptite voire des abcès cryptiques (signant l'activité) (68,82,83,88). Des corps apoptotiques intra-épithéliaux peuvent être observés, cependant il n'est pas observé de métaplasie intestinale ou d'hyperplasie des cellules endocrines (83). On peut aussi observer une augmentation des lymphocytes T CD8+ intra-épithéliaux (78) voire de véritables gastrites lymphocytaires (59,66,89). Par ailleurs, deux cas de gastrites ulcérées avec nécrose épithéliale et infiltrat inflammatoire mixte à polynucléaires neutrophiles et lymphocytes ont été rapportés (59). Des lésions de gastrite focale se caractérisant par des agrégats lymphocytaires et histiocytaires autour de glandes siège de lésions actives avec polynucléaires en exocytose au sein de l'épithélium ont été observées (83). D'autres travaux ont décrits des lésions de gastrite caractérisées par un infiltrat lymphocytaire localisé autour et

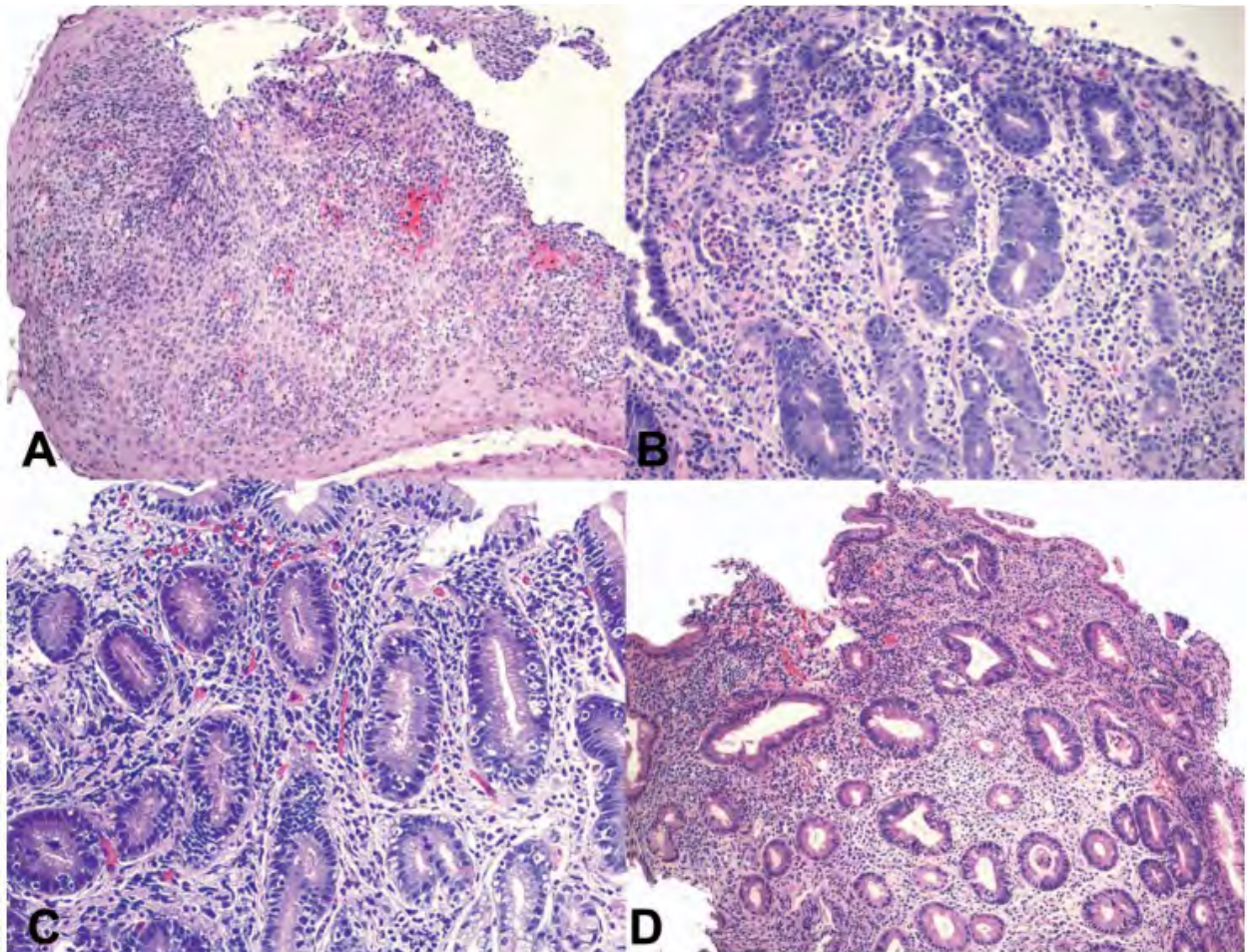
au sein de l'épithélium cryptique superficiel et du collet péri-glandulaire (66,69). Des granulomes intra muqueux, sans crypte rompue au voisinage ont aussi été décrits (69).

- **Duodénum :**

Les lésions duodénales ont été décrites dans quelques séries et observations (56,90–92). L'aspect le plus souvent rapporté est celui d'une duodénite chronique, souvent active. La duodénite est caractérisée par un infiltrat inflammatoire de la lamina propria composé de lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles (68). Un autre élément souvent observé est l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (59,64,78,93) mais une augmentation des polynucléaires intra-épithéliaux (villite neutrophilique) peut aussi se voir (68). Des modifications architecturales, souvent focales et hétérogènes, et en particulier un émoussement/aplatissement villositaire (léger, modéré ou sévère), sont décrites, mais on retrouve aussi des distorsions cryptiques (49,59,68). Marthey et al rapportent aussi une hyperplasie des glandes de Brunner (49). Les abcès cryptiques, les figures apoptotiques et les granulomes sont rares (49). Des érosions ou ulcérations épithéliales ou encore une diminution des cellules de Goblet peuvent aussi être observés (68).

Figure 18 : Lésions histologiques oesophagiennes, gastriques et duodénales sous ICI :

A, Oesophagite avec infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire. B, Gastrite chronique active : infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire et neutrophilique de la lamina propria, abcès glandulaire, et lymphocytose intra-épithéliale. C, Gastrite lymphocytaire : augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux sans infiltrat à polynucléaire neutrophile ou plasmocyte significatif. D, Duodénite avec aplatissement villositaire mimant une maladie coeliaque : atrophie villositaire, métaplasie foveolaire, cryptite, et hyperplasie cryptique réactionnelle.



D'après Patil PA, Zhang X. Pathologic Manifestations of Gastrointestinal and Hepatobiliary Injury in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr 27;arpa.2020-0070-RA. (66)

Au total, les lésions histologiques rencontrées au niveau du tube digestif sont variées mais non spécifiques pouvant se rapporter à une autre origine. Il convient donc d'éliminer les principaux diagnostics différentiels par une confrontation anatomoclinique et endoscopique avant de conclure à un IRAE.

4. Diagnostics différentiels

Les aspects cliniques, endoscopiques, mais aussi anatomopathologiques des IRAE digestifs n'étant pas spécifiques, il convient d'éliminer systématiquement tous les diagnostics différentiels tels qu'une localisation de la maladie néoplasique, une cause infectieuse (CMV, bactérie, toxine...), une cause médicamenteuse autre (acide mycophénolique, anti-métabolites tels que le méthotrexate ou la capécitabine, anti-TNFalpha tels que l'éta nercept ou l'infliximab, ou encore l'Idelalisib, un inhibiteur de phosphatidylinositol-3-kinase...), une maladie auto immune sous jacente comme une maladie coeliaque ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) notamment (42,66,94–96). La confrontation des données cliniques, paracliniques et anatomopathologiques est indispensable.

5. Prise en charge et évolution

La prise en charge des IRAE secondaires aux anti-PD-1, aux anti-CTLA-4 ou aux combinaisons thérapeutiques est identique (46). Plusieurs stratégies de traitement ont été proposées dans la littérature, dont le contenu est globalement similaire (26,28,51,52). La prise en charge des patients souffrant d'IRAE doit donc prendre en compte ces recommandations mais également intégrer la balance bénéfice/risque propre à chaque patient (46).

a. Eléments de prise en charge:

La prise en charge initiale repose généralement sur la prise d'un traitement symptomatique, l'arrêt de l'immunothérapie, voire la prise d'une corticothérapie ou d'infliximab en fonction de la gravité de l'IRAE (**Figure 19** : Algorithme de prise en charge diagnostique et traitement des diarrhées et colites induites sous ICI.).

L'utilisation d'infliximab permet une diminution du temps de résolution des symptômes, sans effet délétère sur la survie globale ou la réponse au traitement, et ce malgré que les patients recevant l'infliximab soient plus graves que ceux recevant une corticothérapie (46,97).

Le Vedolizumab, anticorps monoclonal anti intégrine $\alpha 4\beta 7$, utilisé dans le traitement des MICI, peut également être indiqué chez les patients présentant une colite sous ICI réfractaire aux corticoïdes et/ou à l'infliximab, permettant d'obtenir une rémission clinique chez la majorité des patients (93,98). Ces résultats suggèrent que le vedolizumab est une option chez les patients qui ne répondent pas à l'infliximab ou chez qui l'infliximab est contre-indiqué (46,52).

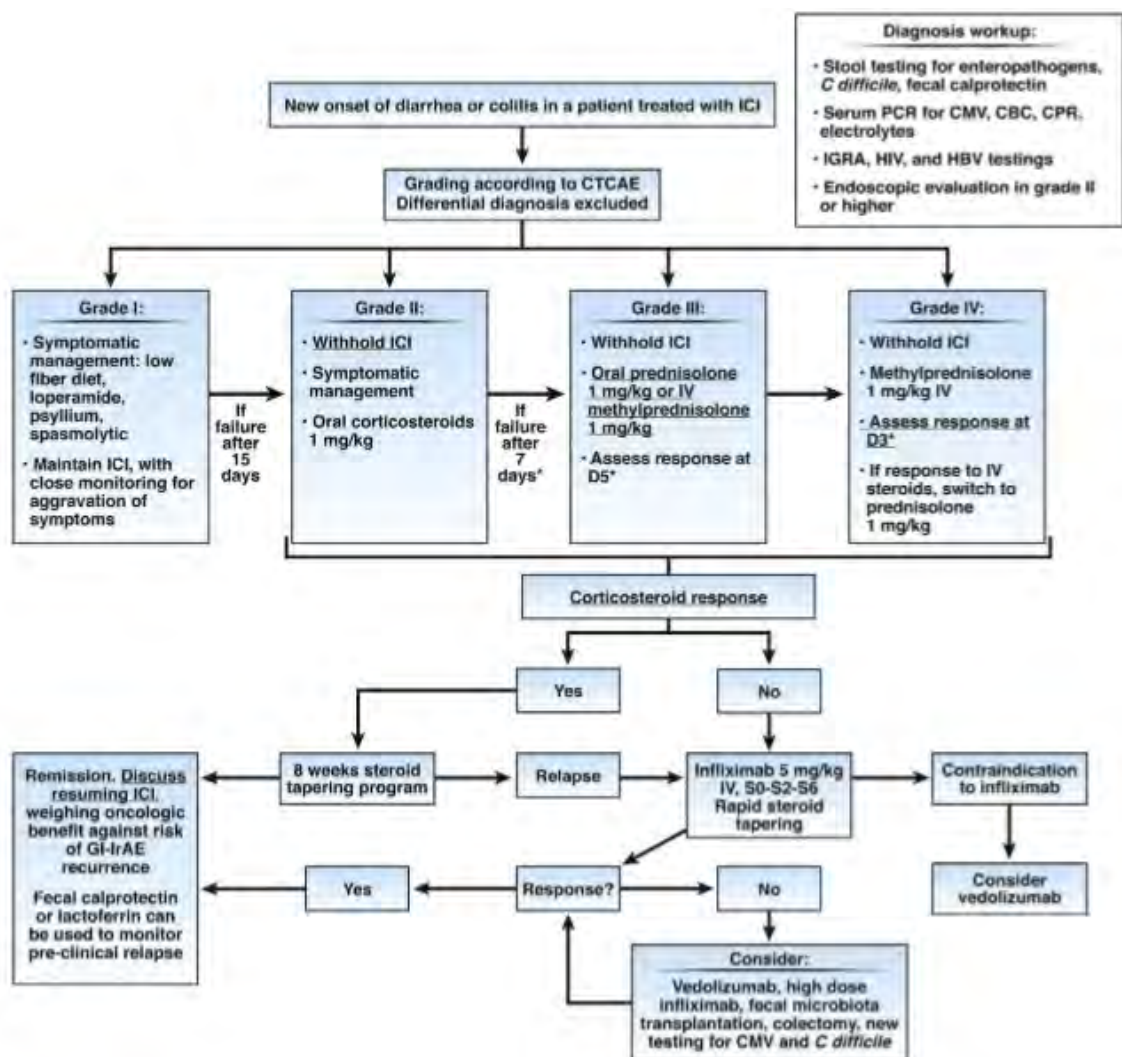
Des transplantations de microbiote fécal issues de donneurs sains ont également été réalisées chez deux patients réfractaires aux corticoïdes, à l'infliximab et au vedolizumab avec de bons résultats (99).

Certaines complications graves comme le mégacôlon toxique, les abcès intra-abdominaux ou les perforations intestinales, particulièrement observées sous anti-CTLA-4 nécessitent une prise en charge chirurgicale avec réalisation d'une colectomie en urgence (46,49).

Concernant les patients atteints de colite microscopique, la prise en charge est moins bien codifiée. Il est possible que le délai de réponse à la corticothérapie soit supérieur à 5 jours et la décision de switch vers une biothérapie devrait être prise au cas par cas (46). Par ailleurs, l'utilisation de budésonide en première ligne de traitement pourrait être efficace (100).

Figure 19 : Algorithme de prise en charge diagnostique et traitement des diarrhées et colites induites sous ICI.

*Réponse au traitement pouvant être plus longue chez les patients atteints de colite microscopique. CBC, complete blood count; CMV, cytomegalovirus; CRP, C reactive protein; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, day; GI, gastrointestinal; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; IGRA, Interferon Gamma Release Assays; IrAE, immune-related adverse event; IV, intravenous; PCR, polymerase chain reaction).



b. Evolution et délai de guérison :

La médiane de temps de résolution des symptômes gastro-intestinaux est de 1,5 mois sous anti-CTLA-4 et de 2 mois sous anti-PD-1. Les patients atteints de colite microscopique ont un temps de résolution des symptômes plus long avec une médiane autour de 3,5 mois. Cependant, des signes d'inflammation endoscopiques et/ou histologiques peuvent persister plusieurs mois après la résolution des signes cliniques de colite (46).

c. Risque de récurrence des IRAE gastro-intestinaux après reprise des ICI :

La décision de réintroduire un traitement par ICI's doit être évaluée au cas par cas, et discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (46).

Dans une série rétrospective de 167 patients reprenant une immunothérapie (anti-CTLA4 ou anti PD1/PDL1), après amélioration des colites/diarrhées, le taux de récurrence global était 34% (44% chez ceux recevant un anti-CTLA4 et 32% de ceux recevant un anti-PD1/PDL1). 82% ont nécessité un immunosuppresseur et tous ont interrompu définitivement le traitement par ICI. Les facteurs de risques de récurrence étaient : le recours aux anti-PD1/PD-L1 en première ligne de traitement, l'utilisation d'anti-CTLA4 en deuxième ligne, et le recours à un immunosuppresseur lors du premier épisode (101).

II. Objectif de l'étude :

Ce travail a pour but de décrire les aspects histologiques des IRAE digestifs à partir d'une cohorte de patients traités au CHU de Nantes par des ICI pour une pathologie tumorale, quelque soit son origine, et ayant nécessité une exploration endoscopique, et de corréler ces aspects morphologiques avec les caractéristiques cliniques et endoscopiques.

L'objectif secondaire est d'évaluer la densité et le phénotype de l'infiltrat lymphocytaire T CD3+ CD4+ CD8+ et B CD20+ en immunohistochimie en s'aidant d'un logiciel de comptage automatique (QuPath), en fonction du type d'ICI et de la catégorie lésionnelle observée.

III. Patients et méthodes

A. Patients :

Il s'agit d'une série monocentrique rétrospective, de patients traités au CHU de Nantes par anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 ou combothérapie (anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1), pour lesquels des prélèvements tissulaires digestifs ont été réalisés après une exploration endoscopique pour une symptomatologie digestive haute ou basse, survenue pendant ou après immunothérapie, entre 2012 et février 2020.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Dans un premier temps, les patients ont été sélectionnés à partir d'une base de données cliniques constituée par les cliniciens des services de cancérologie, de gastroentérologie et de dermatologie du CHU de Nantes colligeant les patients suivis pour IRAE digestifs sous ICI.

Puis dans un second temps, afin de compléter de façon plus exhaustive la série de patients, nous avons réalisé une requête sur le logiciel DIAMIC, à partir des mots clefs suivants - *immunothérapie, ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab et cemiplimab* – recherchés dans tous les comptes rendus d'anatomopathologie du CHU de Nantes entre janvier 2012 et février 2020.

Les patients finalement retenus étaient ceux pour lesquels des prélèvements tissulaires digestifs hauts et/ou bas (biopsies ou prélèvements chirurgicaux) avaient été réalisés pour une symptomatologie digestive sous ICI.

Les patients avec seuls des prélèvements hépatobiliaires n'ont pas été inclus dans cette étude.

Les patients pour lesquels des pathologies spécifiques expliquaient les lésions digestives ont également été exclus : il s'agissait principalement d'infections digestives (CMV, toxines de *Clostridium difficile* dans les selles, agents pathogènes mis en évidence par coproculture ou examen parasitologique des selles), de lésions secondaires à une localisation tumorale...

Enfin, les patients pour lesquels les données cliniques étaient insuffisantes ont également été exclus.

Lorsque plusieurs localisations ont été biopsiées ou prélevées au même moment, la localisation comportant les lésions les plus sévères a été retenue pour la description des lésions.

C. Données collectées :

Les données suivantes ont été collectées de manière rétrospective à partir du dossier clinique des patients : âge, sexe, type de cancer, antécédent de MICI, type d'ICI et nombre de cures réalisées, présence ou non d'un traitement par chimiothérapie (concomittant ou en séquentiel). Les caractéristiques des IRAE digestifs ont aussi été notées: symptômes cliniques (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, rectorragies), grade de sévérité maximal selon CTCAE version 5, aspects endoscopiques et durée d'évolution de l'IRAE. Le délai séparant l'initiation de l'immunothérapie de l'apparition de l'IRAE digestif, le délai séparant l'apparition de l'IRAE de la réalisation des prélèvements digestifs, et l'introduction d'une éventuelle corticothérapie avant la réalisation de ces prélèvements ont aussi relevés. Pour les patients avec prélèvements séquentiels, nous avons précisé le délai entre les épisodes.

La durée de l'IRAE digestif était définie comme la durée de la persistance du ou des symptômes digestifs principaux. Pour les patients rechutant, par exemple pendant le traitement par corticothérapie ou immédiatement après l'arrêt du traitement, la durée de l'IRAE digestif initial incluait la rechute.

Concernant les données endoscopiques, les informations suivantes ont été relevées : type d'endoscopie (Rectosigmoïdoscopie, Coloscopie, Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD)), segment(s) atteint(s), et les différents aspects observés.

Nous avons également recensé la prise en charge thérapeutique de ces IRAE. Enfin, nous avons noté une éventuelle reprise ultérieure du traitement par ICI (ICI initial ou autre ICI) et la survenue ou non d'une récurrence des IRAE digestifs avec ou sans reprise d'immunothérapie à partir du moment où des biopsies digestives étaient réalisées.

D. Analyse anatomopathologique :

1. Analyse descriptive des lésions

Pour chaque patient, tous les prélèvements tissulaires digestifs ont été relus par un pathologiste senior et un pathologiste junior, et les lésions ont été décrites en fonction de critères habituellement retenus dans la littérature (59,61,64,66) (**Tableau 4**). Si un critère n'était pas évaluable, le prélèvement était exclu de l'analyse pour le critère en question.

Concernant l'augmentation de la cellularité de la lamina propria, nous avons précisé son intensité de manière semi-quantitative (légère, modérée ou marquée) et le type d'infiltrat inflammatoire (mononucléé ou polynucléé).

Concernant l'augmentation des figures d'apoptose épithéliale, le seuil que nous avons retenu était d'au moins 3 corps apoptotiques pour 10 cryptes selon la méthodologie de Chen et al (64).

Concernant la lymphocytose intra-épithéliale, le nombre moyen de lymphocytes intra-épithéliaux étant d'environ 5 pour 100 cellules épithéliales dans la muqueuse colique normale, et de 10 à 20 pour 100 cellules épithéliales dans le duodénum, l'item augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux a donc été défini par plus de 5 lymphocytes/100 cellules épithéliales dans le côlon et plus de 20 lymphocytes /100 cellules épithéliales dans le duodénum (102). L'épithélium gastrique ne comporte pas de lymphocytes à l'état normal.

Nous avons également ajouté quelques critères que l'on retrouvait assez fréquemment à la relecture des lames comme un aspect régénératif de l'épithélium, un chorion oedémateux ou congestif.

Par ailleurs, les prélèvements digestifs hauts ont fait l'objet de colorations spéciales afin d'éliminer la présence d'agent pathogène : coloration de MGG (May-Grünwald-Giemsa) pour les prélèvements gastriques et coloration de PAS (Periodic Acid Schiff) pour les prélèvements oesophagiens et duodénaux.

Lorsque les patients avaient bénéficié de plusieurs séries de biopsies séquentielles dans le temps, les lames HES (hématoxyline-éosine-safran) ont également été relues et analysées selon les mêmes modalités que ci dessus.

Tableau 4 : Critères histologiques évalués pour chaque patient :

Critères histologiques évalués :	Description :
Segment digestif atteint	Œsophage/estomac/duodénum/colon/ rectum
Distribution des lésions	Focale <i>ou</i> diffuse
Signes histologiques de chronicité : ➤ Modification de l'architecture de la muqueuse colique ou rectale (cryptes de répartition irrégulières, branchées, bifides, tortueuses ou atrophiques) ➤ Modification de l'architecture de la muqueuse duodénale	➤ Présence <i>ou</i> absence, léger <i>ou</i> marqué ➤ Présence <i>ou</i> absence

➤ Plasmocytose basale	➤ Présence <i>ou</i> absence
➤ Métaplasie à cellules de Paneth (colon transverse ou distal)	➤ Présence <i>ou</i> absence
Aspect régénératif de l'épithélium	Présence <i>ou</i> absence
Oedème	Présence <i>ou</i> absence
Congestion/suffusion	Présence <i>ou</i> absence
Augmentation de la cellularité de la lamina propria	Présence <i>ou</i> absence
Si présence : -Intensité de l'infiltrat inflammatoire -Cellules mononucléées -Polynucléaires neutrophiles	- Léger <i>ou</i> modéré <i>ou</i> marqué - Présence <i>ou</i> absence - Présence <i>ou</i> absence, léger <i>ou</i> modéré <i>ou</i> marqué
Cryptite	Présence <i>ou</i> absence
Abcès cryptiques	Présence <i>ou</i> absence
Cryptes détruites ou « drop out »: cryptes atrophiques, comblées par des débris cellulaires.	Présence <i>ou</i> absence
Ulcération	Présence <i>ou</i> absence
Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux	Présence <i>ou</i> absence
Epaississement de la lame basale (>10µm)	Présence <i>ou</i> absence
Augmentation de l'apoptose épithéliale (>3 figures apoptotiques pour 10 cryptes):	Présence <i>ou</i> absence
Microgranulome intramuqueux ou au sein de la paroi digestive si prélèvement per opératoire	Présence <i>ou</i> absence

2. Classement en catégories lésionelles histologiques

Dans un second temps, à partir des critères précédemment cités, chaque patient a été classé dans une catégorie lésionnelle, parmi les 6 suivantes : *Muqueuse normale*, *Colite/Rectite (C/R) aigüe*, *Colite/Rectite (C/R) chronique avec ou sans signe d'activité*, *Colite/Rectite (C/R) microscopique*, *Colite ischémique*, et *Atteinte du tractus digestif haut* comme définies dans l'article de Patil et al (66).

Nous avons ajouté la catégorie *Colite oedémato-congestive*, non retenue dans la revue de Patil et al (66) mais que nous avons définie par une muqueuse siège uniquement de remaniements oedémateux, congestifs ou suffusionnels.

La catégorie *Atteinte du tractus digestif* haut regroupait toutes les atteintes inflammatoires des muqueuses gastriques, duodénales ou oesophagiennes.

La catégorie *Colite microscopique* comprenait les colites chroniques de type lymphocytaire et de type collagène. La colite lymphocytaire était définie par une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (>20 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales), avec un infiltrat inflammatoire de la lamina propria et des lésions de l'épithélium de surface (aplatissement, diminution de la mucosécrétion, vacuolisation...) (103,104). La colite collagène était définie comme un épaississement (supérieur à 10µm) fibreux, dense, irrégulier, paucicellulaire, de la lame collagène sous épithéliale associée à un infiltrat inflammatoire prédominant dans la partie superficielle de la muqueuse et à des lésions de l'épithélium de surface (décollement...) (102,103). En l'absence de signes inflammatoires, un aspect épaissi isolé de la lame sous épithéliale, notamment observé de manière physiologique dans le recto-sigmoïde n'était pas considéré comme une colite collagène, conformément à ce qui est décrit dans la littérature (102). Dans les colites microscopiques, la présence de polynucléaires était relevée mais n'était pas considérée comme témoignant d'une activité contrairement aux colites aiguës ou chroniques actives.

E. Analyse immunohistochimique :

Toutes les lésions comportant des polynucléaires neutrophiles et/ou des lésions d'apoptose épithéliale ont fait l'objet d'une étude immunohistochimique complémentaire (si non réalisée au diagnostic) à la recherche d'une surinfection par le cytomégalovirus (CMV), à l'aide de l'anticorps anti-CMV (s'il s'agissait d'une série de prélèvement, seul le prélèvement comportant le plus de polynucléaires neutrophiles et/ou d'apoptose épithéliale a fait l'objet de l'étude immunohistochimique).

L'ensemble des prélèvements a été testé avec les anticorps CD3, CD20, CD4 et CD8.

- Technique immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique (automate OMNIS, Dako) a été réalisée sur des coupes de 3µm à partir de blocs de tissu inclus en paraffine après fixation dans le formol tamponné à 4 %. Les coupes étaient ensuite marquées par les anticorps listés dans le **Tableau 5**. Le système de révélation consistait en une amplification du signal par des molécules de peroxydase fixées à des polymères après élimination des peroxydases endogènes sur un automate Dako (Envision Flex Plus Kit, Dako, Glostrup, Denmark).

Tableau 5 : Anticorps utilisés pour l'étude immunohistochimique :

Anticorps	Clone	Fournisseur	Dilution	Référence
CD20	L26	AGILENT	1/250	M075501
CD3	polyclonal	AGILENT	1/100	A045201
CD4	4B12	LEICA	1/25	NCL-L-CD4-368
CD8	C8/144B	AGILENT	1/50	M7103
CMV	CCH2+DDG9	AGILENT	Prédilué	GA75261-2

- Comptage automatique des éléments lymphocytaires à l'aide du logiciel QuPath :

Afin d'évaluer précisément la densité de l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire, un comptage automatique a été effectué à l'aide du **logiciel QuPath**, développé et généreusement mis à disposition en accès libre par le Dr Pete Bankhead, après numérisation des lames d'immunohistochimie (105). Les lames numérisées (scanner de lames Hamamatsu) ont ensuite été importées dans le logiciel QuPath, Version 0.2.0.

Dans QuPath, chaque image numérisée a fait l'objet d'une déconvolution d'image avant son analyse quantitative. Cette étape correspond à une estimation des vecteurs de couleur rouge-vert-bleu (RVB) en utilisant la fonction de détection automatique de l'option « visual stain editor ».

Puis pour chaque image, une zone de comptage représentée par un carré de 500 microns de côté a été délimitée: il s'agit de l'annotation. Dans les cas, où la répartition était inégale, les champs les plus riches en cellules marquées ont été sélectionnés.

Concernant l'étape d'analyse proprement dite, une détection des cellules positives a été appliquée à l'aide de la fonction « Positive cells detection » du logiciel QuPath. Cet outil a deux objectifs. D'une part, il permet de détecter et délimiter chaque cellule présente au sein de la zone annotée. Pour cela, le logiciel propose différentes options de réglages concernant la taille des noyaux, celle du cytoplasme... D'autre part, le logiciel permet de comptabiliser les cellules positives, c'est-à-dire celles marquées par l'anticorps. Le niveau de détection peut être choisi grâce à un système de seuil permettant d'ajuster au mieux la détection des cellules en fonction du niveau d'expression de l'anticorps. Cela permettait au final d'exprimer le nombre de cellules positives par mm².

F. Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du site en ligne « pvalue.io » utilisant le logiciel de statistique R.

Pour les variables continues, les résultats sont présentés sous forme de moyennes avec un écart-type. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de pourcentage (%).

Les relations entre les aspects histologiques, cliniques, endoscopiques ou thérapeutiques ont été analysées à l'aide d'un test de Fisher (pour la comparaison de variables qualitatives, certains effectifs étant trop peu élevés pour utiliser le test du Chi2), à l'aide d'un test de Kruskal Wallis ou de Mann-Whitney (pour la comparaison de variables qualitatives et quantitatives).

Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

G. Ethique :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, hors loi Jardé, dont les données ont été complètement anonymisées.

IV. Résultats

A. Caractéristiques cliniques des patients:

Au total, 55 patients dont 29 (53%) hommes et 26 (47%) femmes, ont été inclus. Les caractéristiques cliniques principales des patients inclus sont résumées dans le **tableau 6**.

La moyenne d'âge était de 62 ans (écart type : 15.5).

Les patients étaient majoritairement traités pour un mélanome (56%) ; 19 patients (34.5%) pour un carcinome pulmonaire non à petites cellules, 3 patients (5.5%) pour un adénocarcinome colorectal, 1 (2%) patient pour un carcinome épidermoïde du col de l'utérus et 1 patient (2%) pour un mésothéliome.

Trois patients (5.5%) avaient un antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) dont deux RCH et une colite inclassée.

La majorité des patients (n= 23 ; 42%) recevait un anti-PD-1 dont 18 (78%) traités par nivolumab et 5 (22%) par pembrolizumab. Aucun patient n'était traité par anti-PD-L1 en monothérapie. Quatorze patients (25%) étaient traités par anti-CTLA-4 en monothérapie, et plus précisément par ipilimumab. Onze patients (20%) étaient sous combinaison d'anti-CTLA-4 + anti-PD-1 (ipilimumab+ nivolumab). Sept patients (13%) étaient sous ICI (5 sous combinaison et 2 sous anti-PD-1) et recevaient une chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel, ou carboplatine + pemetrexed, ou folofox ou vinorelbine) de manière concomitante ou en séquentiel.

Concernant le nombre de cure d'ICI administrées avant la survenue des IRAE, la moyenne est de 8.8 cures (écart-type ± 9.7). Les patients sous anti-PD1 étaient ceux ayant reçus le plus de cures (15.5 ; ± 12), suivis par ceux sous ICI + chimiothérapie (6.3 ; ± 5.8), ceux sous combinaison d'ICI (4.5 ; ± 2.7) et ceux sous anti-CTLA-4 (2.9 ; ± 1.07) ($p < 0.001$).

Le délai de survenue de l'IRAE dépendait du traitement, significativement plus court sous anti-CTLA-4 (6.1 semaines ± 3.61), suivi des combinaisons d'ICI (8 semaines ± 4.27), ICI + chimiothérapie (20.6 semaines ± 29.9), puis anti-PD-1 seul (34.1 semaines ± 23.9) ($p < 0.001$).

L'IRAE principal le plus fréquent était la diarrhée (49 patients ; 89.1%). 5.5% des patients souffraient de diarrhées et vomissements et 3.6% de vomissements seuls. Un patient (1.8%) a présenté des rectorragies isolées.

Le symptôme « douleurs abdominales » était difficile à recueillir et grader selon la CTCAE dans les dossiers cliniques revus rétrospectivement et n'a donc pas pu être pris en compte, ne permettant pas de grader les colites selon la CTCAE.

Les IRAE étaient le plus souvent sévères (63% de grade 3 ou 4).

Près de la moitié des patients (49%) a bénéficié d'une corticothérapie (intra-veineuse ou per os ou locale) avant la réalisation de la biopsie.

Le délai moyen entre l'apparition de l'IRAE principal et la réalisation des prélèvements anatomopathologiques était de 4 semaines (écart-type : 4.3).

La durée moyenne de l'IRAE principal était de 7.4 semaines (écart type : 6.4).

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients :

	Nombre de patients (% ou écart-type si moyenne)
Age moyen, en année (écart type)	62 (15.5)
Sexe :	
Hommes :	29 (53)
Femmes :	26 (47)
Type de cancer :	
Mélanome	31 (56)
Carcinome pulmonaire non à petites cellules	19 (34.5)
Adénocarcinome colorectal	3 (5.5)
Carcinome épidermoïde du col de l'utérus	1 (2)
Mésothéliome	1 (2)
Antécédents de MICI :	3 (5.5)
Traitement :	
Anti-PD-1	23 (42)
Anti-CTLA4	14 (25)
Combinaison (anti-CTLA4 + anti-PD-1)	11 (20)
ICI (anti-CTLA4+anti-PD-L1 /PD-L1) + Chimiothérapie	7 (13)
IRAE :	
Symptômes : - diarrhées	49 (89.1)
- diarrhées et vomissements	3 (5.5)
- vomissements	2 (3.6)
- rectorragies	1 (1.8)
Durée moyenne (en semaines) de l'IRAE principal (écart-type)	7.4 ($\pm$ 6.4)
Patients ayant reçus une corticothérapie avant prélèvements anatomopathologiques	27 (49)

Délai moyen (en semaines) entre IRAE et réalisation des prélèvements anatomopathologiques (écart-type)	4 (± 4.3)
Grade de l'IRAE (selon CTCAE v5) :	
-1	3 (6)
-2	17 (31)
-3	28 (52)
-4	6 (11)
-5	0 (0)
Moyenne du nombre de cures d'ICI avant la survenue de l'IRAE (écart-type) :	
Anti-PD-1	15.5 (± 12)
Anti-CTLA4	2.9 (± 1.07)
Combinaison (anti-CTLA4 + anti-PD-1)	4.5 (± 2.7)
ICI (anti-CTLA4+anti-PD-L1 /PD-L1) + Chimiothérapie	6.3 (± 5.8)
Délai moyen (en semaines) d'apparition de l'IRAE principal (écart-type) :	
Anti-PD-1	34.1 (± 23.9)
Anti-CTLA4	6.1 (± 3.61)
Combinaison (anti-CTLA4 + anti-PD-1)	8 (± 4.27)
ICI (anti-CTLA4+anti-PD-L1 /PD-L1) + Chimiothérapie	20.6 (± 29.9)

B. Aspects endoscopiques :

Le **tableau 7** récapitule les différents aspects endoscopiques des patients inclus.

La plupart des patients ont bénéficié d'une rectosigmoïdoscopie (RSS) (50 patients soit 91%), 3 ont bénéficié d'une coloscopie (5%) et 12 d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) (22%). Parmi les 12 patients ayant bénéficié d'une FOGD, 10 patients ont bénéficié d'une exploration digestive basse concomitante (2 d'une coloscopie et 8 d'une RSS) tandis que deux patients n'ont eu qu'une FOGD seule.

Concernant les aspects observés à la rectosigmoïdoscopie, 46% des patients (n=23) ne présentaient aucune lésion tandis que 54% (n=27) présentaient des lésions. Celles-ci correspondaient à : érythème (n=26 ; 96%), ulcération (n=12 ; 44%), congestion (n=10. 37%), oedème (n=8 ; 29%) perte de la trame vasculaire (n=8 ; 29%), érosion (n=6 ; 22%), muqueuse d'aspect granité (n=6 ; 22%), muqueuse friable/ fragile (n=6 ; 22%), saignement muqueux (n=2 ; 7%), colite pseudo-membraneuse (n=1 ; 4%). Ces lésions pouvaient être uniques ou associées entre elles.

Concernant les aspects observés à la coloscopie, 2 patients ne présentaient aucune lésion tandis que le dernier patient présentait une atteinte du rectum/colon gauche et du colon droit avec érythème, œdème, congestion, ulcération, et saignement muqueux.

Concernant les aspects observés à la FOGD, 58% (n=7) ne présentaient aucune lésion. Trois patients présentaient une duodénite isolée se caractérisant par les signes suivants : érythème (3/3), œdème (3/3), congestion (2/3), ulcération (1/3), érosion (1/3). Un patient présentait à la fois une oesophagite non ulcérée, une gastrite avec érythème, oedème, congestion et lambeaux de muqueuse se décollant et une duodénite non ulcérée. Un patient présentait une oesophagite ulcérée isolée.

Au total, 40% des patients ne présentaient aucune lésion endoscopique.

60% des patient présentaient des lésions endoscopiques parmi lesquelles on retrouvait les anomalies suivantes : éythème (58%), ulcération (27%), congestion (25%), œdème (24%), perte de la trame vasculaire (15%), érosion (13%), muqueuse d'aspect granité (11%), muqueuse friable/ fragile (11%), saignement muqueux (7%), aspect de colite pseudo membraneuse (2%), décollement muqueux (2%).

Tableau 7 : Evaluation endoscopique des patients :

Caractéristiques	Nombre de patients (%)
Type d'endoscopie réalisée :	
RSS	50 (91)
Coloscopie	3 (5)
FOGD	12 (22)
Segments atteints en fonction du type d'exploration :	
- RSS (n= 50):	
Rectum et/ou colon gauche	27 (54)
Aucun	23 (46)
- Coloscopie (n=3) :	
Rectum et/ou colon gauche	1 (33)
Colon droit	1 (33)
Aucun	2 (67)
- FOGD (n=12):	
Œsophage	2 (17)
Estomac	1 (8)
Duodénum	4 (33)

Aucun	7 (58)
Type de lésion observée (n= 55) :	
Eythème	32 (58)
Ulcération	15 (27)
Congestion	14 (25)
Oedème	13 (24)
Perte de la trame vasculaire	8 (15)
Erosion	7 (13)
Muqueuse d'aspect granité	6 (11)
Muqueuse friable/ fragile	6 (11)
Saignement muqueux	4 (7)
Aspect de colite pseudo membraneuse	1 (2)
Décollement muqueux	1 (2)

C. Aspects anatomopathologiques des prélèvements tissulaires initiaux:

Ne sont pas pris en compte dans ce paragraphe, les potentielles séries de biopsies séquentielles réalisées lors du suivi des patients, mais uniquement les prélèvements initiaux.

Tous les prélèvements correspondaient à des biopsies à l'exception d'un prélèvement correspondant à une colectomie subtotale.

Après relecture de l'ensemble des prélèvements tissulaires initiaux des 55 patients, 96% (n=53) présentaient des lésions histologiques.

Parmi les 53 patients ayant bénéficié d'une RSS ou coloscopie, 92% (n=49) avaient des lésions histologiques.

Parmi les 12 patients ayant bénéficié d'une FOGD, seuls 4 (33%) patients ont été biopsiés, et tous avaient des lésions histologiques.

Tous les prélèvements correspondaient à des biopsies à l'exception d'un prélèvement correspondant à une colectomie subtotale.

Les lésions histologiques étaient le plus souvent diffuses (46 patients- 84%), intéressant toutes les biopsies de même localisation, plus rarement focale (9 patients -16%) concernant le plus souvent les colites chroniques.

Le **Tableau 8** ci dessous récapitule les catégories lésionnelles observées sur la biopsie initiale.

Tableau 8 : Répartition des différentes catégories lésionnelles observées.

	Nombre de patients n=55 (%)
Colite/ rectite aigüe	28 (51%)
Colite/ rectite chronique active dont aspect de pseudo-MICI	11 (20%) 7 (64%)
Colite/ rectite oedémato-congestive	7 (13%)
Atteinte du tractus digestif haut Duodénite aigüe avec atrophie villositaire Gastrite et duodénite lymphocytaire	4 (7%) 3 (75%) 1 (25%)
Colite microscopique (toutes de type lymphocytaire)	2 (3.5%)
Muqueuse normale	2 (3.5%)
Colite ischémique	1 (2%)

- La catégorie la plus représentée était la *Colite/rectite aigüe* (**Figure 20.A et B**) qui représentait presque la moitié des prélèvements analysés (28 patients – 51%). Les signes d'activité étaient d'intensité variable selon les biopsies, d'intensité légère (46%), modérée (25%) ou marquée (29%). On retrouvait fréquemment un aspect régénératif de l'épithélium (17 patients-61%), des lésions de cryptite (20 patients-71%) et des abcès cryptiques (11 patients-39%) voire des cryptes détruites ou « drop out » (10 patients-36%). 29% (8 patients) des biopsies comportaient une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux (>5/100 cellules épithéliales mais < à 20/100) et 18% (5 patients) comportaient une augmentation de l'apoptose intra-épithéliale (>3/10 cryptes) ; néanmoins seuls 11% (3 patients) présentaient ces deux critères combinés. Sur une biopsie, un microgranulome était observé sans crypte rompue identifiée au voisinage.
- Les *Colites/ rectites chroniques* étaient observées sur 20% des prélèvements. Toutes comportaient des signes d'activité associés. Les modifications architecturales pouvaient être discrètes (4 patients) ou marquées (7 patients), pouvant s'accompagner d'une métaplasie à cellules de Paneth (1 patient) et/ou d'une plasmocytose basale (1 patient) associées à des signes d'activité. Ces lésions étaient proches de celles observées dans les MICI (**Figure 21**)

avec des modifications architecturales marquées. Là encore, on pouvait observer une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (1 patient), une majoration des figures apoptotiques (1 patient) ou encore de rares microgranulomes (1 patient).

- Parmi la catégorie *Colite/rectite oedémato-congestive* (**Figure 22**), les biopsies montraient une muqueuse essentiellement congestive et suffusionnelle, pouvant comporter un très discret infiltrat inflammatoire mononucléé, sans aucun signe d'activité.
- Concernant les deux cas de *Colites microscopiques* (patients 31 et 37), il s'agissait de colites de type lymphocytaire (**Figure 23.A et B**), caractérisées par un infiltrat inflammatoire mononucléé superficiel de la lamina propria avec plus de 20 lymphocytes intra-épithéliaux pour 100 cellules épithéliales, confirmé en immunohistochimie par l'anticorps anti-CD3. Il s'y associait des lésions de l'épithélium de surface (aplatissement ou aspect cuboïdal de l'épithélium de surface, perte de la mucosecrétion, décollement...) mais sans épaississement de la membrane sous épithéliale. L'une des biopsies (patient 31) comportait également quelques polynucléaires neutrophiles réalisant des lésions de cryptite ainsi qu'une majoration des corps apoptotiques épithéliaux. Les deux patients présentaient des diarrhées développées après 22 à 35 semaines de traitement par anti-PD-1 et l'examen endoscopique (RSS) était normal dans les deux cas.
- Seul un patient, traité par combothérapie depuis 6 semaines, ayant présenté des diarrhées de grade 4, avec rectorragies et de méléna, a finalement développé une *Colite ischémique* (**Figure 24.A et B**) ayant nécessité une colectomie subtotal. La coloscopie pré-opératoire montrait de multiples ulcérations creusantes à partir du sigmoïde et un suintement hémorragique (FOGD normale).
- Quatre patients ont présenté une *Atteinte du tractus digestif haut*. Tous présentaient des vomissements et deux d'entre eux présentaient des diarrhées. Parmi eux, trois présentaient une duodénite aigüe avec atrophie villositaire (**Figure 25.A et B**). La muqueuse duodénale était le siège d'un riche infiltrat inflammatoire polymorphe avec des lésions de villite neutrophillique. En revanche, il n'y avait pas d'augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale ni de majoration des figures d'apoptose épithéliale. Ces trois patients avaient été traités par combinaison d'ICI (nivolumab + ipilimumab). Les FOGD réalisées montraient à chaque fois, une duodénite, parfois ulcérée (1/3) et une muqueuse gastrique normale. Le dernier patient présentait à la fois une gastrite et une duodénite lymphocytaire caractérisées par un intense infiltrat lymphocytaire T CD3+ CD8+ marqué, en exocytose dans l'épithélium cryptique et de surface (avec un ratio lymphocytes intra-épithéliaux / cellules épithéliales >25/100) (**Figure 25.C**).

Figure 20.A : C/R aigüe

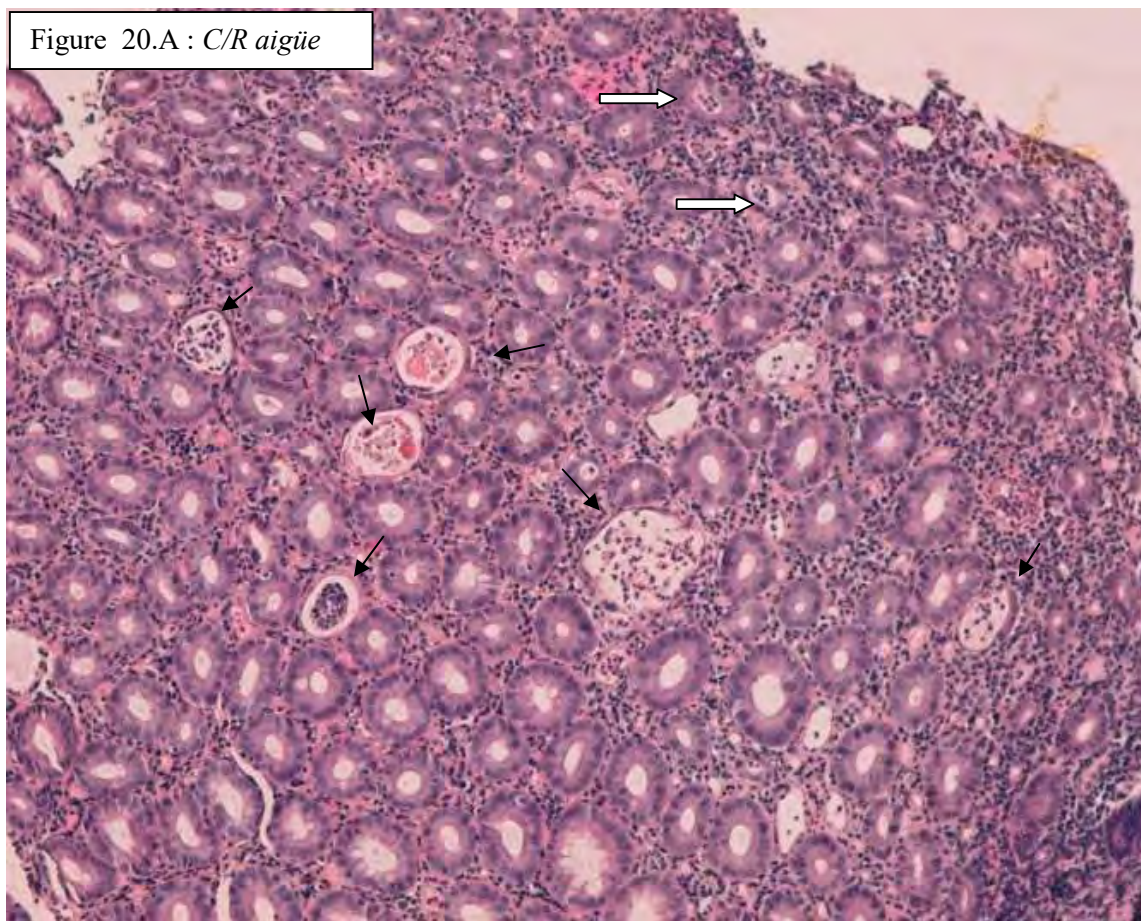


Figure 20.B : C/R aigüe

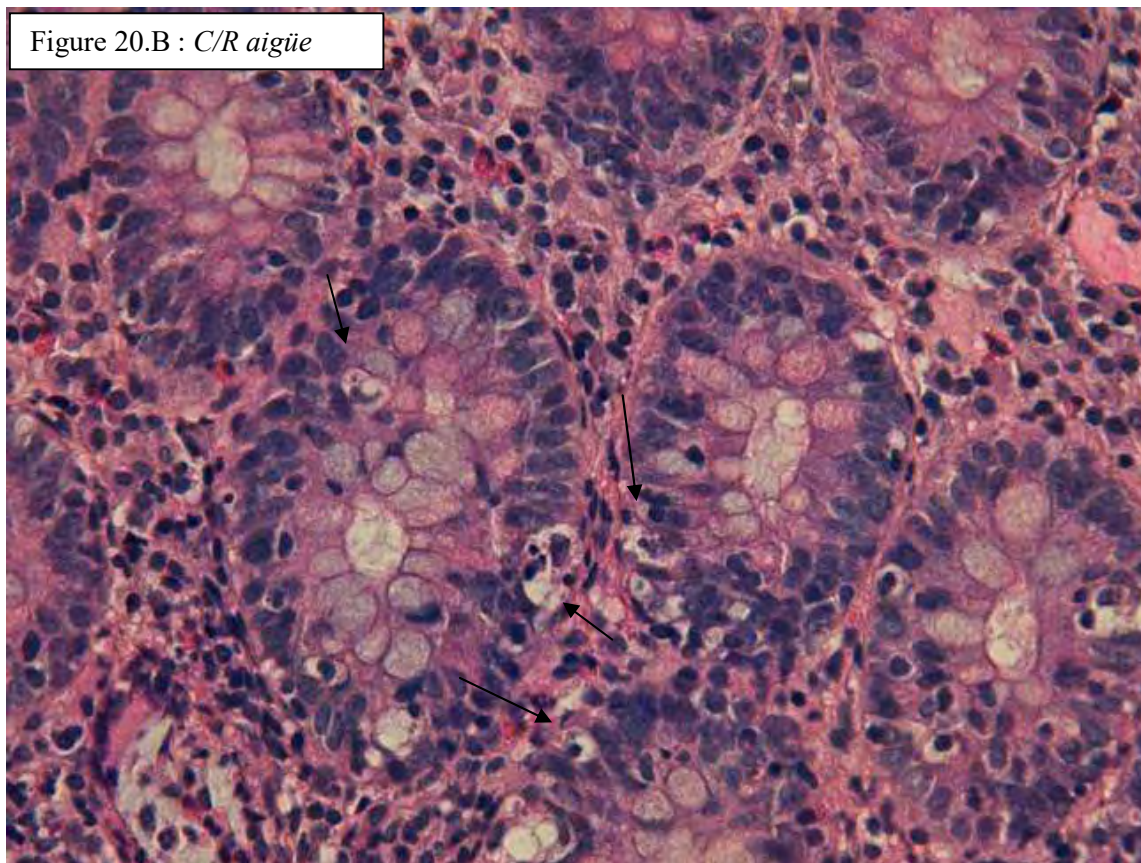


Figure 21 : *C/R chronique Crohn-like*

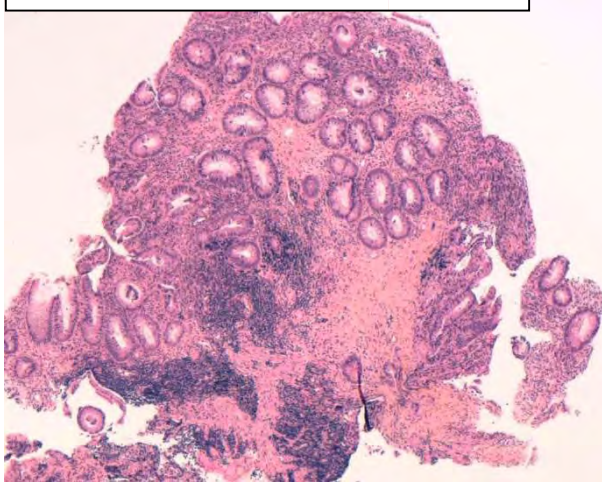


Figure 22 : *C/R oedémato-congestive*

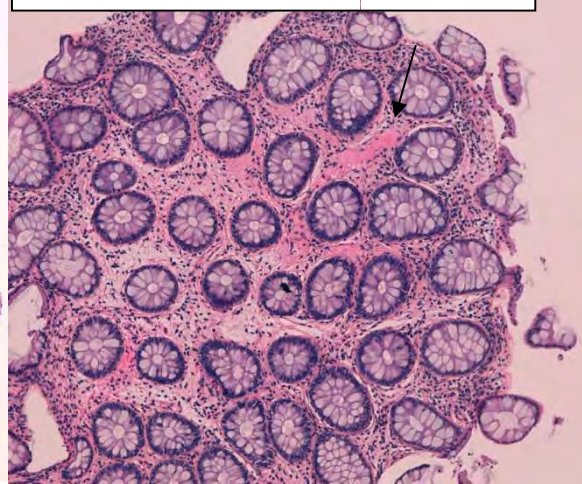
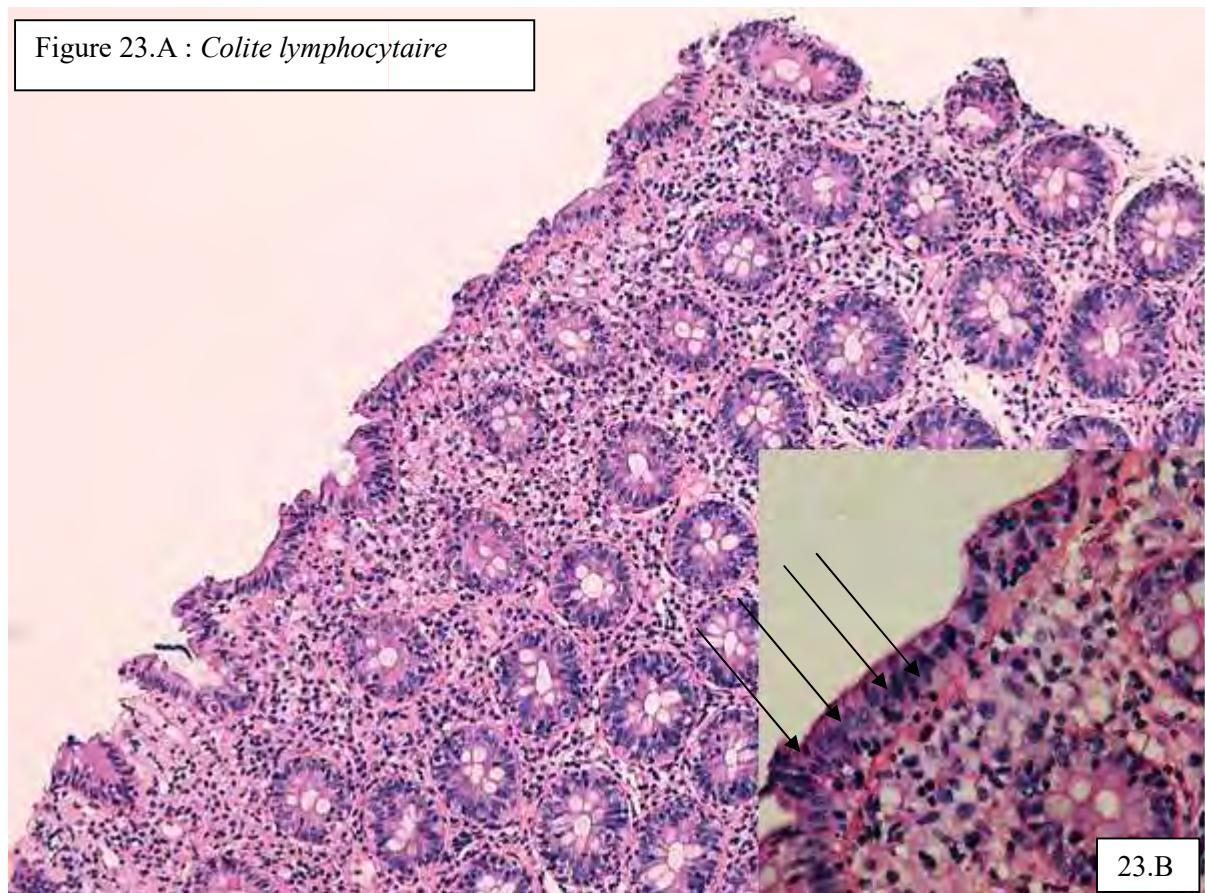


Figure 23.A : *Colite lymphocytaire*



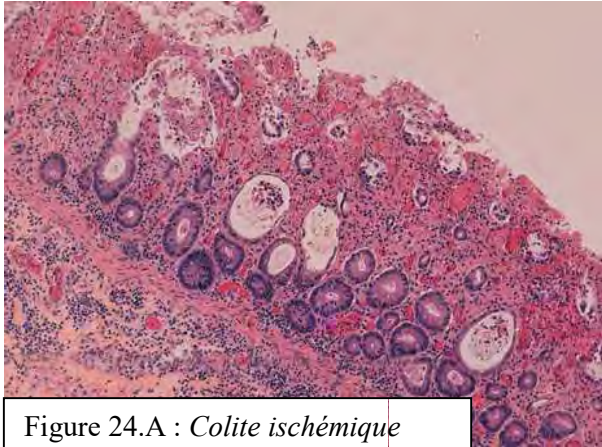


Figure 24.A : *Colite ischémique*

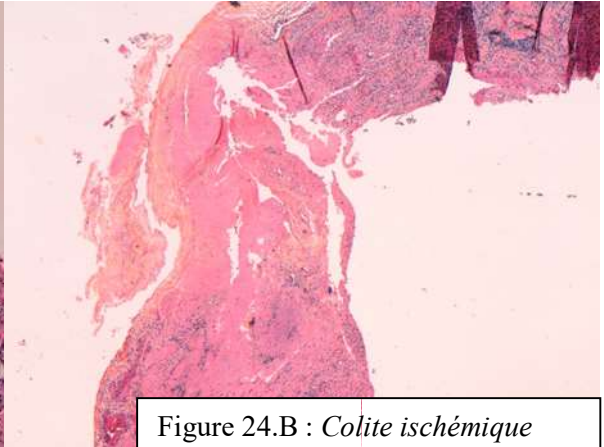


Figure 24.B : *Colite ischémique*

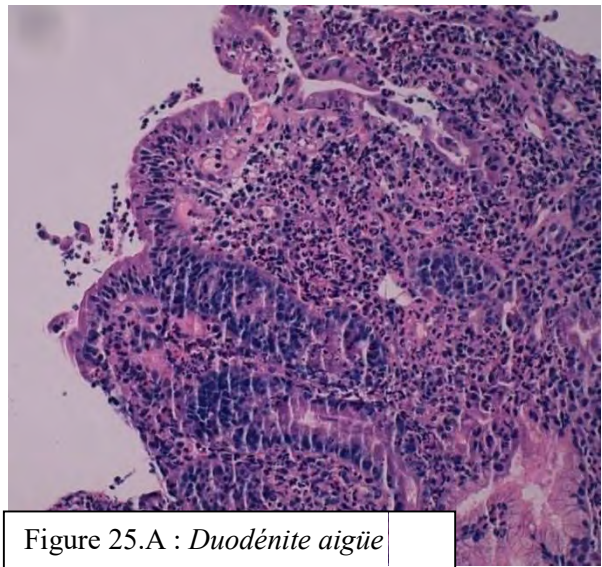


Figure 25.A : *Duodénite aigüe*

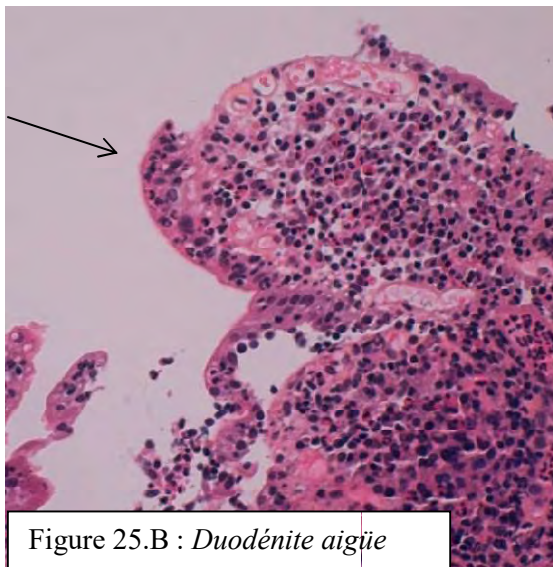


Figure 25.B : *Duodénite aigüe*

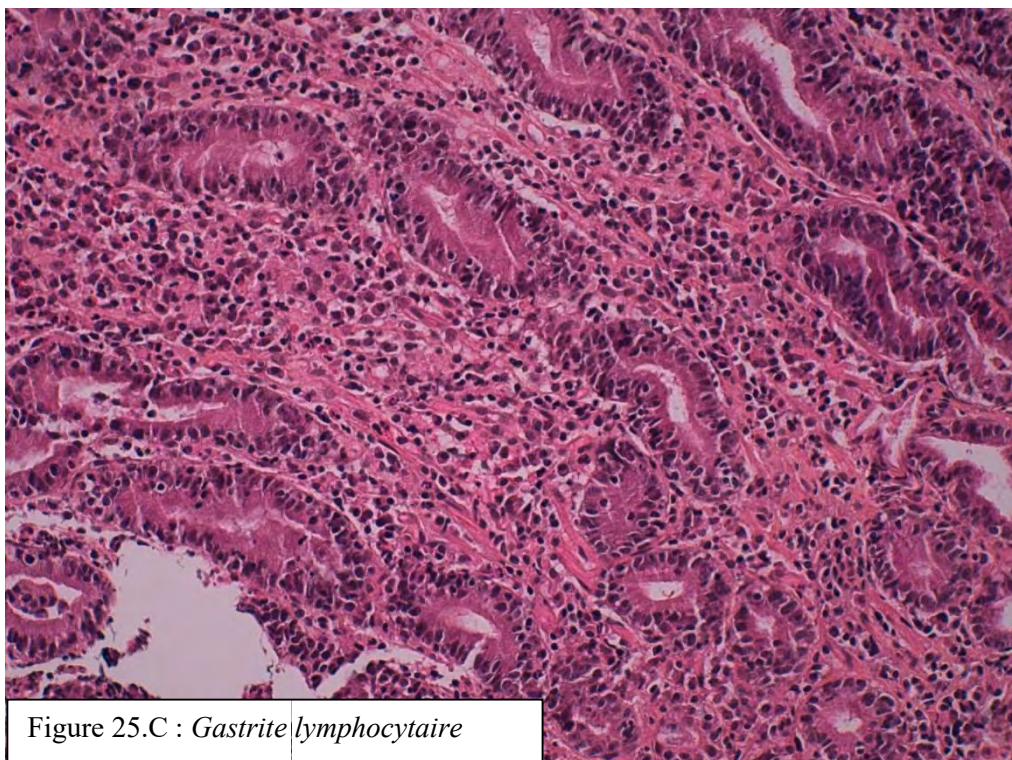


Figure 25.C : *Gastrite lymphocytaire*

Figure 20.A et B : Colite/rectite aigüe :

A : Biopsie sigmoïdienne montrant une muqueuse colique d'architecture conservée, d'aspect régénératif, siège d'un riche infiltrat inflammatoire avec abcès cryptiques (flèches épaisses) et nombreuses images de drop out (flèches fines) (HES x10).

B : Biopsie sigmoïdienne montrant des glandes coliques de répartition régulière, avec exocytose d'éléments inflammatoires au sein de l'épithélium cryptique et présence focalement d'assez nombreux corps de nécrose (flèches fines) (HES x40).

Figure 21 : Colite/rectite chronique active :

Biopsie rectale siège d'anomalies architecturales marquées à type d'atrophie des cryptes qui sont également tortueuses ; infiltrat inflammatoire marqué du chorion, à prédominance lymphoplasmocytaire, atteignant la sous muqueuse : aspect de Crohn-like. (HES ; x4).

Figure 22 : Colite oedémato-congestive :

Muqueuse colique d'architecture conservée, avec un chorion discrètement oedémateux et suffusionnel (flèche), sans franche majoration de l'infiltrat inflammatoire (HES ; x10).

Figure 23.A et B: Colite microscopique de type lymphocytaire :

Muqueuse rectale d'architecture conservée, siège d'un infiltrat inflammatoire mononucléé avec exocytose de nombreux lymphocytes au sein de l'épithélium de surface et des cryptes (flèches) (A. HES ; x20 ; B HES ; x40).

Figure 24.A et B : Colite ischémique :

A: pièce de colectomie subtotale montrant une muqueuse colique comportant de nombreuses glandes fantômatiques au sein d'un chorion fibreux, congestif et suffusionnel (HES ; x10).

B : même pièce de colectomie montrant une atteinte ponctuellement très sévère avec nécrose trans pariétale, amincissement de la paroi et aspect préperforatif (HES ; x5).

Figure 25.A, B et C : Atteinte du tractus digestif haut :

A et B : Biopsie duodénale siège d'une duodénite aigüe intense avec atrophie villositaire (villosités trappues et raccourcies), et riche infiltrat inflammatoire polymorphe du chorion comportant de nombreux polynucléaires neutrophiles (PNN) (HES ; x20) ; A plus fort grossissement, mise en évidence de l'exocytose de nombreux PNN au sein de l'épithélium de surface formant des lésions de villite neutrophilique (HES ; x40).

C : Biopsie gastrique siège d'une gastrite aiguë de type lymphocytaire caractérisée par un chorion comportant un riche infiltrat inflammatoire à prédominance mononucléé avec très nombreux lymphocytes en exocytose dans l'épithélium cryptique (HES ; x20).

Cas particulier des trois patients avec un antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) connu :

- Le patient 3 avait une rectocolite hémorragique (RCH) diagnostiquée 16 ans auparavant, avec interruption du suivi médical depuis plusieurs années et automédication par PENTASA lors des poussées. Nous ne disposons pas de biopsies récentes avant mise sous immunothérapie. Ce patient a développé des diarrhées de grade 2 après 12 cures de nivolumab. Les biopsies réalisées après une corticothérapie par lavements 5 jours auparavant montraient une discrète colite oedémato-congestive, sans modification architecturale, ni signe d'activité. L'évolution a finalement été favorable après une corticothérapie per os (1 mg/kg). La reprise du nivolumab un mois plus tard n'a pas entraîné de récurrence des symptômes.

- Le patient 6 avait également un antécédent de RCH suivie en ville et traitée par Pentasa en cas de poussée. Il avait bénéficié d'une première ligne d'immunothérapie par ipilimumab et nivolumab dans un autre centre qui avait dû être interrompue au bout de deux cures du fait d'un épisode de colite (biopsies non disponibles). Un an plus tard, le patient a débuté une seconde ligne par nivolumab en monothérapie au CHU de Nantes, déclenchant un second épisode de diarrhées de grade 2 (sans glaires associées), sans douleur abdominale, au bout de 21 cures. Le patient différenciait alors cet épisode de ses poussées habituelles de RCH (douleurs abdominales et selles glaireuses). Les biopsies retrouvaient des lésions de colite chronique active avec des signes d'activité modérés et de discrètes anomalies architecturales. L'évolution a été favorable après interruption du traitement, mise en place d'une corticothérapie et réalisation d'une cure d'infliximab. Le traitement par Nivolumab a pu être repris après 7 semaines d'interruption sans récurrence des diarrhées mais a entraîné l'apparition d'une pneumopathie interstitielle et donc l'interruption définitive de l'immunothérapie.

- Le patient 43 avait un antécédent de colite inclassée, suivie en ville, silencieuse depuis 9 ans. Quatre mois après l'initiation du Nivolumab (8 cures), le patient avait présenté un premier épisode de diarrhées et rectorragies. Les biopsies (réalisées en ville) avaient retrouvé une colite chronique active compatible avec une poussée de colite. Un second épisode de diarrhées 5 mois plus tard avait conduit à la réalisation de nouvelles biopsies (toujours en ville) montrant une rectite ulcéreuse compatible cette fois avec une RCH. Les deux épisodes ont été traités par PENTASA qui chaque fois, a permis la reprise du Nivolumab. Un an plus tard, un troisième épisode de diarrhées de grade 3, accompagnées de rectorragies non glaireuses, a conduit à une nouvelle RSS (réalisée au CHU). Cet examen a montré

une colite sévère avec de vastes ulcérations superficielles, des intervalles de muqueuse saine, et une atteinte moindre du rectum. Les biopsies réalisées après 2 semaines de corticothérapie et une cure d'infliximab montraient toujours une colite aiguë sévère, avec une ulcération profonde atteignant la musculature présente sur les fragments biopsiques. L'imputabilité du Nivolumab seul ou de l'exacerbation de la maladie inflammatoire sous-jacente n'a pas été clairement établie. Par ailleurs, le patient a présenté concomitamment un syndrome occlusif sur métastases digestives multiples de la maladie néoplasique initiale. Une prise en charge palliative du patient a donc été mise en place, avec décès du patient un mois plus tard.

D. Corrélations anatomo-cliniques basées sur les prélèvements initiaux

Analyse comparative entre la présentation clinique, endoscopique et les aspects histologiques :

- Parmi les **49 patients atteints de diarrhées isolées (Tableau 9)**, 43% (n=21) ne présentaient aucune anomalie endoscopique : ces patients avaient bénéficié soit d'une RSS (18 patients), soit d'une RSS + FOGD (2 patients), soit d'une coloscopie (1 patient). Parmi ces 21 patients, 2 (9.5%) ne présentaient aucune anomalie à l'examen histologique tandis que le reste des patients présentait soit une C/R aiguë (n=10 ; 47.5%), une C/R chronique active (n=4 ; 19%), soit une C/R oedémato-congestive (n=3 ; 14.5%), soit une Colite microscopique de type lymphocytaire (n=2 ; 9.5%).

57% (n=28) des patients atteints de diarrhées présentaient des anomalies endoscopiques. La majorité d'entre eux (93%, n=26) présentait une atteinte du colon gauche/rectum observée à la RSS (parmi eux, trois avaient également subi une FOGD qui était normale) ; ces lésions correspondaient à l'examen anatomopathologique soit à une C/R aiguë (n=17 ; 65%), une C/R chronique active (n=6 ; 23%), soit une C/R oedémato-congestive (n=3 ; 12%). Un patient était atteint d'une pan-colite avec ulcérations et suintement hémorragique à la coloscopie (FOGD concomitante normale) et présentait une colite ischémique à l'examen histologique de la pièce de colectomie subtotale. Un patient présentait une oesophagite ulcérée isolée à la FOGD, avec une RSS concomitante normale mais l'examen histologique des biopsies coliques mettait en évidence une colite oedémato-congestive (oesophage non biopsié).

Tableau 9 : Comparaison des aspects endoscopiques et histologiques des 49 patients se plaignant de diarrhées isolées :

Aspect endoscopique chez les 49 patients présentant des diarrhées	Type d'examen endoscopique et segments atteints :	Aspect histologique
ABSENCE d'anomalie endoscopique : 43% (n=21)	➤ RSS : 85.5% (n=18) ➤ RSS + FOGD : 9.5% (n=2) ➤ Coloscopie : 5% (n=1)	• <u>Aucune lésion</u> : 9.5% (n=2) • C/R aigüe : 47.5% (n=10) • C/R chronique active : 19% (n=4) • C/R oedémato-congestive : 14.5% (n=3) • Colite microscopique de type lymphocytaire : 9.5% (n=2)
PRESENCE d'anomalies endoscopiques : 57% (n=28)	➤ RSS : 88% (n=23) ➤ RSS + FOGD : 12% (n=3) } <u>Colon G / Rectum</u> 93% (n=26)	• C/R aigüe : 65% (n=17) • C/R chronique active : 23% (n=6) • C/R oedémato-congestive : 12% (n=3)
	Coloscopie + FOGD (n=1) <u>Pan colite : 3.5%</u> <u>(n=1)</u>	• Colite ischémique (n=1)
	RSS + FOGD : 3.5% (n=1) <u>Oesophagite : 3.5%</u> <u>(n=1)</u>	• Colite oedémato-congestive (n=1)

- Parmi les **3 patients présentant des diarrhées et des vomissements**, un patient ne présentait aucune anomalie à l'examen endoscopique (RSS + FOGD), néanmoins, une C/R aigüe était mise en évidence à l'examen histologique. Les deux autres patients présentaient une duodénite non ulcérée endoscopique (l'un des patients seulement avait eu une RSS concomitante qui était normale) et une duodénite aigüe avec atrophie villositaire à l'examen histologique.
- Parmi les **deux patients atteints de vomissements isolés**, le premier présentait à la fois des lésions d'oesophagite, de gastrite avec lambeaux de muqueuse se décollant et de duodénite non ulcérée à l'examen endoscopique (pas d'exploration digestive basse chez ce patient) correspondant en histologie à une gastrite et une duodénite lymphocytaires (oesophage non biopsié). Le second patient présentait une duodénite ulcérée à la FOGD (coloscopie concomitante normale) correspondant à une duodénite aigüe avec atrophie villositaire sur les biopsies.
- Enfin le **patient présentant des rectorragies isolées** présentait à la RSS une atteinte inflammatoire du bas rectum avec érosions superficielles et disparition de la trame vasculaire. A l'examen anatomopathologique, on retrouvait une colite chronique active.

Finalement, si l'on considère l'ensemble des patients, tous symptomatiques, 33 (60%) présentaient des lésions endoscopiques tandis que 22 (40%) avaient une exploration endoscopique normale. Cependant, quel que soit l'aspect endoscopique, la grande majorité (96%) d'entre eux présentait des anomalies histologiques digestives hautes ou basses.

Parmi les 22 patients ayant une endoscopie normale, la majorité d'entre eux (91%) présentait bien des lésions histologiques.

Par ailleurs, si l'on s'intéresse uniquement aux douze patients ayant bénéficié d'une FOGD, il est à noter que l'examen était normal chez 7 d'entre eux (58%) et aucune biopsie du tractus gastrointestinal haut n'a été réalisée pour ces patients (ils avaient par ailleurs bénéficié d'une coloscopie ou RSS concomitante avec réalisation de biopsies digestives basses). Les 5 autres patients présentant des anomalies endoscopiques ont été détaillés ci-dessus.

Influence de la chimiothérapie sur la précipitation/aggravation des signes cliniques et endoscopiques:

Afin d'évaluer l'influence de la chimiothérapie, nous nous sommes intéressés au groupe ICI + chimiothérapie, ce dernier comportant une majorité de patients traités par combothérapie (5/7 patients), et nous l'avons comparé au groupe combothérapie. La chimiothérapie ne semblait pas aggraver ou précipiter les signes de sévérité clinique (grade et délai d'apparition de l'IRAE), et les marqueurs de sévérité histologiques (activité marquée et/ou ulcération et/ou signes d'ischémie). La répartition des catégories lésionnelles histologiques était également proche entre les deux groupes (Tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison des groupes combothérapie et ICI + chimiothérapie (n=18) :

	COMBINAISON (n = 11)	ICI + CHIMIOOTHER APIE (n = 7)	p
Délai moyen (semaines) d'apparition de l'IRAE , moyenne (n=18)	8.00 (±4.27)	20.6 (±29.9)	0.93 (Mann-Whitney)
Grade IRAE (n=18)			
• 1/2 (n=9)	6 (55%)	3 (43%)	1 (Fisher)
• 3/4 (n=9)	5 (45%)	4 (57%)	
Catégories lésionnelles histologiques, n=18			
• C/R Aigüe (n=8)	5 (45%)	3 (43%)	1 (Fisher)
• Atteinte digestive haute (n=4)	2 (18%)	2 (29%)	
• C/R chronique active (n=3)	2 (18%)	1 (14%)	
• C/R oedémato-congestive (n=2)	1 (9.5%)	1 (14%)	
• Colite ischémique (n=1)	1 (9.5%)	0 (0%)	

Sévérité des lésions hisitologiques	• Présence	5 (45%)	3 (43%)	1(Fisher)
	• Absence	6 (55%)	4 (57%)	

Relation entre le type d'immunothérapie et la sévérité clinique :

La sévérité des symptômes cliniques (grade des IRAE) n'était pas liée au type de protocoles thérapeutiques (**Tableau 11** ; $p=0.29$). Pour un patient le grade IRAE n'était pas connu, il a été exclu de l'analyse.

Tableau 11 : Relation entre le type d'immunothérapie et grade des IRAE (n=54) :

Type d'immunothérapie n=54	IRAE grade 1/2 (n = 20)	IRAE grade 3/4 (n = 34)	Test de Fisher $p=0.29$
Anti-PD-1 n=22	5 (25%)	17 (50%)	
Anti-CTLA-4 n=14	6 (30%)	8 (24%)	
Combinaison n=11	6 (30%)	5 (15%)	
ICI + Chimiothérapie n=7	3 (15%)	4 (12%)	

Relation entre le type d'immunothérapie et les critères de sévérité histologique :

La présence de marqueurs de sévérité histologique (activité marquée et/ou ulcération et/ou signes d'ischémie) n'était pas liée au protocole d'immunothérapie (**Tableau 12** ; $p=0.41$).

Tableau 12 : Relation entre le type d'immunothérapie et les critères de sévérité histologique (n=55) :

Type d'immunothérapie n=55	Présence de critère de sévérité (n = 16)	Absence de critère de sévérité (n = 39)	Test Fisher $p=0.41$
anti-PD1 n=23	5 (31%)	18 (46%)	
Anti-CTLA-4 n=14	3 (19%)	11 (28%)	
Combinaison n=11	5 (31%)	6 (15%)	
ICI +Chimiothérapie n=7	3 (19%)	4 (10%)	

Relation entre le type d'immunothérapie et les catégories lésionnelles histologiques :

Tous les différents schémas d'immunothérapies administrées (Anti-CTLA4, Anti-PD-1, combinaison ou ICI + chimiothérapie) étaient impliqués dans chaque catégorie lésionnelle histologique, sans différence statistiquement significative observée, réserve faite des petits effectifs de patients dans chaque catégorie (**Tableau 13** ; $p=0.64$).

Tableau 13 : Répartition des différents types d'immunothérapie selon la catégorie lésionnelle histologique (n=55) :

Type d'immunothérapie:	C/R Aigüe (n = 28)	C/R Chronique active (n = 11)	C/R Oedémato-congestive (n = 7)	Atteinte digestive haute (n = 4)	C/R Microscopique (n = 2)	Muqueuse normale (n = 2)	Colite Ischémique (n = 1)	Test Fisher :
Anti-PD1 n=23	12 (43%)	5 (45%)	3 (43%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (50%)	0 (0%)	p=0.64
Combinaison n=11	5 (18%)	2 (18%)	1 (14%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
Anti-CTLA-4 n=14	8 (29%)	3 (27%)	2 (29%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	
ICI chimiothérapie n=7	3 (11%)	1 (9%)	1 (14%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Relation entre l'administration d'une corticothérapie avant biopsie et anomalies histologiques observées :

La moitié des patients avait reçu une corticothérapie avant la réalisation des prélèvements tissulaires. Pour un patient cette information n'était pas connue, il n'a pas été pris en compte dans l'analyse. La fréquence des colites, qu'elles soient aiguës, chroniques ou oedémato-congestives était globalement assez proche dans les deux groupes de patients avec ou sans corticothérapie (CTC). En revanche, les 4 patients présentant une atteinte du tractus digestif haut n'avaient pas reçu de corticoïdes (**Tableau 14** : p=0.12).

Tableau 14 : Corrélation entre prise d'une corticothérapie avant prélèvement tissulaire et anomalies histologiques (n=54):

CTC* avant traitement:	C/R Aigüe (n = 28)	C/R Chronique active (n = 11)	C/R Oedémato-congestive (n = 7)	Atteinte digestive haute (n = 4)	C/R Microscopique (n = 1)	Muqueuse normale (n = 2)	Colite Ischémique (n = 1)	Test Fisher :
Absence n=27	15 (54%)	6 (55%)	2 (29%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.12
Présence n=27	13 (46%)	5 (45%)	5 (71%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	

*CTC : corticothérapie

Relation entre la durée moyenne séparant l'apparition des signes cliniques (IRAE principal) et la réalisation des endoscopies / prélèvements tissulaires et les lésions histologiques observées :

Jusqu'à 3.5 semaines de délai, on retrouvait plutôt des lésions aiguës : C/R aiguës, C/R oedémato-congestives, Colite ischémique et une Atteinte digestive haute (Duodénite avec atrophie villositaire ou gastrite/ duodénite lymphocytaire). En revanche, après 5 à 6 semaines de délai, on retrouve plutôt des lésions chroniques : C/R chronique active, Colite microscopique ou même plus aucune lésion. Cependant ces différences observées n'étaient pas significatives (**Tableau 15** ; $p=0.9$).

Tableau 15 : Corrélation entre le délai moyen entre l'apparition des signes cliniques et la réalisation des biopsies et les anomalies histologiques (n=55) :

	C/R Aigüe (n = 28)	C/R chronique active (n = 11)	C/R oedémato-congestive (n = 7)	Atteinte digestive haute (n = 4)	C/R Microscopique (n = 2)	Normal (n = 2)	Colite ischémique (n = 1)	Test Kuskall Wallis :
Délai (semaines)	3.54 (± 3.75)	5.91 (± 6.86)	3.43 (± 2.15)	2.00 (± 0.816)	5.00 ($\pm$)	6.00 (± 7.07)	3.00 ($\pm$)	$p=0.9$

Relation entre la durée moyenne des signes cliniques (IRAE principal) et présence d'une ulcération à l'examen anatomopathologique :

Enfin, nous avons remarqué une relation entre la durée moyenne des IRAE et la présence d'une ulcération à l'examen anatomopathologique. En effet, la durée d'évolution des symptômes était une fois et demie plus longue en cas d'ulcération qu'en l'absence de celle-ci (autour de 11 semaines contre 7 semaines ; **Tableau 16**: $p= 0.016$). Pour un patient, cette durée n'était pas connue, il a été exclu de l'analyse.

Tableau 16 : Durée moyenne des IRAE selon la présence ou non d'une ulcération à l'examen anatomopathologique (n=54) :

Ulcération en histologie	Durée moyenne des symptômes (écart-type)	min	max	Test Mann-Whitney
Non n=47	6.87 (± 6.50)	0	38.0	p=0.016
Oui n=7	11.1 (± 4.71)	4.00	17.0	

E. Suivi des patients

1. Traitement reçu lors de l'épisode initial et reprise d'une immunothérapie :

Concernant le suivi des patients, quasiment tous (n=54 ; 98%), excepté un, ont reçu un traitement symptomatique et/ou une antibiothérapie et/ou une corticothérapie et/ou de l'infliximab lors de

l'épisode initial (**Tableau 17**). Chez ce patient, l'évolution a été spontanément favorable avec l'interruption de l'immunothérapie.

La majorité des patients (n=52 ; 95%). a reçu un traitement symptomatique (régime sans résidu, anti-diarrhéique, anti-nauséeux, inhibiteurs de pompe à protons...). 7% des patients ont reçu une antibiothérapie. Quarante trois patients (78%) ont reçu une corticothérapie lors de l'épisode initial dont 10 (23%) ayant reçu une dose allant jusqu'à 1 mg/kg et 33 (77%) ayant reçu une dose de 1 à 2 mg/kg.

Dix huit patients (33%) ont reçu de l'infliximab dont 13 (72%) en ayant reçu une cure et 5 (28%) deux cures.

42% des patients ont pu reprendre une immunothérapie dans un délai moyen de 23 semaines (écart type : 40) après la résolution du premier épisode. Parmi eux, 14 patients (61%) ont repris la même immunothérapie : Anti-PD-1 en monothérapie (8 patients ; 57%) ou combinaison d'ICI (6 patients ; 43%). Les 9 patients (39%) ayant changé d'immunothérapie ont tous été traités par nivolumab (monothérapie) en deuxième ligne.

Parmi les 23 patients ayant repris une immunothérapie, 7 (30%) ont récidivé l'IRAE initial.

Tableau 17 : Suivi des patients : traitement et reprise d'une immunothérapie :

	Nombre de patients (%)
Type de traitement :	
Traitement symptomatique	52 (95)
Antibiothérapie	4 (7)
Corticothérapie	43 (78)
Infliximab	18 (33)
Reprise d'un traitement par ICI :	23 (42)
même traitement	14 (61)
autre traitement (nivolumab en monothérapie)	9 (39)

2. Suivi des patients avec biopsies séquentielles :

Des biopsies séquentielles ont été réalisées chez 15 patients durant leur suivi. Celles-ci ont également été analysées et classées par catégorie histologique. Douze de ces patients seront présentés dans le **Tableau 18** ci-dessous, prenant en compte l'évolution des aspects cliniques, endoscopiques et anatomopathologiques. Les 3 autres patients seront présentés dans un second temps, en raison de biopsies séquentielles plus nombreuses.

Les délais entre les prélèvements étaient variables s'étalant entre quelques jours et 3 mois. La plupart des patients étaient traités par Ipilimumab (n=5) ou combinaison d'ICI (n=4) tandis que 3 patients étaient traités par nivolumab seul. La moitié des patients présentait des lésions de C/R aigüe à deux reprises.

Pour l'un des patients, de sexe masculin (patient 24), une colite collagène a été diagnostiquée 34 semaines après l'initiation de l'immunothérapie (nivolumab), non vue sur une première biopsie recto-sigmoïdienne 10 jours auparavant. De plus, l'endoscopie montrait des lésions pétéchiales pancoliques et des ulcérations sigmoïdiennes.

Un autre patient (patient 33) présentant des diarrhées de grade 3 et des rectorragies après 3 cures d'ipilimumab, présentait sur deux RSS espacées de seulement 4 jours, tantôt des lésions de colite aigüe et tantôt des lésions de colite chronique active suggérant la coexistence de ces lésions.

Tableau 18 : Evolution des aspects cliniques, endoscopiques et anatomopathologiques pour 12 patients:

N° patient	Présentation clinique et endoscopique initiale	Première biopsie	Traitement	Délai entre les biopsies	Contexte clinique/Endoscopie : (2 ^{ème} biopsie)	Seconde biopsie
4	- Mélanome traité par Ipilimumab (1 cure) - Diarrhée grade 4 - RSS : rectocolite aigüe énanthémateuse avec micro-ulcérations	C/R AIGÛE : Activité marquée (cryptite, abcès cryptiques) et aspect focalement régénératif	- Antibiothérapie et ttt symptomatique - Corticoïdes IV 2mg/kg car réaggravation (deux jours av 2eme biopsie)	3 semaines	- Hémorragie digestive basse - RSS : Colite sévère, ulcérée, avec par endroit une mise à nu de la musculature.	C/R AIGÛE : Nette diminution de l'activité, pas de signe de chronicité,
5	- Mélanome traité par Ipilimumab (4 cures) - Diarrhées grade 3 - RSS : colite aigüe grave, avec multiples ulcérations	C/R AIGÛE ulcérée : Activité marquée (cryptite, abcès cryptiques), aspect régénératif	Corticothérapie 2 mg/kg et infliximab (une cure)	6 semaines	- régression des diarrhées - RSS (de contrôle) : nette amélioration, colite minime non ulcérée	C/R AIGÛE non ulcérée : Nette diminution de l'activité. Pas de signe de chronicité.
7	- Mélanome traité par Ipilimumab (3 cures) - Diarrhées grade 3 - RSS : muqueuse congestive, suffusionnelle, et purpurique.	C/R OEDEMATO-CONGESTIVE : Discrètes lésions de colite congestive et oedémateuse	Corticothérapie IV 2mg/kg	8 semaines	- disparition des diarrhées - RSS (de contrôle) : normale	C/R OEDEMATO-CONGESTIVE : Idem biopsie 1

8	- Mélanome traité par Nivolumab + Ipilimumab (3 cures) - Diarrhées et colite de grade 4 compliquées de choc hémorragique - Coloscopie : multiples ulcérations creusantes à partir du sigmoïde avec suintement hémorragique	C. ISCHEMIQUE : colite aigüe ischémique, préperforative et ulcérée avec atteinte pan pariétale focale. (Figure 26.A.)	- Colectomie subtotale ; corticothérapie IV 2mg/kg et infliximab (une cure)	6 semaines	- reprise immunothérapie (une cure) car progression néoplasique : apparition de glaires verdâtres au niveau de la stomie, saignements stomiaux, déglobulisation - RSS : muqueuse recto-sigmoïde congestive et érodée.	C/R AIGÛE : Colite aigüe très active et régénérative ; pas de lésion ischémique. (Figure 26.B.)
9	- Mélanome traité par ipilimumab (4 cures) - Diarrhées grade 1 - RSS 1 (évanthème + micro-érosions éparses) et RSS 2 à J+9 (ulcérations rectales).	C/R AIGÛE : <i>biopsies 1 et 2 identiques</i> : de colite aigüe légère, rares images de cryptite et rares microgranulomes	-Corticothérapie IV initiée à 1 mg/kg avant la biopsie 1, puis majorée à 2 mg/kg	7 jours	-Aggravation des diarrhées (grade 2) malgré poursuite de la corticothérapie. - Coloscopie (3^{ème} série de biopsies) : colite étendue ulcérée du colon droit, transverse et gauche, avec fissures annales.	C/R AIGÛE : Biopsies 3, étagées : colite aigüe modérée avec abcès cryptiques (pas de granulome)
13	- Mélanome traité par Nivolumab + Ipilimumab (5 cures) - Diarrhées grade 2 - RSS : évanthème recto-sigmoïdien.	C/R AIGÛE : Colite aigüe modérée avec régénération	Corticothérapie IV 1 mg/kg et infliximab (1 cure)	4 semaines	- Récidive diarrhées (grade 2) malgré poursuite de la corticothérapie - RSS : muqueuses colique et rectale inflammatoire	C/R AIGÛE : Idem biopsie 1.
22	- Mélanome traité par Nivolumab (5 cures) - Diarrhées grade 3 -RSS : normale - Corticothérapie (1 mg/kg) et une cure d'infliximab avant biopsie	C/R OEDEMATO-CONGESTIVE : aspect désertifié du chorion.	Corticothérapie (1 mg/kg)	8 semaines	-Rechute avec diarrhées de grade 3 à l'arrêt de la corticothérapie : reprise d'une corticothérapie et nouvelle cure d'infliximab avant 2^{ème} biopsie -RSS : normale	C/R OEDEMATO-CONGESTIVE : Idem biopsie 1
24	- Carcinome pulmonaire non à petites cellules traité par Nivolumab (13 cures) - Diarrhées grade 2 et hypokaliémie - RSS : multiples micro-ulcérations millimétriques colorectales.	C/R AIGÛE non ulcérée : Colite aigüe marquée (Figure 27.A.)	Corticothérapie (0.5mg/kg PO)	10 jours	- Persistance diarrhées (grade 4) et hypokaliémie, déglobulisation nécessitant passage en réanimation -Coloscopie : lésions pétéchiales pancoliques et ulcérations sigmoïdiennes	C. MICROSCOPIQUE : colite collagène atteignant les segments transverse, sigmoïde et le haut rectum. (Figure 27.B.)

	Corticothérapie initiée une semaine avant biopsie (0.5mg/kg PO)					
33	- Mélanome traité ipilimumab (3 cures) - Diarrhées grade 3, un épisode de rectorragies - RSS : rectocolite modérée, non ulcérée Corticothérapie IV, débutée 24h avant biopsie	C/R AIGÛE non ulcérée : colite aigüe sévère, très active, régénérative. (Figure 28.A.)	Corticothérapie IV	4 jours	- Récidive des rectorragies et des diarrhées (poursuite de la corticothérapie 2 mg/kg) - RSS : multiples ulcérations coliques ; rectum normal.	C/R CHRONIQUE ACTIVE : colite active ulcérée + infiltrat lymphocytaire marqué et profond + discrètes anomalies architecturales (Figure 28.B. et C.)
50	- Carcinome pulmonaire non à petites cellules traité par Nivolumab + Ipilimumab (9 cures) - Diarrhées grade 2 - RSS : normale	C/R AIGÛE : colite aigüe légère	Corticothérapie (0.5mg/kg) pendant une semaine	1 mois	- Rechute avec récurrence des diarrhées 2 semaines après arrêt de la corticothérapie - RSS : colite énanthémateuse.	C/R AIGÛE : colite aigüe régénérative avec majoration des signes d'activité.
54	- Mélanome traité par Nivolumab (6 cures) - Diarrhées grade 2 - RSS : normale Corticothérapie (IV 1.5 mg/kg) introduite deux jours avant la biopsie + Infliximab : une cure	NORMAL	Corticothérapie (IV 1.5 mg/kg)	3 mois	- Récidive des diarrhées à l'arrêt de la corticothérapie initiale - RSS : colite érythémateuse minime	NORMAL
55	- Adénocarcinome colo-rectal traité par Nivolumab + Ipilimumab (3 cures) - Diarrhées et vomissements de grade 2 - RSS et FOGD : normales	C/R AIGÛE : colite aigüe légère	Traitement symptomatique	4 semaines	- Réalisation d'une nouvelle cure d'ICI: récurrence des symptômes, avec altération de l'état général nécessitant un passage en réanimation - RSS et FOGD RSS : Rectosigmoïdite énanthémateuse purpurique non érosive aspécifique. FOGD normale.	C/R AIGÛE + DUODENITE AIGÛE : rectite aigüe modérée (apparition d'abcès cryptiques). Duodénite aigüe modérée, avec atrophie villositaire.

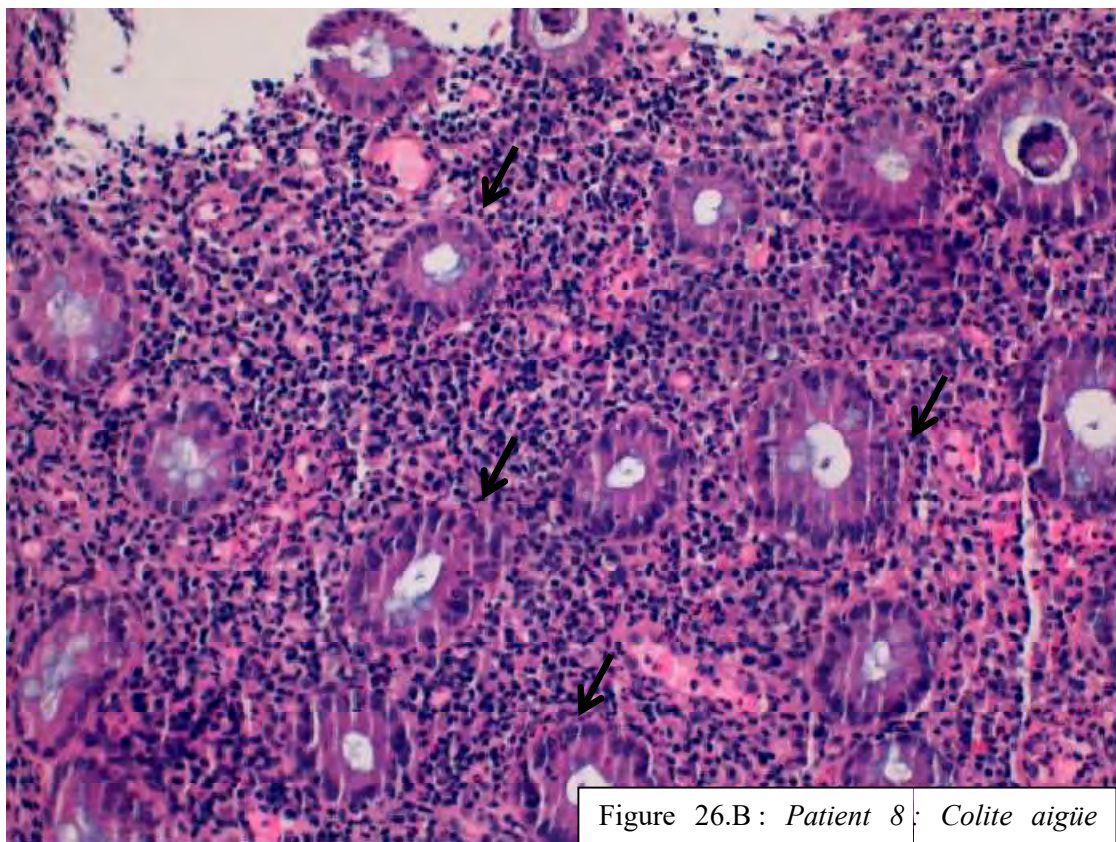
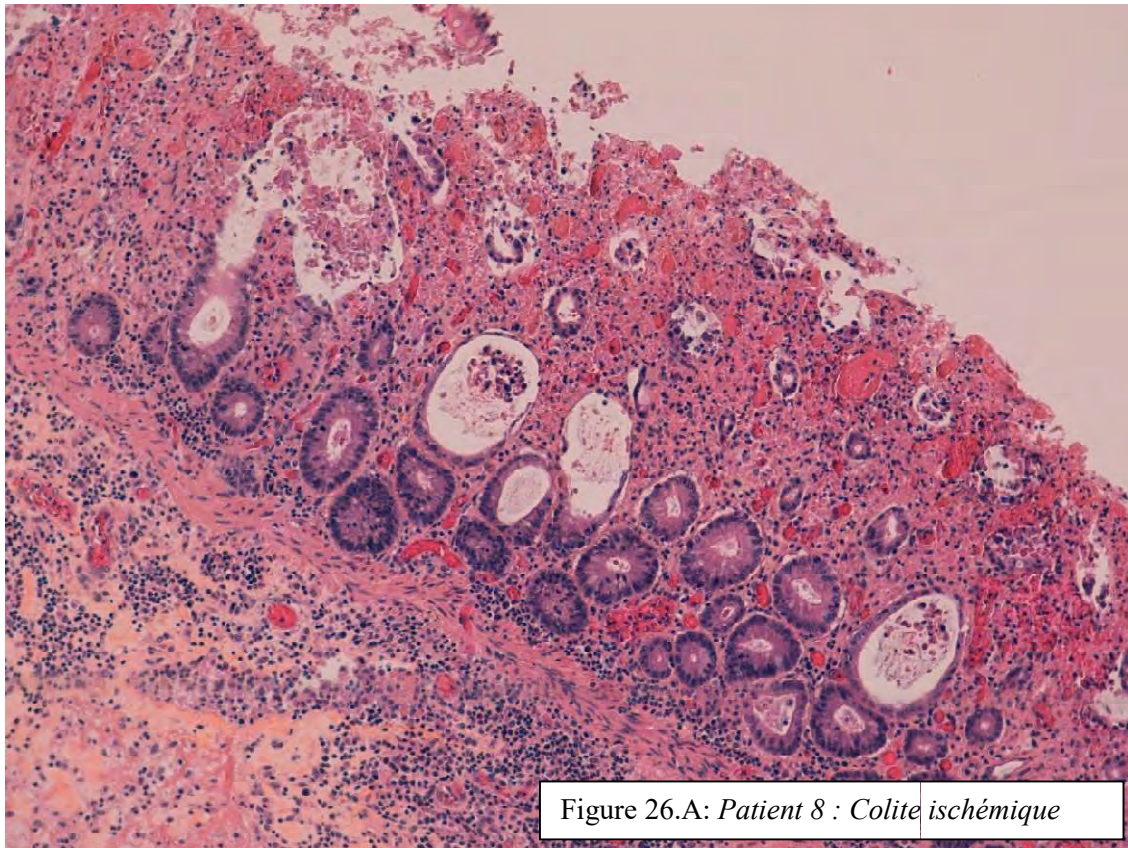


Figure 27.A : Patient 24 : Colite aigüe

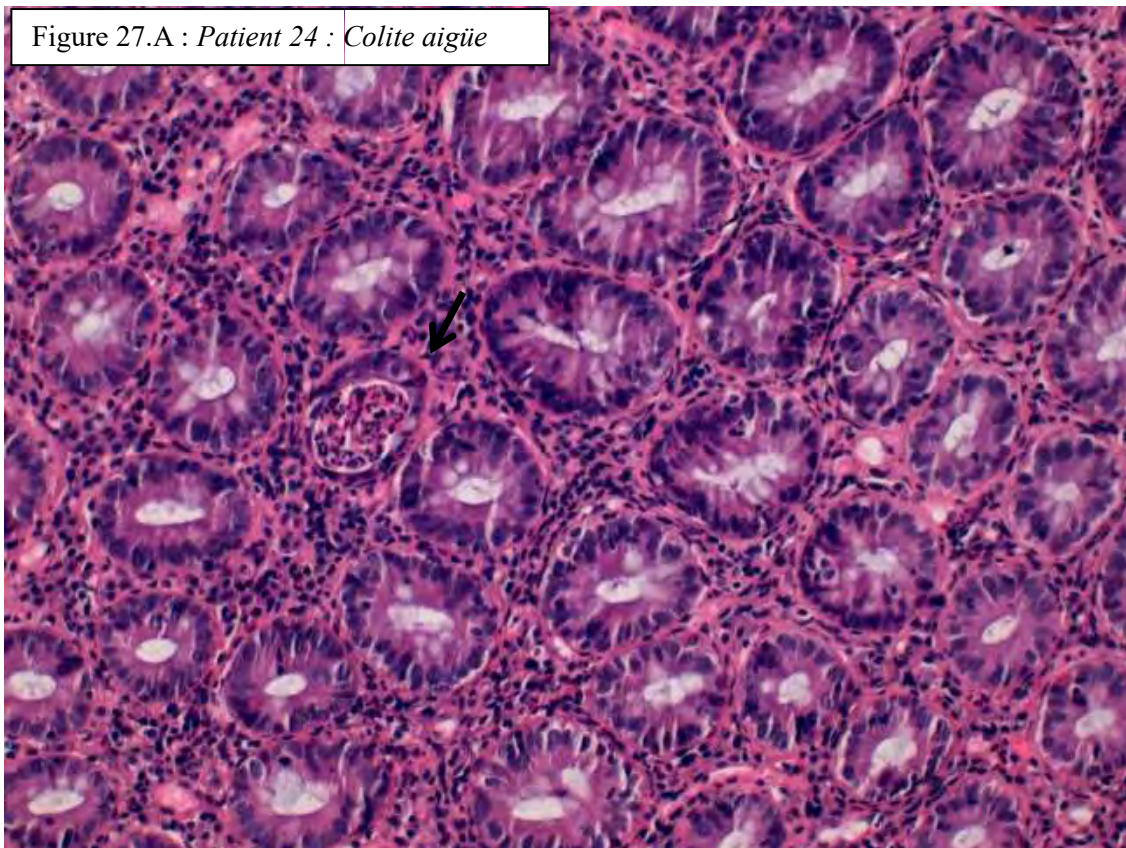


Figure 27.B : Patient 24 : Colite collagène

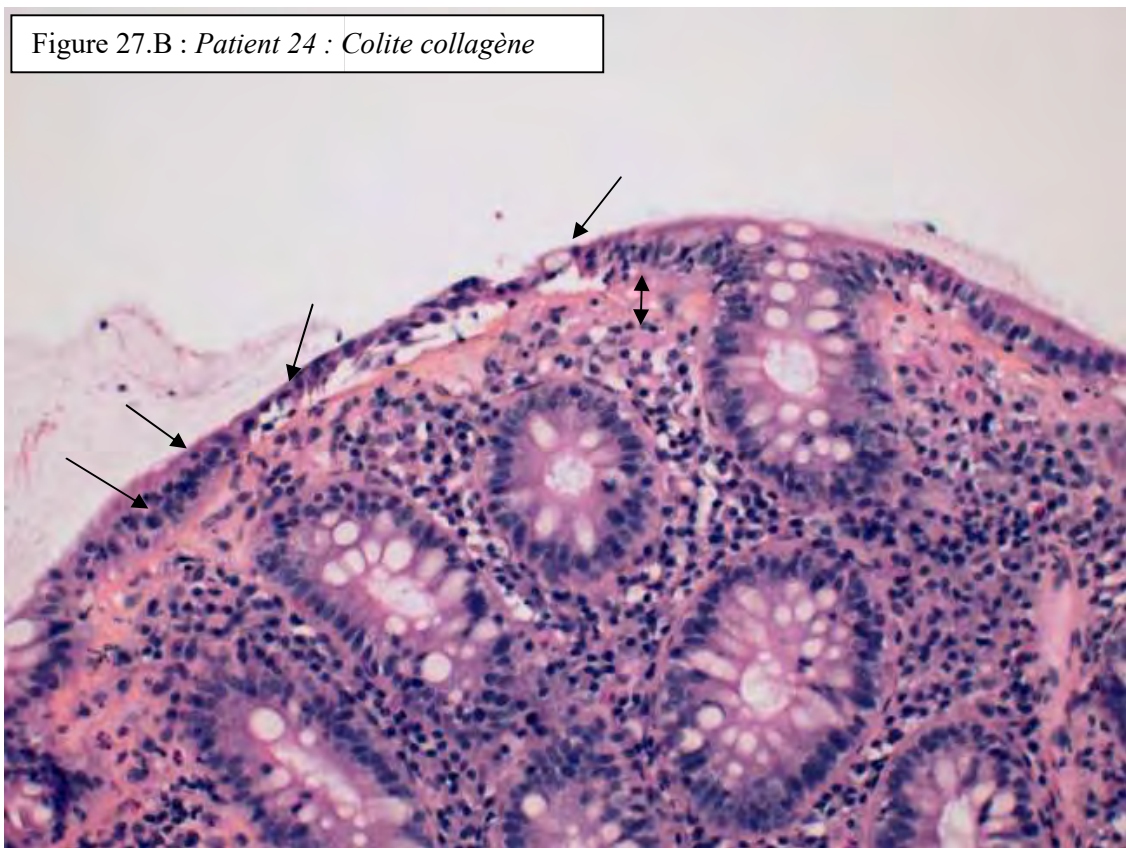


Figure 28.A : *Patient 33 : Colite aigüe*

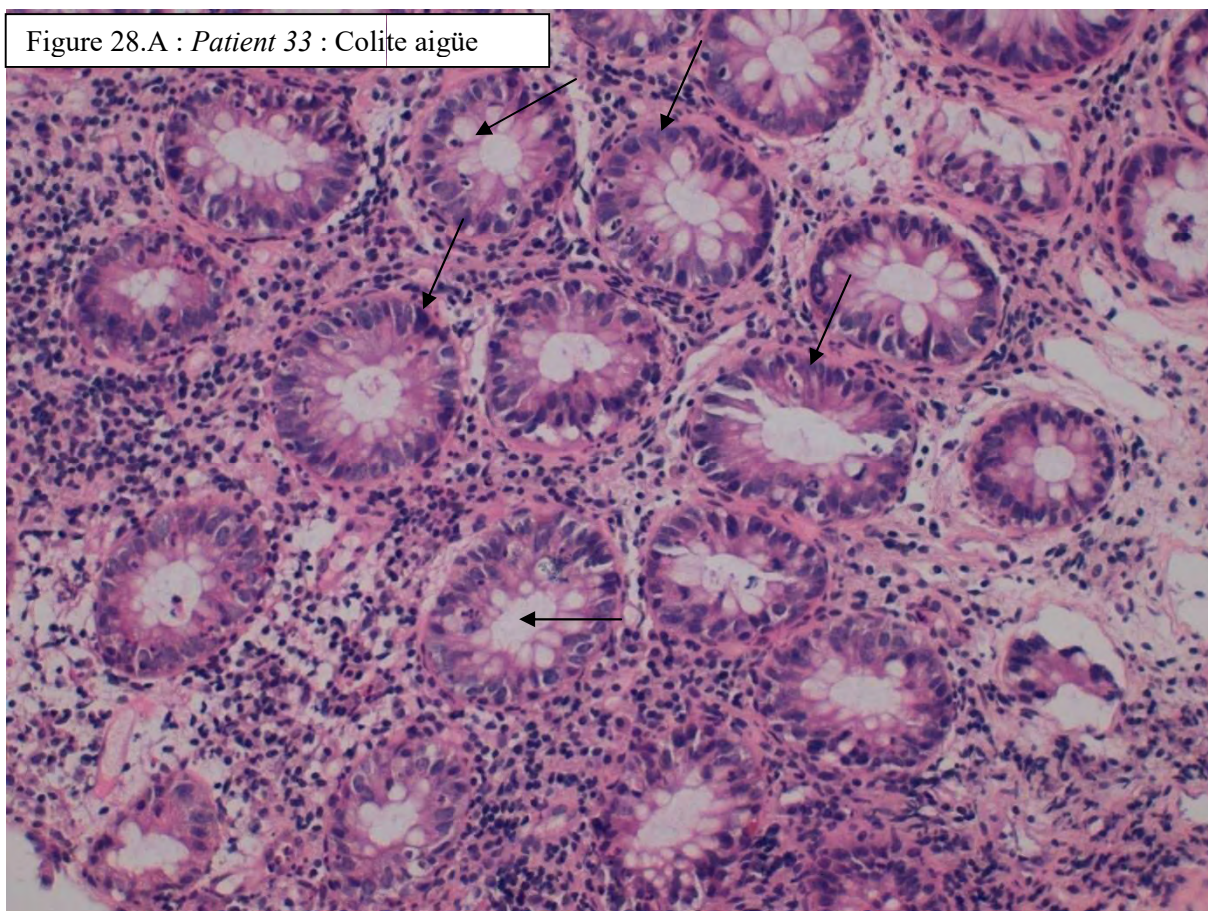


Figure 28.B : *Patient 33 : Colite chronique active*

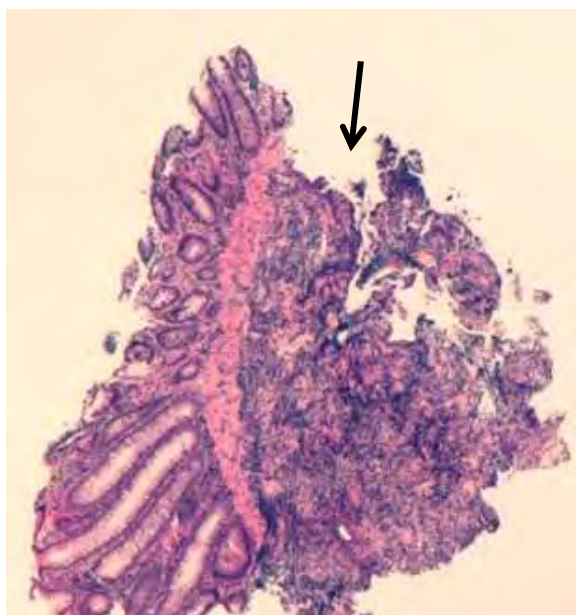


Figure 28.C : *Patient 33 : Colite chronique active*

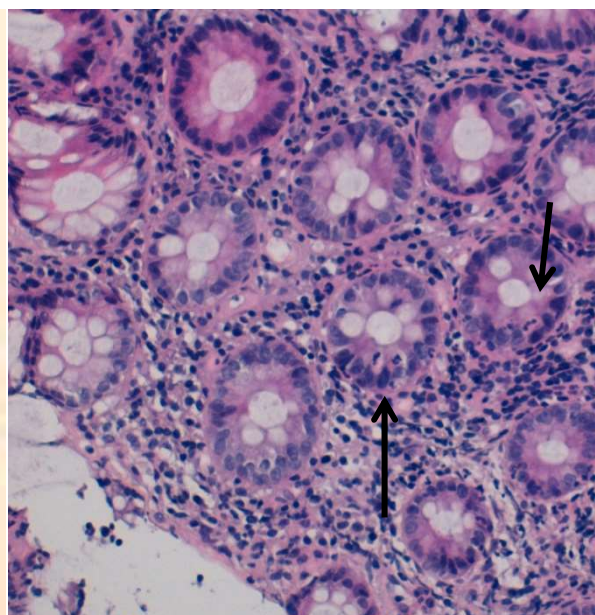


Figure 26 : Patient 8 : Colite ischémique => Colite aigüe

A. Pièce de colectomie subtotale : muqueuse colique ischémique, d'aspect déshabillée, avec glandes fantomatiques et chorion suffusionnel (HES ; x10).

B. Biopsies coliques réalisées 6 semaines après la colectomie : lésions de colite aigüe marquée avec cryptite (flèches) ; pas d'aspect ischémique (HES ; x20).

Figure 27 : Patient 24 : Colite aigüe =>Colite collagène :

A. Biopsie colique initiale montrant une colite aigüe active avec micro-abcès (flèche) (HES ; x10) ;

B. Deuxième biopsie ayant intéressé une muqueuse colique droite siège d'une colite collagène caractérisée par un épaississement fibreux de la membrane basale sous-épithéliale (double flèche), avec un épithélium de surface parfois aplati, se décollant et comportant des lymphocytes en exocytose (flèches fines) (HES ; x20).

Figure 28 : Patient 33 : Colite aigüe =>Colite chronique active :

A. Biopsie colique initiale montrant des lésions de colite aigüe active (flèches) sans modifications architecturale (HES ; x20).

B.C. Deuxième biopsie montrant une colite chronique active ulcérée, avec infiltrat inflammatoire lymphocytaire marqué et profond et discrètes anomalies architecturales (glandes parfois tortueuses ou de répartition irrégulière) (3.B : HES ; x5) ; présence focalement de quelques signes d'activité (3.C :HES ; x20).

Trois patients supplémentaires ont présenté une évolution plus inhabituelle, s'étalant sur plusieurs mois, nécessitant de nombreuses séries de biopsies digestives. Des frises chronologiques ont été réalisées pour illustrer l'évolution de ces patients.

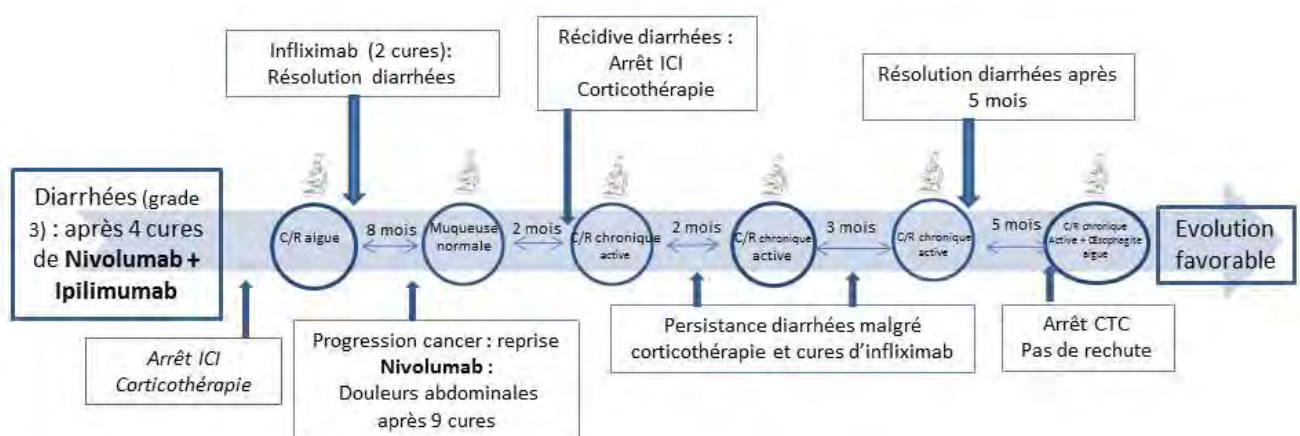
Patient 12 :

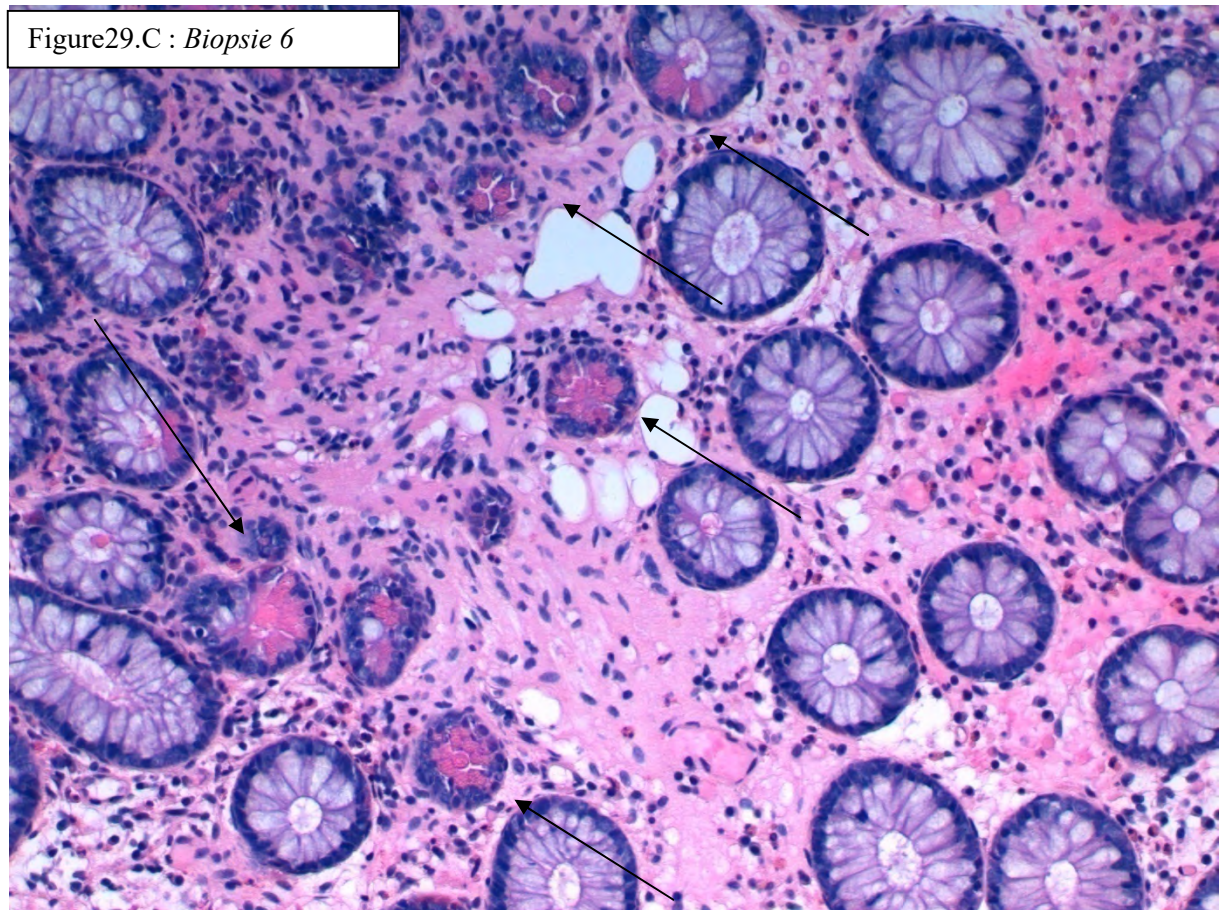
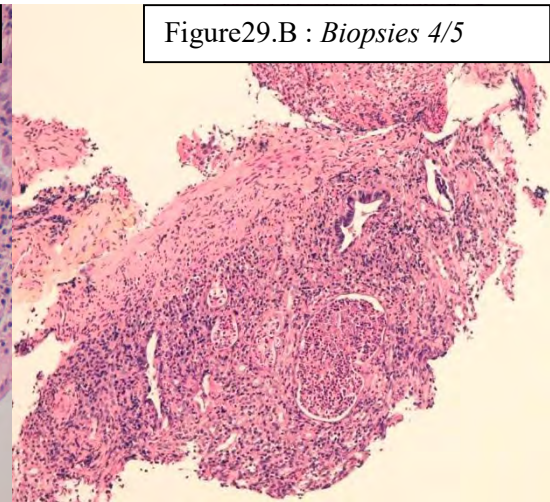
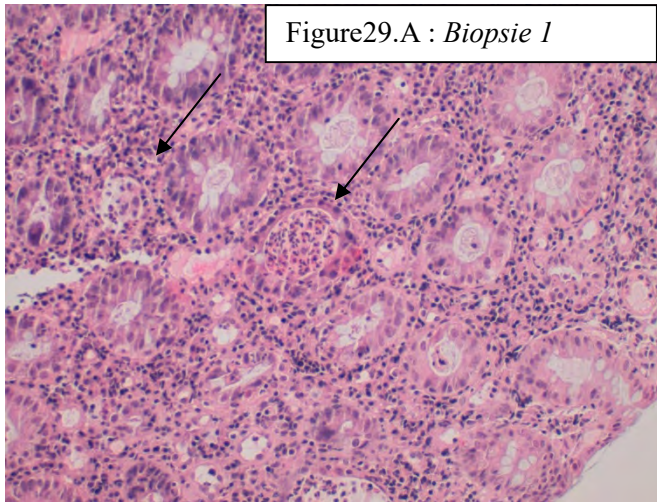
Ce patient, traité par nivolumab + ipilimumab pour un mélanome a initialement présenté des diarrhées de grade 3 après 4 cures. La première série de biopsies, réalisée après initiation d'une corticothérapie depuis 3 jours, montrait une *colite aigüe* sévère très active (**Figure 29.A**), avec présence d'ulcérations superficielles à la RSS. L'évolution sous traitement était initialement favorable mais le patient a rechuté à la décroissance de la corticothérapie. La réalisation de deux cures d'infliximab ont permis la résolution de cet épisode.

Deux mois plus tard, devant une réévolution néoplasique, une immunothérapie par Nivolumab seul était instaurée. Au bout de 9 cures (soit 8 mois après l'épisode initial), une RSS a été réalisée dans un contexte de douleurs abdominales aiguës sans trouble du transit. Cet examen endoscopique était normal. Les biopsies réalisées (deuxième série de biopsies non illustrée), retrouvaient une **muqueuse colique normale**.

Le nivolumab a été repris et deux mois plus tard, les diarrhées sont réapparues. La troisième série de biopsies réalisée sous corticothérapie montrait une **colite aiguë sévère avec apparition de discrets signes de chronicité** (troisième série de biopsies non illustrée), avec un aspect de colite non ulcérée à la RSS. Malgré l'interruption du nivolumab, plusieurs cures de corticothérapie et d'infliximab, les symptômes ont persisté pendant plusieurs semaines avec apparition d'une corticodépendance. Les deux séries de biopsies suivantes (biopsies 4 et 5) montraient toujours un aspect de **colite chronique active sévère, ulcérée, de type pseudo-MICI (Figure 29.B)**. Les deux RSS concomittantes montraient à chaque fois un aspect de rectocolite ulcérée. L'épisode a finalement été résolutif au bout de 5 mois. Le dernier contrôle endoscopique montrait une muqueuse congestive au niveau du colon gauche et sigmoïde à la coloscopie et une oesophagite en cours de cicatrisation à la FOGD. La série biopsique concomittante (biopsies 6) montrait une **colite chronique discrètement active** des segments transverse, gauche, sigmoïde et du rectum (**Figure 29.C**) et une **oesophagite aiguë (Figure 29.D et E)** sans agent pathogène mis en évidence sur la coloration de PAS (non illustrée). Les biopsies jéjunales et duodénales étaient normales. L'immunothérapie n'a pas été reprise.

FRISE 1 : Patient 12 :





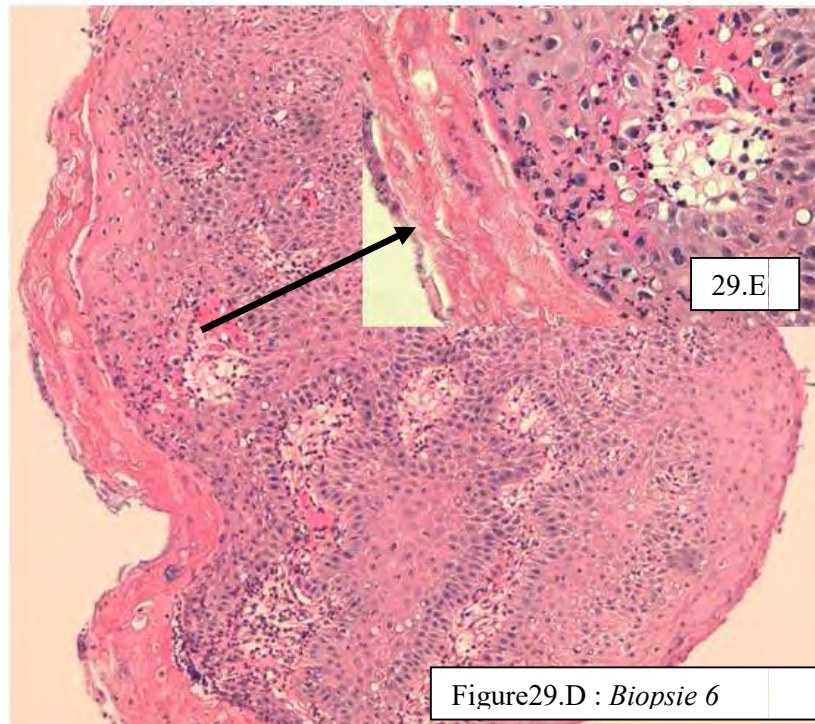


Figure 29 : Patient 12 :

A. Colite aiguë sévère très active, (Biopsie 1), avec abcès cryptiques et « drop out » (flèches). (HES ; x20).

B. Colite chronique active ulcérée, avec un aspect de pseudo-MICI, (Biopsies 4 et 5): anomalies architecturales marquées avec des cryptes atrophiques se répartissant de manière irrégulière au sein d'un chorion comportant un riche infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles avec abcès cryptiques et « drop out » (HES ; x10).

C.D. et E. (Biopsie 6): **Colite chronique discrètement active** des segments transverse, gauche, sigmoïde et du rectum avec métaplasie à cellules de Paneth du colon transverse (flèches) (illustration 10.C : HES ; x20); **Oesophagite aiguë** avec une muqueuse oesophagienne hyperplasique, comportant une exocytose de lymphocytes et PNN (Illustrations 10.D : HES ; x10 et 10.E : HES ; x40).

Patient 28 :

Ce patient était traité par une combothérapie (nivolumab + ipilimumab) pour un cancer colorectal métastatique de type MSI. Il avait reçu 4 cures avant de débuter une maintenance thérapeutique par nivolumab seul. Le scanner d'évaluation avait objectivé un oedème de la paroi gastrique en accord avec une symptomatologie digestive haute (vomissements de grade 2 et douleurs épigastriques) motivant la réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale initiale. La muqueuse gastrique était

érythémateuse avec des lambeaux superficiels se décollant. Il s'y associait des lésions endoscopiques de bulbite et d'oesophagite.

La première série biopsie intéressait des lésions de *gastrite antro-fundique lymphocytaire* ulcérée et de *bulbite lymphocytaire* avec cryptite (**Figure 30. A à H**) ; l'œsophage n'avait pas été biopsié. Après 4 jours de traitement (IPP et corticothérapie 2 mg/kg), et alors que les symptômes diminuaient, la seconde endoscopie haute montrait une persistance des lésions de pangastrite associées à des lésions de duodénite ulcérée. La coloscopie était normale. La seconde série de biopsies montrait des lésions identiques du tractus digestif haut et des biopsies coliques normales (non illustrée). Les deux premières séries biopsiques avaient fait l'objet d'une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-Cytomégalovirus (CMV), ne montrant pas d'argument pour une surinfection virale.

Après trois semaines de corticothérapie décroissante, permettant la disparition de la symptomatologie, la FOGD de contrôle mettait toujours en évidence des lésions de gastrite, micro-ulcérée tandis que l'œsophage et le duodénum étaient normaux. Les biopsies gastriques réalisées montraient alors la *persistance des lésions de gastrite lymphocytaire* étendues, prédominant au niveau de l'antra, associées à une *surinfection à CMV* (**Figure 30. I et J**). La PCR CMV était également positive.

FRISE 2 : Patient 28 :

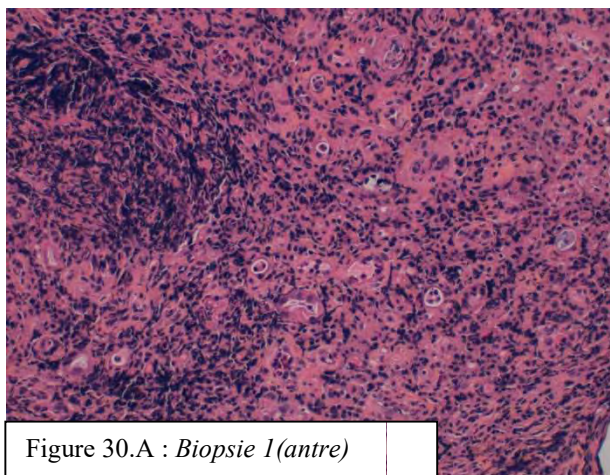
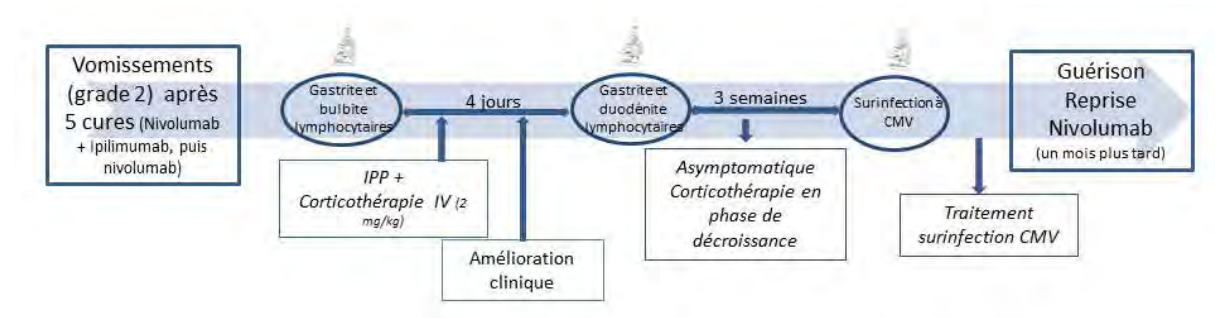


Figure 30.A : Biopsie 1(antra)

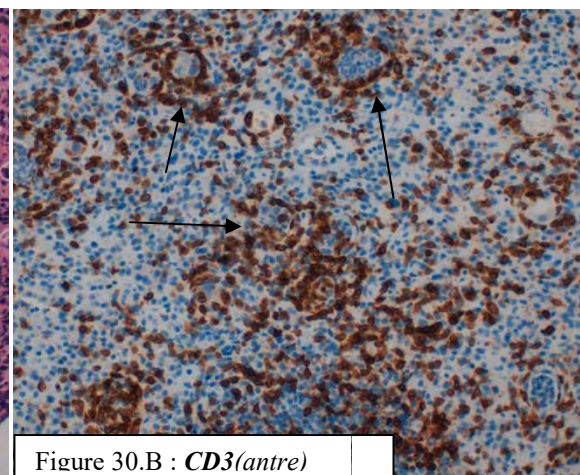


Figure 30.B : CD3(antra)

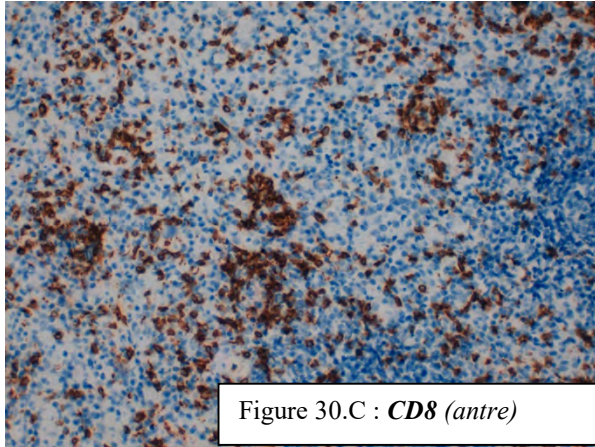


Figure 30.C : **CD8** (*antre*)

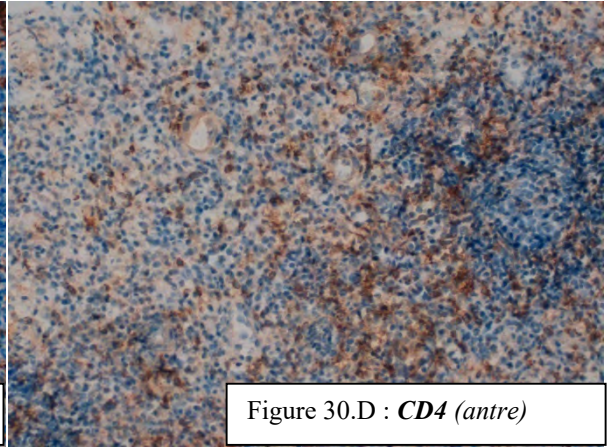


Figure 30.D : **CD4** (*antre*)

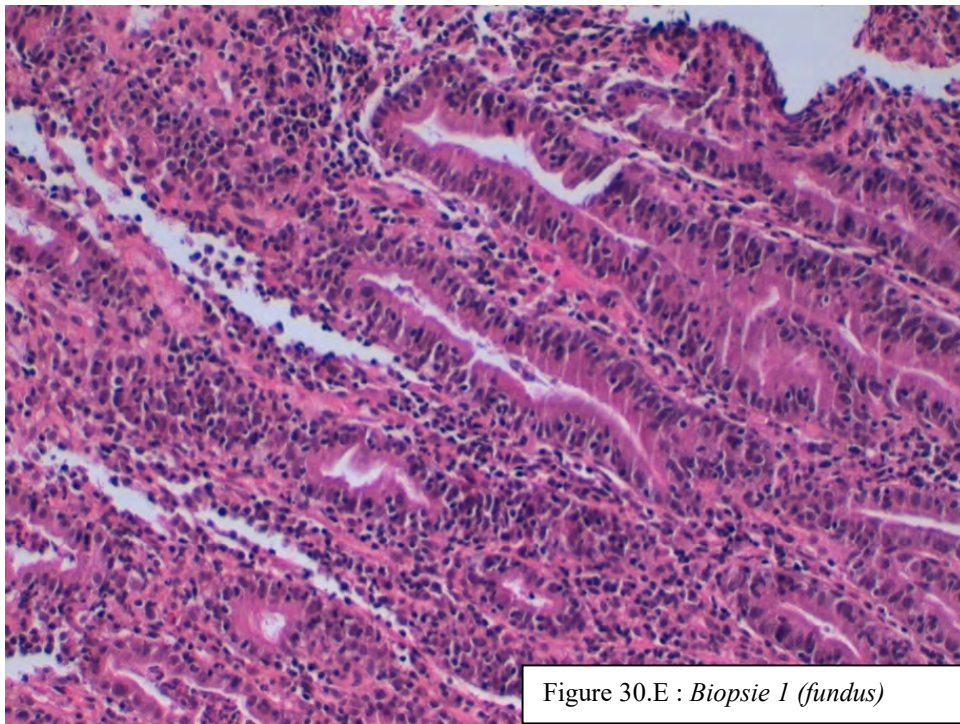


Figure 30.E : *Biopsie 1* (*fundus*)

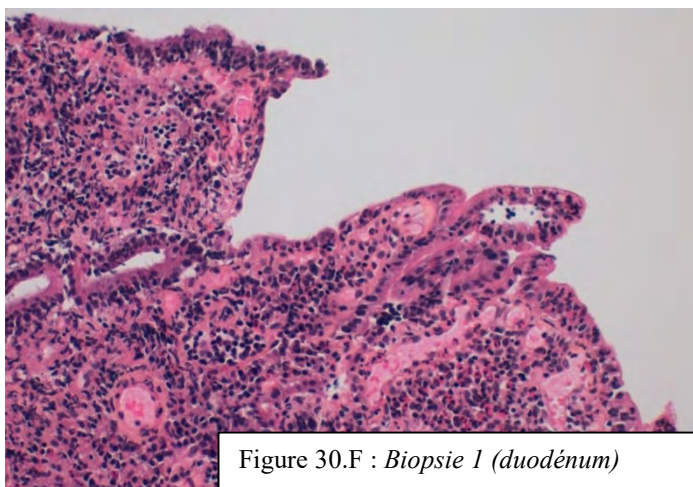


Figure 30.F : *Biopsie 1* (*duodénum*)

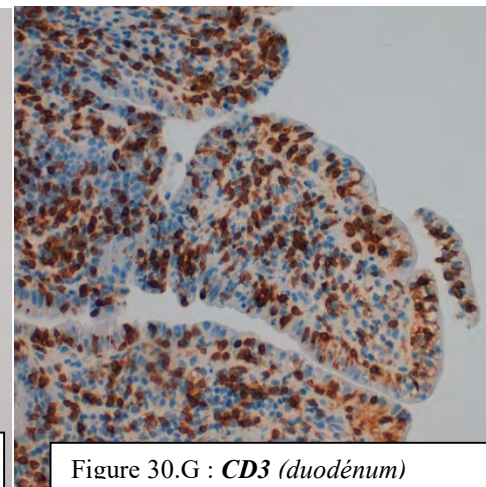


Figure 30.G : **CD3** (*duodénum*)

Figure 30.H : Biopsie 1 (duodénum) : cryptite

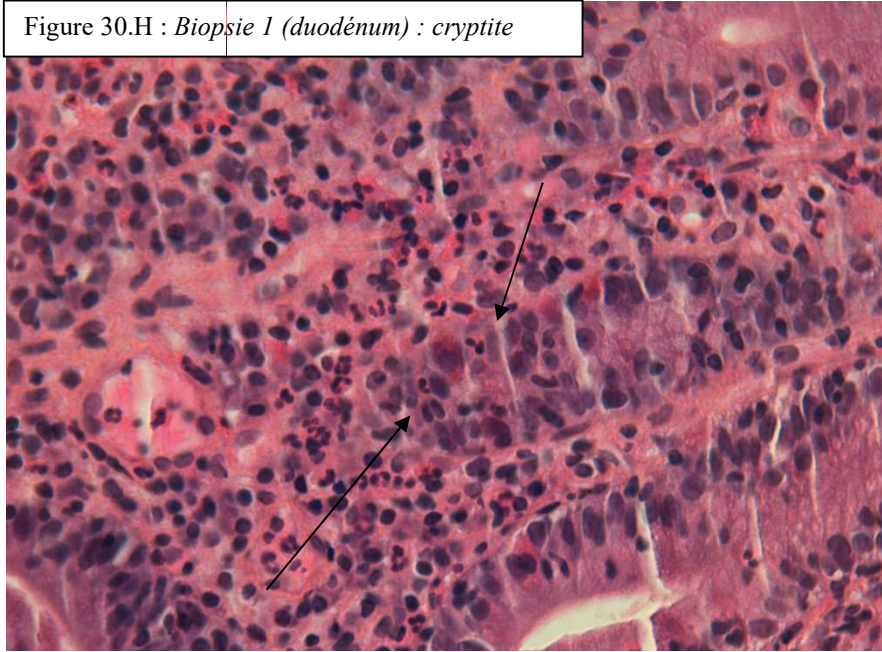


Figure 30.I : Biopsie 3 : Surinfection à CMV

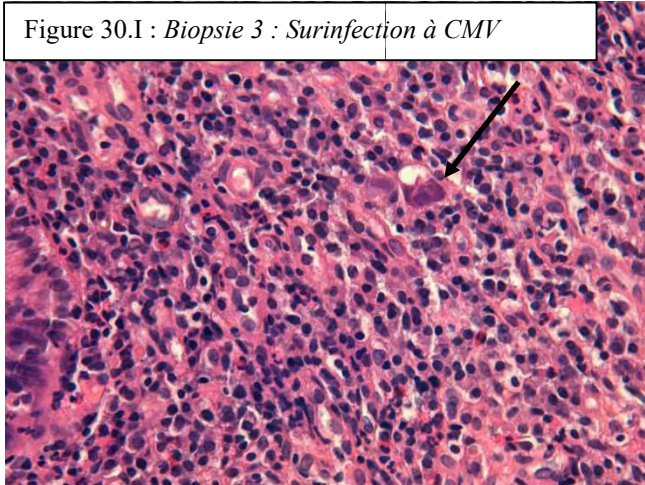


Figure 30.J : Biopsie 3 : Surinfection à CMV

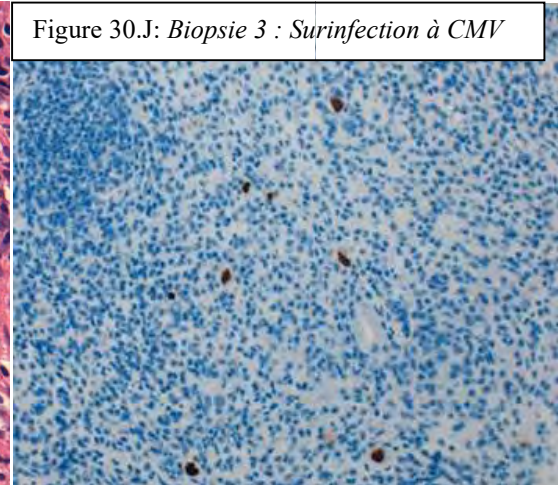


Figure 30. A à J : Patient 28

-Série biopsique 1 : A. à H.

Atteinte du tractus digestif haut avec gastrite lymphocytaire ulcérée : muqueuse antrale ulcérée, quasi totalement remplacée par un tissu de granulation avec de rares cellules épithéliales issues de glandes disloquées visibles (A. : HES ; x20) ; infiltrat inflammatoire renfermant, outre de nombreux polynucléaires neutrophiles, de nombreux lymphocytes T (LT) CD3+ souvent dans les structures épithéliales résiduelles (flèches) (B. : étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CD3 ; x20). Etude immunohistochimique montrant que ces LT sont majoritairement CD8+ (C. : anticorps anti-CD8 ; x20) avec une minorité de LT CD4+ (D. : anti-CD4 ; x20). Muqueuse fundique comportant également des lésions de gastrite lymphocytaire marquées avec cryptes hyperplasiques, allongées, tapissées d'un épithélium régénératif comportant de nombreux lymphocytes en exocytose (E. : HES ; x20).

Atteinte du tractus digestif haut avec bulbite lymphocytaire non ulcérée : présence de villosités atrophiques, trapues, tapissées d'un épithélium régénératif (F : HES ; x20) comportant de nombreux lymphocytes T CD3+ en exocytose (G : étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CD3 ; x20) mais également des lésions de cryptite (H. : HES ; x40).

-Série biopsique 3 : I. et J. :

Persistance d'une gastrite lymphocytaire avec surinfection à Cytomégalo virus : muqueuse antrale constituée de glandes atrophiques, tapissées d'un épithélium régénératif, au sein d'un chorion dont la cellularité est augmentée par un infiltrat inflammatoire polymorphe ; présence également de quelques cellules endothéliales volumineuses (flèche) semblant ponctuellement comporter une inclusion intranuléaire (I. : HES ; x40). Etude immunohistochimique réalisée avec l'anticorps anti-CMV (cytomégalo virus) montrant des cellules endothéliales marquées confirmant la surinfection à CMV (J. ; x10).

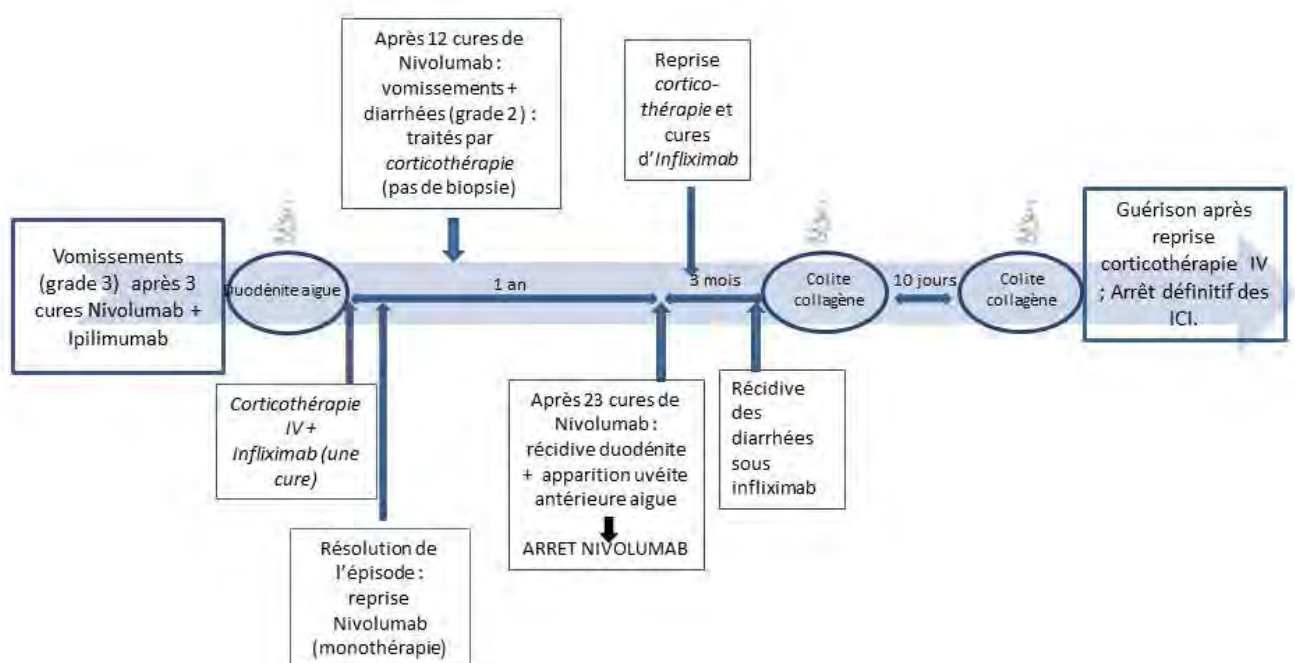
Patient 40 :

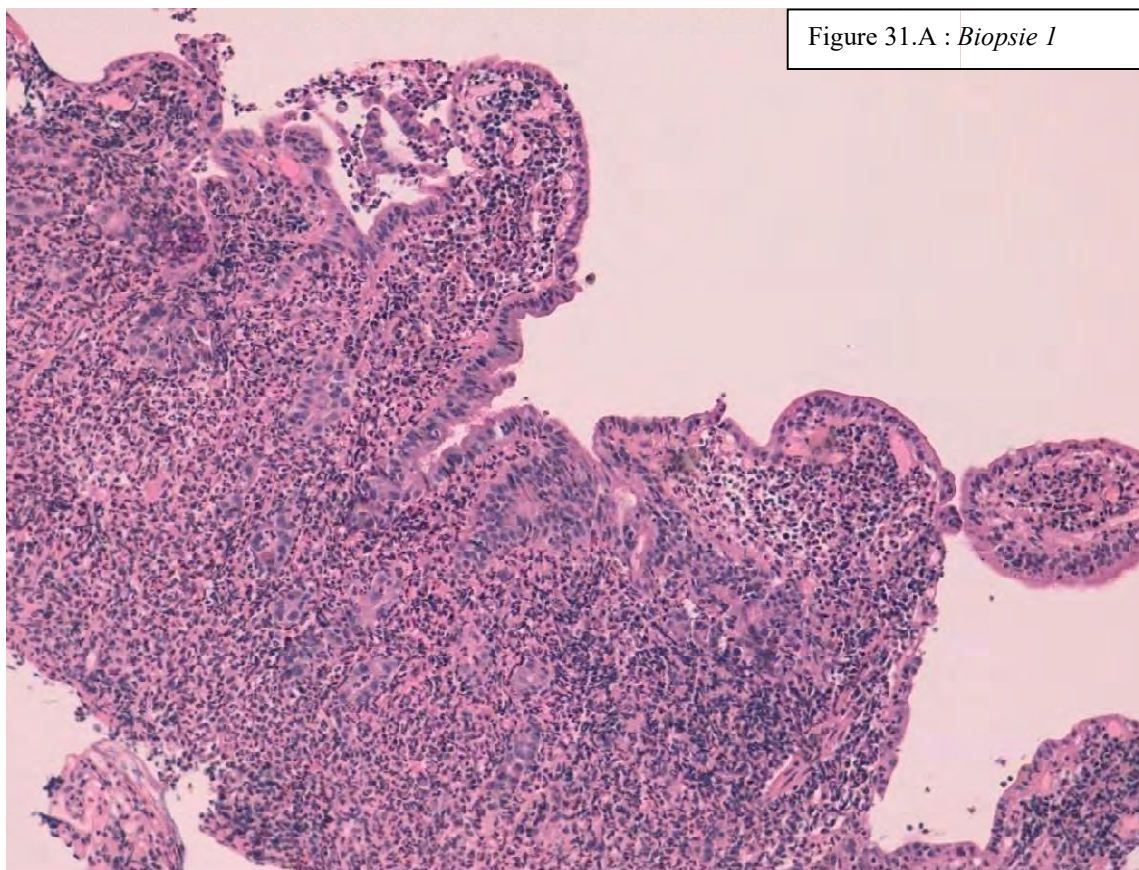
Le patient 40 était traité par nivolumab et ipilimumab pour un mélanome métastatique. 15 jours après sa 3^{ème} cure de traitement jusque-là bien toléré, le patient a consulté pour des vomissements de grade 3, associés à des douleurs abdominales fébriles d'aggravation progressive. La fibroscopie œsogastroduodénale ne retrouvait pas de lésion gastrique mais des lésions de duodénite ulcérée avec suintement hémorragique. La coloscopie concomitante était normale. Les biopsies réalisées montraient une *duodénite aigüe* ulcérée avec atrophie villositaire (**Illustration 12.A**); la coloration de PAS ne montrait pas d'agent pathogène et l'étude immunohistochimique réalisée avec l'anticorps anti-CMV ne montrait pas de surinfection virale. Les biopsies gastriques et coliques étaient quant à elles normales. La poursuite du bilan paraclinique réalisé de manière systématique a retrouvé une hypothyroïdie sur thyroïdite, ainsi que des lésions scannographiques compatibles avec une hypophysite auto-immune, induite par l'immunothérapie. Une corticothérapie (1mg/kg) a alors été initiée, puis complétée d'une cure d'infliximab à la dose de 5mg/kg/J. L'amélioration clinique et biologique observée a permis la reprise rapide du nivolumab en monothérapie.

Après 12 cures de Nivolumab, le patient a présenté un épisode de diarrhées et vomissements traités avec succès par corticothérapie (pas de biopsies réalisées). Mais au terme de sa 23^{ème} cure, le patient a de nouveau récidivé avec des lésions de *duodénite* ainsi qu'une uvéite antérieure aigüe de grade 2. En raison des différentes toxicités du traitement et de la mise en évidence d'une rémission complète métabolique au TEP scanner, le nivolumab a été arrêté et un traitement par corticothérapie et infliximab a été introduit.

Trois mois après l'arrêt du NIVOLUMAB, le patient était de nouveau hospitalisé pour une réapparition des diarrhées malgré le traitement par infliximab. Alors que le bilan endoscopique (RSS et iléo-coloscopie réalisées à 10 jours d'intervalle) ne révélait aucune lésion macroscopique (**Illustrations 12.B. et C.**), les biopsies coliques retrouvaient des lésions de *colite microscopique de type collagène* (**Illustration 12.D. à G.**). Ces lésions étaient diffuses, intéressant l'ensemble du cadre colique, sans atteinte de l'iléon. Devant ces aspects, le diagnostic de colite collagène post-immunothérapie a alors été proposé. Une corticothérapie intra-veineuse (2mg/kg) était alors réinstaurée, suivie d'une décroissance lente, permettant la régression des symptômes.

FRISE 3 : Patient 40 :





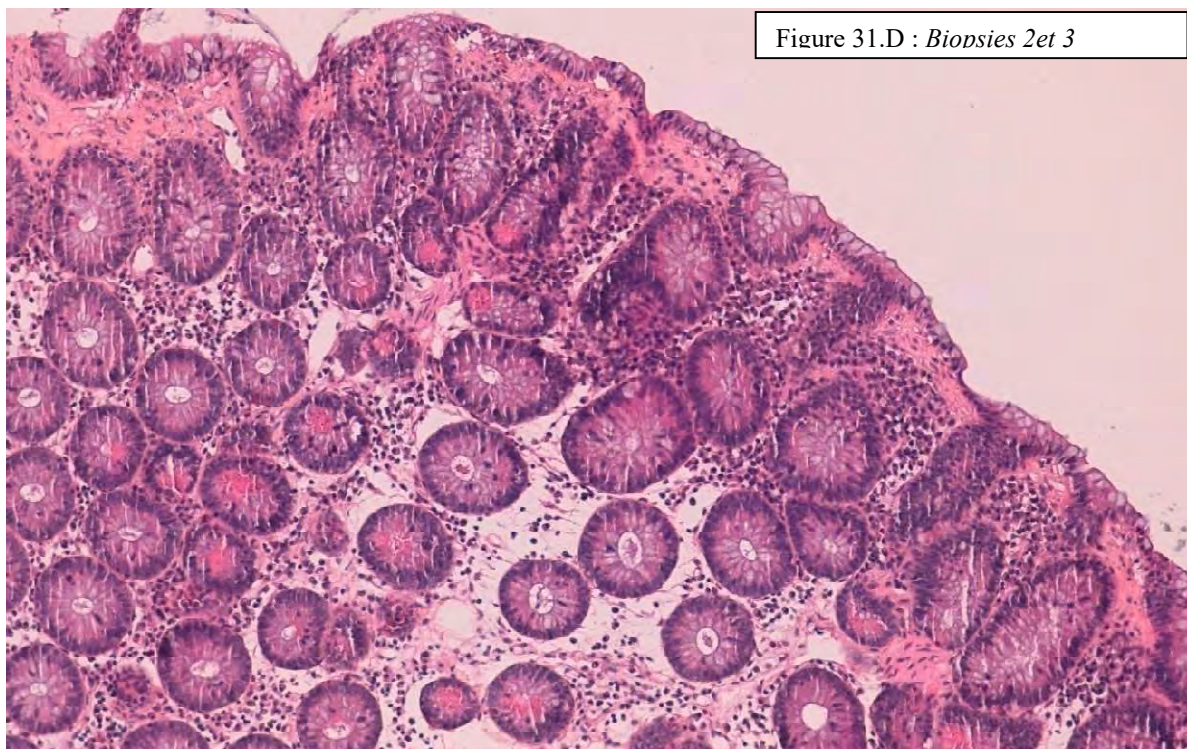


Figure 31.D : *Biopsies 2 et 3*

Figure 31.E : *CD3 (colon)*

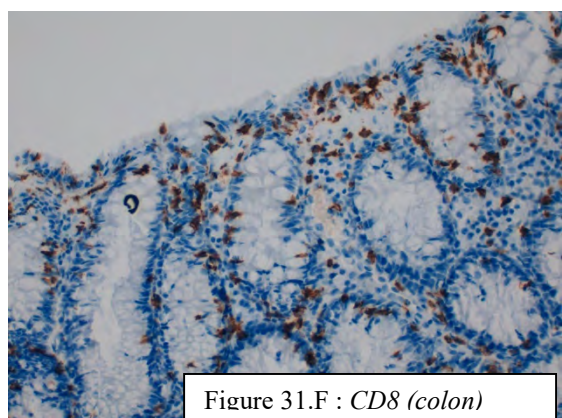
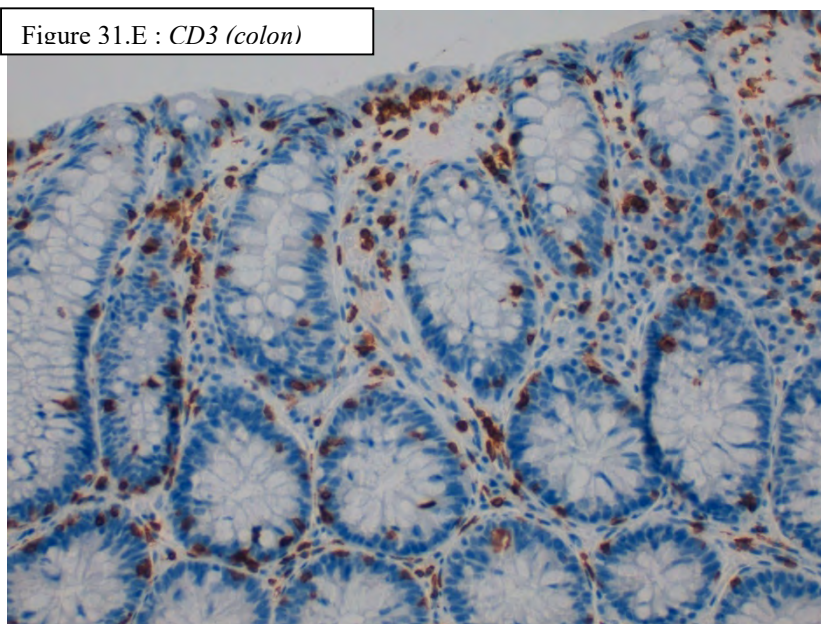


Figure 31.F : *CD8 (colon)*

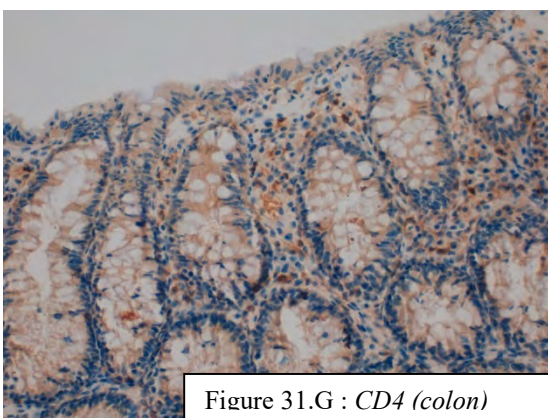


Figure 31.G : *CD4 (colon)*

Figure 31 : Patient 40

A. : Atteinte digestive haute à type de duodénite aigüe marquée avec atrophie villositaire (série biopsique 1): villosités raccourcies et élargies, cellularité du chorion augmentée par un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles et en lymphocytes, sans lymphocytose intra-épithéliale significative (HES ; x10).

B. et C. : Aspect endoscopique de la muqueuse colique (B) et illéale (C)

D. à G.: Colite microscopique de type colite collagène, (séries biopsiques 2 et 3) : muqueuse colique avec net épaissement fibreux, sléreux, de plus de 10 µm de la membrane basale sous épithéliale ; chorion siège d'un infiltrat inflammatoire mononucléé refoulé en profondeur ; exocytose de quelques lymphocytes au sein de l'épithélium cryptique (**D.** : HES ; x10). Etude immunohistochimique mettant en évidence un infiltrat lymphocytaire constitué de lymphocytes T CD3+ (**E.** : x20), essentiellement CD8+ (**F.** ; x20). A noter que de rares éléments intra-épithéliaux CD4+ (**G.** : x20) sont également présents.

F. Aspects anatomopathologiques de l'ensemble des prélèvements (initiaux et séquentiels) :

Au total, les biopsies séquentielles réalisées lors du suivi ont permis de mettre en évidence de nouveaux aspects histologiques chez certains patients. Si l'on considère uniquement les changements de catégories lésionnelles, 2 Colites collagènes, 2 C/R chroniques actives, 1 C/R aigüe, 1 Duodénite aigüe, 1 Oesophagite aigüe et 1 Muqueuse normale supplémentaire ont été observé lors du suivi.

Après intégration de ces nouveaux aspects, les aspects histologiques de l'ensemble des prélèvements initiaux et séquentiels ont été intégrés dans le **Tableau 19**.

Tableau 19 : Aspects histologiques intégrant l'ensemble des biopsies initiales et séquentielles (n=63) :

Catégorie histologique :	n=63 (%)
Colite/ rectite aigüe	29 (46%)
Colite/ rectite chronique active :	13 (20.5%)
dont aspect de pseudo-MICI	9 (69%)

Colite/ rectite oedémato-congestive	7 (11%)
Atteinte du tractus digestif haut :	6 (9.5%)
Duodénite aigüe avec atrophie villositaire	4 (67%)
Gastrite et duodénite lymphocytaire	1 (16.5%)
Oesophagite	1 (16.5%)
Colite microscopique :	4 (6%)
Lymphocytaire	2 (50%)
Collagène	2 (50%)
Muqueuse normale	3 (5%)
Colite ischémique	1 (2%)

G. Etude immunophénotypique de l'infiltrat inflammatoire:

Du fait du contexte sanitaire lié à l'épidémie de Covid-19, seules les lames d'immunohistochimie (anticorps CD20, CD3, CD4 et CD8) correspondant aux 10 premiers cas de la cohorte ont pu être scannées et étudiées. Ces cas correspondaient pour 9 d'entre eux à des biopsies colo-rectales ayant intéressé : 5 C/R aigües, 3 C/R oedémato-congestives, et une C/R chronique +/- active. Le dernier cas correspondait à la pièce de colectomie subtotale présentant des lésions d'ischémie.

Pour chaque lame, une zone de comptage était délimitée par un carré jaune de 500 microns (**Figure 32.A**). Puis l'outil « détection des cellules positives » était appliqué, soulignant en rouge les cellules marquées par l'anticorps et en bleu les cellules détectées mais non marquées par l'anticorps (**Figure 32.B**). Ces étapes étaient effectuées sur chaque lame d'immunohistochimie numérisée (CD3, CD20, CD4, CD8) et pour chaque patient.

Les résultats pour l'ensemble des 10 cas sont illustrés dans le **Tableau 20**. On retrouvait pour chaque échantillon une majorité de lymphocyte T CD3+ avec une minorité de lymphocytes B CD20+. Chez les patients traités par anti-CTLA-4 ou combinaison de traitement, représentant 8 patients sur 10, on retrouvait une majorité de lymphocytes T CD4+ et une minorité de lymphocytes T CD8+. En revanche, chez les deux derniers patients traités par anti-PD-1, on retrouvait une majorité de lymphocytes T CD8+.

Figure 32 A. et B. : Détection des cellules positives avec QuPath:

A.: Délimitation de la zone de comptage (carré jaune) sur une lame d'immunohistochimie numérisée avec marquage de l'anticorps CD3. **B.:** Outil « détection des cellules positives » appliqué sur la même lame numérisée avec marquage de l'anticorps CD3 : les cellules marquées par l'anticorps soulignées en rouge et cellules détectées mais non marquées par l'anticorps soulignées en bleu.

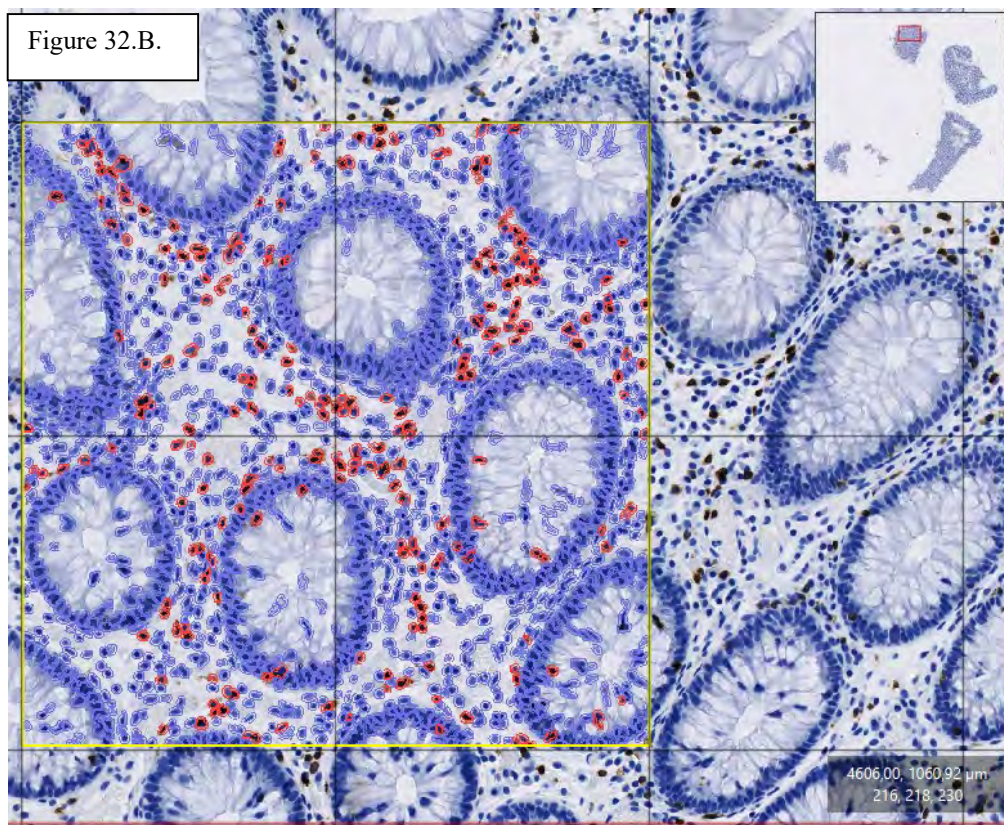
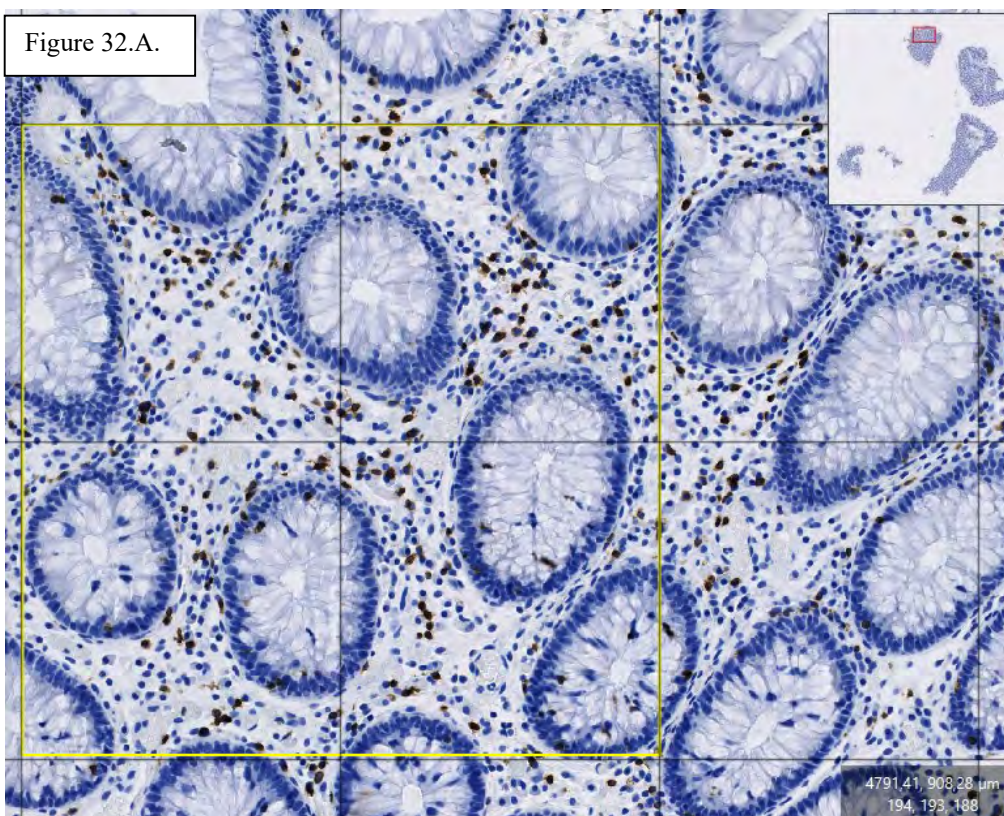


Tableau 20 : Immunophénotypage de l'infiltrat lymphocytaire pour 10 patients de la cohorte.

Type d'ICI	Densité LT CD3+ (/mm ²)	Densité LB CD20+ (/mm ²)	Rapport CD3/CD20	Densité LT CD4+ (/mm ²)	Densité LT CD8+ (/mm ²)	Rapport CD4/CD8
Anti-CTLA-4	891	43	>1	1058	631	>1
Anti-CTLA-4	1013	12	>1	487	329	>1
Anti-CTLA-4	3350	15	>1	2494	414	>1
Anti-CTLA-4	446	11	>1	359	200	>1
Anti-CTLA-4	570	91	>1	547	434	>1
Anti-CTLA-4	1887	63	>1	1171	371	>1
Anti-CTLA-4	2418	47	>1	1151	758	>1
Anti-CTLA-4+ anti-PD-1	2474	72	>1	432	408	>1
Anti-PD-1	477	12	>1	231	254	<1
Anti-PD-1	1337	64	>1	675	2001	<1

V. Discussion

Nous avons pu inclure dans cette série monocentrique, rétrospective, 55 patients pour lesquels nous disposions des données cliniques, endoscopiques et histologiques. D'emblée, plusieurs facteurs peuvent limiter les résultats de cette étude, qui par ailleurs reste tout à fait significative en termes d'effectifs. Le caractère rétrospectif est à l'origine de données manquantes, et/ou inhomogènes. En particulier, le symptôme « douleurs abdominales » insuffisamment précisé n'a pu être pris en compte et donc n'a pas permis d'établir le grade de l'item « colite » selon la CTCAE. D'autre part, les critères d'inclusion –exploration endoscopique et prélèvements tissulaires – restreignent la vision des effets secondaires digestifs liés aux ICI en ne s'intéressant principalement qu'aux effets graves. D'ailleurs, la proportion de grade ≥ 3 de notre série (63%) en atteste et ne reflète donc pas la fréquence réelle des effets secondaires. Dans la littérature, les IRAE sévères digestifs ne concernent en général qu'entre 1 et 11% des patients selon le type d'immunothérapie reçue (44).

Les principaux résultats issus de cette série sont les suivants : 1) la diarrhée est le principal symptôme d'IRAE, rencontré chez presque 95% des patients, 2) ces IRAE sont majoritairement induits par un anti-CTLA-4 ou une combothérapie +/- chimiothérapie (58% d'entre eux), 3) des lésions endoscopiques sont retrouvées chez 60% des patients symptomatiques, alors qu'une grande majorité (96%) présentent des lésions histologiques, 4) ces lésions histologiques sont très variées, même si la colite/rectite aiguë est la catégorie lésionnelle la plus représentée, et 5) des colites chroniques notamment de type microscopique peuvent être diagnostiquées tardivement, et même après l'arrêt de l'immunothérapie, préférentiellement sous anti-PD1.

D'un point de vue clinique, nous montrons que le symptôme le plus fréquemment rapporté est la diarrhée qui concernait presque 95% des patients, conformément à ce qui est décrit dans la littérature (45,46,66). De plus, ces IRAE digestifs survenaient plus fréquemment sous anti-CTLA4 (25%) ou combothérapie (20%)(+/- chimiothérapie (13%)) que sous anti-PD-1 seul (42%), en accord avec les données de la littérature (66). Cependant, dans notre série, nous n'avons pas retrouvé une relation significative entre la sévérité clinique (grade des IRAE) ou la sévérité histologique (activité, ulcération, ischémie) et le protocole d'immunothérapie, même si de manière surprenante, plus des 2/3 des patients traités par anti-PD-1 seul présentent un grade ≥ 3 d'IRAE, suggérant que la nécessité d'une exploration endoscopique « sélectionne » les patients graves et « efface » l'influence initiale du schéma thérapeutique sur la sévérité des IRAE. La chimiothérapie ne semble ni précipiter, ni aggraver particulièrement l'apparition des IRAE, puisqu'en termes de délai de survenue des IRAE, de catégorie lésionnelle histologique ou de critère de sévérité histologique, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe combothérapie et ICI + chimiothérapie. Cependant, le nombre de patients traités par ce schéma (ICI + chimiothérapie) était faible (7 patients) et il ne s'agissait pas d'un groupe homogène puisque le type de chimiothérapie et le mode

d'administration (concomitante aux ICI ou en séquentiel) variaient selon les patients. Une conclusion formelle quant à l'influence de la chimiothérapie ne peut donc être formulée à partir des résultats de cette série.

D'un point de vue endoscopique, nos résultats montrent que la corrélation avec la symptomatologie clinique n'est pas très bonne. En effet, bien que tous les patients aient été symptomatiques, de surcroît avec un grade sévérité élevé (63% de grade ≥ 3), seuls 60% des patients présentaient des anomalies endoscopiques sur les prélèvements initiaux. En particulier parmi les 95% de patients se plaignant de diarrhées, seuls 57% d'entre eux présentaient des lésions endoscopiques, en particulier colique gauche ou rectale, du fait de la plus grande fréquence des RSS (96%) par rapport aux coloscopies (4%). Ce résultat pose le problème de la nécessité de réaliser de préférence une coloscopie afin d'explorer l'ensemble du tube digestif bas qui permettrait d'améliorer la corrélation.

En revanche, il existe une très bonne corrélation entre la symptomatologie et l'histologie puisque la majorité des patients avec une endoscopie normale (91%) présentait bien des lésions histologiques sur les prélèvements initiaux. Ces résultats argumentent le fait de biopsier systématiquement les patients même en l'absence de lésions endoscopiques. Par ailleurs nous avons montré que la présence d'une ulcération épithéliale à l'examen anatomopathologique était associée à une durée moyenne d'évolution des IRAE plus longue. De manière similaire, Geukes Foppen et al (58) ont montré que lorsque qu'une ulcération était observée en endoscopie, les patients nécessitaient plus souvent l'adjonction d'infliximab pour des colites réfractaires comparé aux patients ne présentant pas d'ulcère. Abu Sbeih et al (29) ont aussi rapporté que certains aspects observés en endoscopie comme des ulcères de plus de 2 mm de profondeur ou de plus de 1cm de large ou une atteinte colique extensive étaient associés au recours à l'infliximab mais aussi à des hospitalisations plus fréquentes et plus longues.

En accord avec les données de la littérature (58,66), nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le protocole d'immunothérapie administré et la catégorie histologique observée.

D'un point de vue histologique, conformément à ce qui est décrit dans la littérature, la catégorie lésionnelle la plus représentée était la colite/rectite aiguë (51% des prélèvements initiaux et 46% de l'ensemble des prélèvements) (59,64,66). Nous avons observé dans ce type de colite une augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale (à la fois dans l'épithélium de surface et glandulaire) dans 29% des cas et une majoration des figures d'apoptose épithéliale dans 18% des cas (3 cas sur 28 associaient lymphocytose et apoptose épithéliale) comme ce qui a pu être observé dans d'autres séries (49,58,59,64). Ces aspects de colite aiguë associant à la fois la présence de polynucléaires neutrophiles et d'une lymphocytose intra-épithéliale et/ou apoptose épithéliale doivent faire évoquer des lésions secondaires aux ICI car la réunion de ces deux ou trois critères sur une même biopsie est rarement

rapportée dans une colite d'origine infectieuse. Cependant, il convient d'éliminer de principe une colite infectieuse et notamment une colite à CMV en cas de majoration des figures d'apoptose épithéliale.

Nous avons observé beaucoup moins de colites chroniques actives (environ 20% de notre série dont 92% diagnostiquées sur une RSS), pouvant survenir assez tôt, parfois 1 ou 2 semaines après le début des symptômes cliniques (38%) et de fréquence globalement similaire en fonction du type d'ICI. Ces colites posent pour le pathologiste un problème de diagnostic différentiel avec une MICI (antérieurement connue ou non) dont elles peuvent partager certains aspects cliniques, endoscopiques, biologiques, et histologiques (modifications architecturales marquées, plasmocytose basale, métaplasie à cellules de Paneth +/- granulomes) et même thérapeutiques (corticothérapie, infliximab, vedolizumab) (46,53,57,58,64). D'ailleurs, dans notre série, trois patients présentaient un antécédent de MICI connu et pour chacun, il n'a pas été possible de distinguer avec certitude une réelle poussée de MICI ou d'une toxicité médicamenteuse. Dans la littérature, il ne semble pas exister d'éléments spécifiques, qu'ils soient topographiques (ces lésions peuvent en effet toucher tout le tractus digestif) ou histologiques, pour différencier ce type d'IRAE des MICI. Le diagnostic repose une fois de plus sur une confrontation anatomo-clinique et biologique afin d'éliminer une réelle MICI passée inaperçue ou une poussée évolutive d'une MICI connue, exacerbées par l'immunothérapie (42). Certains travaux proposent en effet quelques pistes pour mieux appréhender ce problème de diagnostic différentiel. Une apoptose cryptique marquée orienterait vers une colite secondaire aux ICI (46,58,61,64). Les amas lymphoïdes semblent moins fréquents et les stigmates de chronicité restent rares (bien que parfois prononcés), et le plus souvent d'ordre architectural uniquement dans les colites sous ICI (42). Dans la seule étude comparant les aspects anatomopathologiques des RCH et des colites secondaires à l'ipilimumab, les lésions de cryptite, les ulcérations, et des abcès cryptiques étaient retrouvés dans les deux entités. Cependant, les distorsions cryptiques et la plasmocytose basale, étaient moins fréquentes tandis que les corps apoptotiques au niveau du colon gauche étaient plus fréquents dans les colites secondaires à l'ipilimumab que dans les RCH. D'un point de vue immunophénotypique, la seule différence entre les deux groupes était la densité plus élevée de lymphocytes B CD20+ intra muqueux dans les RCH que dans les colites sous ipilimumab (94).

Selon les données de la littérature, ces patients ayant un antécédent de maladie inflammatoire chronique ou auto-immune peuvent bénéficier des ICI's, en sachant qu'ils présentent un risque augmenté d'IRAE (30,44,46). Les données disponibles concernant plus précisément les patients avec MICI sont peu nombreuses. Le risque de poussée évolutive est d'environ 30% sous anti-CTLA-4 et ces poussées peuvent être sévères tandis que ce risque semble moindre sous anti-PD-1(38). Dans une cohorte rétrospective récente incluant 102 patients sous ICI (anti-CTLA-4 ou anti-PD-1/PD-L1) avec une MICI pré-existante, 41% ont présenté un IRAE gastrointestinal comparé à 11% des patients sans MICI qui étaient traités dans le centre participant à l'étude (106). Cependant, ceci n'entrave pas la

réponse à l'immunothérapie, et les patients avec un antécédent de maladie inflammatoire ou auto-immune ont le même taux de réponse à l'immunothérapie que les autres patients (38). L'évaluation du bénéfice par rapport aux risques doit donc être discutée encore plus précisément, chez ces patients, en concertation avec le gastroentérologue avant de leur proposer une immunothérapie.

Concernant les colites microscopiques, autres types de colite chronique, d'origine en partie auto-immune vis-à-vis d'un probable antigène luminal (107), elles sont plus rarement décrites dans la littérature et surviennent préférentiellement sous anti PD-1 plutôt que sous anti-CTLA-4, et assez tardivement après l'initiation des ICI. Ceci pourrait être lié à la cible différente et donc au mode d'action différent de ces deux immunothérapies. Les anti-PD-1 agissent après le priming, et peuvent donc favoriser la levée d'inhibition des LT CD8 retrouvés en exocytose au sein de l'épithélium, qui seraient auto-réactifs tandis que les anti-CTLA-4 agissent au moment du priming avec une levée d'inhibition lymphocytaire beaucoup plus précoce et multi-cellulaire. D'ailleurs, nous avons observé en accord avec cette hypothèse une majorité de LT CD8 dans les colites par anti-PD-1 par rapport à celles induites par anti-CTLA-4 sur quelques cas analysés. Dans notre cohorte, 4 patients, tous traités effectivement par anti-PD-1, ont présenté une colite microscopique, survenant toujours de manière retardée. Deux patients (31 et 37) souffrant de diarrhées apparues entre 22 et 35 semaines après l'introduction de l'immunothérapie, présentaient une colite lymphocytaire, diagnostiquée sur les prélèvements initiaux, avec un aspect normal à la rectosigmoïdoscopie. Pour le patient 31, l'hyperlymphocytose s'accompagnait d'une majoration de l'apoptose intra-épithéliale et d'un léger infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles mais sans modification architecturale, ni abcès cryptique, ni atrophie glandulaire, proches des aspects de colite lymphocytaire sous ICI décrits par Chen et al (64). Ces critères (polynucléaires neutrophiles et apoptose) sont parfois également retrouvés dans les colites lymphocytaires « conventionnelles » et ne permettent donc pas d'éliminer ce diagnostic différentiel (103) même si l'apoptose épithéliale oriente globalement vers une origine médicamenteuse. Les deux autres patients (24 et 40) présentant également des diarrhées, ont développé une colite collagène diagnostiquée cette fois-ci sur les biopsies séquentielles de suivi. Le patient 24 a présenté une colite collagène après 13 cures de nivolumab faisant suite à une colite aigüe diagnostiquée devant des diarrhées grade 2 ayant motivé la réalisation d'une RSS. La coloscopie réalisée 10 jours après en raison d'une aggravation du tableau clinico-biologique (diarrhées grade 4 et hypokaliémie nécessitant un passage en réanimation) retrouvait alors une atteinte pan-colique pétéchiale et des ulcérations sigmoïdiennes. De manière intéressante nous illustrons pour la première fois dans cette étude un patient passant d'une colite aigüe vers une colite microscopique. Toutefois, deux points nous interpellent dans cette observation. Le premier concerne l'exploration endoscopique : une coloscopie d'emblée aurait peut-être pu permettre le diagnostic de colite collagène, puisque le rectum et le sigmoïde sont 2 sites reconnus peu rentables pour ce type de diagnostic, l'épaisseur de la membrane basale sous-épithéliale est toujours moindre à ce niveau. Le second point concerne les

anomalies endoscopiques à type de pétéchies diffus et même d'ulcérations sigmoïdiennes. En effet, les anomalies endoscopiques sont dans la grande majorité des cas de colites microscopiques « conventionnelles » absentes, ou discrètes (œdème et érythème). De rares cas cependant décrivent des anomalies de la trame vasculaire et/ou un aspect nodulaire de la muqueuse. Les rares défauts muqueux rapportés sont souvent liés à l'utilisation d'AINS, ce qui n'était pas le cas dans cette observation. Plus généralement, ces aspects plus sévères à la fois endoscopiques, cliniques et histologiques (apoptose traduisant une agression immunitaire de l'épithélium) des colites microscopiques observés sous immunothérapie dans notre série comme dans la littérature (73) pourraient s'expliquer de part leur mode d'action, précipitant une réponse autoimmune dérégulée dans un contexte prédisposant (prédisposition génétique, microbiote particulier...). Le patient 40 traité initialement par combothérapie a présenté après 3 cures une duodénite aiguë avec atrophie villositaire à l'origine de vomissements, sans anomalie gastrique ou colique tant sur le plan endoscopique qu'histologique. Un an plus tard, alors que le patient avait interrompu son traitement par Nivolumab depuis 3 mois (après 23 cures de Nivolumab seul), un épisode de diarrhée permet le diagnostic de colite collagène diffuse (colon droit, colon gauche et rectum), avec un aspect endoscopique cette fois-ci normal. Cette observation a été présentée en 2019 au congrès iTox à l'IGR en communication affichée (Raphaël Bourgade).

Ces observations soulignent à nouveau l'intérêt de préférer la coloscopie à la RSS dans la mesure du possible et de biopsier systématiquement et de manière étagée, même en l'absence de colite endoscopique qui pourrait être de surcroît masquer par une corticothérapie préalable.

Concernant les atteintes du tractus digestif haut, elles sont peu nombreuses dans notre série (7% des lésions histologiques sur prélèvements initiaux et 9.5% des lésions histologiques en incluant les prélèvements séquentiels). Ceci peut s'expliquer par le fait que peu de patients (9%) présentaient une symptomatologie digestive haute et seuls 22% des patients au total ont bénéficié d'une FOGD initiale et parmi eux, plus de la moitié n'a pas été biopsié en raison d'une FOGD normale. Cependant, selon les données de la littérature, une FOGD peut révéler des lésions histologiques et endoscopiques même en cas de diarrhées isolées. Dans la série rétrospective de Zang et al, incluant 39 patients traités par ICI et ayant bénéficié d'une FOGD, 71% des biopsies montraient des lésions histologiques alors que 82% des patients présentaient des diarrhées dont 38% avec nausées et vomissements (69). Parmi les lésions histologiques que nous avons observées (incluant les prélèvements séquentiels), les plus fréquentes (4 patients) étaient des lésions de duodénite aiguë assez particulières, se caractérisant par une atrophie villositaire sans hyperlymphocytose intra-épithéliale et une villite neutrophilique, en accord avec les données de la littérature (68). Ce type de lésions « hybrides », après avoir éliminé une origine infectieuse doit faire penser à un IRAE. L'autre lésion observée (patient 28, traité par 4 cures de combothérapie puis une cure de nivolumab, et se plaignant de vomissements de grade 2 et de douleurs épigastriques) concernait une duodénite lymphocytaire avec atrophie villositaire, hyperlymphocytose

intra-épithéliale mais associant des lésions de cryptite à PNN, accompagné d'une gastrite lymphocytaire mimant une maladie coeliaque. Cependant les lésions de cryptite à PNN sont très inhabituelles dans la maladie coeliaque, et pourraient donc orienter vers des lésions induites par les ICI. Quelques cas d'entéropathies secondaires aux ICI, très proches des aspects de maladie coeliaque ont également été rapportés mais sous la forme d'observations limitant la définition de leur fréquence et de leur caractéristiques complètes (90,91,108). Ces cas posent pour le pathologiste le problème d'une véritable maladie coeliaque préexistante exacerbée et devenue symptomatique à l'occasion de l'immunothérapie, comme cela a été rapporté dans une observation (108) ou d'une duodénite auto-immune de type coeliaque -induite par- l'immunothérapie. Là encore, la confrontation des données cliniques et paracliniques (anti-corps anti-transglutaminase...) est essentielle pour une prise en charge thérapeutique optimale.

Enfin, chez ces patients souvent immunodéprimés en raison des traitements immunosupresseurs nécessaires pour juguler les toxicités induites par l'immunothérapie, il est indispensable de rechercher une étiologie infectieuse en particulier une réactivation du CMV. En effet le patient 28 a développé une gastrite à CMV dans un contexte de gastrite lymphocytaire induite par l'immunothérapie traitée par corticothérapie à forte dose (109).

VI. Conclusion et perspectives

Bien qu'il s'agisse d'une cohorte rétrospective de taille modeste mais ayant tout de même inclus 55 patients, notre travail a permis de confirmer par rapport aux données de la littérature la grande diversité des lésions histologiques du tractus gastro-intestinal induites par les ICI et leur évolution sur des prélèvements séquentiels, pouvant mimer des pathologies dysimmunitaires (MICI, maladie coeliaque, colite microscopique) et entraîner des difficultés diagnostiques pour le pathologiste.

L'une des perspectives de ce travail sera de compléter l'étude phénotypique de l'infiltrat lymphocytaire sur l'ensemble de la cohorte en relation avec les données cliniques, endoscopiques et les catégories lésionnelles, afin d'affiner la description de ces lésions induites, les données se rapportant à ces corrélations étant encore incomplètes dans la littérature.

Bibliographie :

1. Galaine J, Godet Y, Adotévi O. Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. Bull Cancer (Paris). 2016 Nov;103:S127–31.
2. Passat T, Touchefeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. Mécanismes physiopathologiques des effets secondaires des immunothérapies par anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le traitement du cancer. Bull Cancer (Paris). 2018 Nov;105(11):1033–41.
3. Dieu-Nosjean M-C, Giraldo NA, Kaplon H, Germain C, Fridman WH, Sautès-Fridman C. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. Immunol Rev. 2016 May;271(1):260–75.
4. Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2019 Jun;19(6):307–25.
5. Lin L, Hu X, Zhang H, Hu H. Tertiary Lymphoid Organs in Cancer Immunology: Mechanisms and the New Strategy for Immunotherapy. Front Immunol. 2019 Jun 20;10:1398.
6. Champiat S. Surveillance immunitaire antitumorale. La Lettre du Sénologue. octobre-novembre-décembre 2016(74):6–11.
7. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012 Apr;12(4):252–64.
8. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. Mol Cell Biol. 2005 Nov 1;25(21):9543–53.
9. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. Cancer Cell. 2015 Apr;27(4):450–61.
10. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov. 2018 Sep;8(9):1069–86.
11. Dougan M, Pietropaolo M. Time to dissect the autoimmune etiology of cancer antibody immunotherapy. J Clin Invest. 2020 Jan 2;130(1):51–61.
12. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015 Apr 3;348(6230):56–61.
13. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. Immunity. 1995 Nov;3(5):541–7.
14. Nishimura H. Autoimmune Dilated Cardiomyopathy in PD-1 Receptor-Deficient Mice. Science. 2001 Jan 12;291(5502):319–22.
15. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 Gene Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor. Immunity. 1999 Aug;11(2):141–51.
16. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? Bull Cancer (Paris). 2016 Nov;103:S122–6.

17. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711–23.
18. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2443–54.
19. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23–34.
20. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006–17.
21. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1558–68.
22. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375–84.
23. FDA Approval Timeline of Active Immunotherapies [Internet]. Cancer Research Institute. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.cancerresearch.org/scientists/immuno-oncology-landscape/fda-approval-timeline-of-active-immunotherapies>
24. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2691–7.
25. Michot J-M, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, et al. The 2016–2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer*. 2020 May;130:39–50.
26. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119–42.
27. Menon T, Afzali A. Immune-Mediated Colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019 Dec;17(4):506–23.
28. on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Dec;5(1):95.
29. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, Qiao W, Raju GS, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec;6(1):95.

30. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158–68.
31. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec;7(1):306.
32. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749–55.
33. Khan S, Khan SA, Luo X, Fattah FJ, Saltarski J, Gloria-McCutchen Y, et al. Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events. *Br J Cancer*. 2019 Jan;120(1):63–8.
34. Bamias G, Delladetsima I, Perdiki M, Siakavellas SI, Goukos D, Papatheodoridis GV, et al. Immunological Characteristics of Colitis Associated with Anti-CTLA-4 Antibody Therapy. *Cancer Invest*. 2017 Aug 9;35(7):443–55.
35. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017 Mar;28(3):583–9.
36. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary Expression of CTLA-4 Mediates Hypophysitis Secondary to Administration of CTLA-4 Blocking Antibody. *Sci Transl Med*. 2014 Apr 2;6(230):230ra45-230ra45.
37. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):97–103.
38. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut*. 2018 Nov;67(11):2056–67.
39. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017 Jun;28(6):1368–79.
40. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun*. 2016 Apr;7(1):10391.
41. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, Zhao Y, Anang N-AAS, Andrews MC, et al. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell*. 2017 Sep;170(6):1120-1133.e17.
42. Papouin B, Mussini C, De Martin E, Guettier C. Effets secondaires digestifs et hépatiques des inhibiteurs du checkpoint immunitaire (Immune checkpoint inhibitors : anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1) : aspects anatomocliniques. *Ann Pathol*. 2018 Dec;38(6):338–51.
43. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559–74.
44. Chan KK, Bass AR. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ*. 2020 Apr 6;m736.

45. Nishida T, Iijima H, Adachi S. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea/colitis: Endoscopic and pathologic findings. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2019 Sep 10;10(2):17–28.
46. Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis: a Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;S1542356520301129.
47. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721.
48. CTCAE Files [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
49. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):395–401.
50. Friedlander P, Wood K, Wassmann K, Christenfeld AM, Bhardwaj N, Oh WK. A whole-blood RNA transcript-based gene signature is associated with the development of CTLA-4 blockade-related diarrhea in patients with advanced melanoma treated with the checkpoint inhibitor tremelimumab. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec;6(1):90.
51. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Mar 11;17(3):255–89.
52. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 10;36(17):1714–68.
53. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):406–17.
54. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2019 Feb 26;7(4):405–18.
55. Venditti O, De Lisi D, Caricato M, Caputo D, Capolupo GT, Taffon C, et al. Ipilimumab and immune-mediated adverse events: a case report of anti-CTLA4 induced ileitis. *BMC Cancer*. 2015 Mar 1;15:87.
56. Messmer M, Upreti S, Tarabishy Y, Mazumder N, Chowdhury R, Yarchoan M, et al. Ipilimumab-Induced Enteritis without Colitis: A New Challenge. *Case Rep Oncol*. 2016 Dec;9(3):705–13.
57. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jul 12;24(8):1695–705.
58. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, van Thienen JV, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open*. 2018 Jan;3(1):e000278.

59. Collins M, Michot JM, Danlos FX, Mussini C, Soularue E, Mateus C, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann Oncol*. 2017 Nov;28(11):2860–5.
60. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in Patients With Cancer After Antibody Blockade of Cytotoxic T-Lymphocyte–Associated Antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2283–9.
61. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists’ perspective. *J Clin Pathol*. 2018 Aug;71(8):665–71.
62. de Malet A, Antoni G, Collins M, Soularue E, Marthey L, Vaysse T, et al. Evolution and recurrence of gastrointestinal immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:106–14.
63. Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun*. 2010 Nov 24;10:11.
64. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R. Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies: *Am J Surg Pathol*. 2017 May;41(5):643–54.
65. Lord JD, Hackman RC, Moglebust A, Thompson JA, Higano CS, Chielens D, et al. Refractory colitis following anti-CTLA4 antibody therapy: analysis of mucosal FOXP3+ T cells. *Dig Dis Sci*. 2010 May;55(5):1396–405.
66. Patil PA, Zhang X. Pathologic Manifestations of Gastrointestinal and Hepatobiliary Injury in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Apr 27;arpa.2020-0070-RA.
67. Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, Slangen RM, van Delft F, van Bodegraven A, et al. Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;14(6):836–42.
68. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, Huber AR, Feely MM, Shi C. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of ‘immunomodulatory gastroenterocolitis’. *Histopathology*. 2017 Mar;70(4):558–67.
69. Zhang ML, Neyaz A, Patil D, Chen J, Dougan M, Deshpande V. Immune-related adverse events in the gastrointestinal tract: diagnostic utility of upper gastrointestinal biopsies. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):233–43.
70. Baroudjian B, Lourenco N, Pagès C, Chami I, Maillet M, Bertheau P, et al. Anti-PD1-induced collagenous colitis in a melanoma patient: *Melanoma Res*. 2016 Jun;26(3):308–11.
71. Kim J, Shia J, Schattner MA, Gerdes H, Markowitz AJ, Kurtz RC, et al. ANTI-PD-1 Induced Colitis: A Case Series of 25 Patients. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):S811.
72. Calvani J, Elia R, Battistella M, Delyon J, Vivier-Chicoteau J, Gornet J-M, et al. Une complication digestive rare sous anti-PD-1 (pembrolizumab). *Ann Pathol*. 2020 Jul;40(4):320–3.
73. Choi K, Abu-Sbeih H, Samdani R, Nogueras Gonzalez G, Raju GS, Richards DM, et al. Can Immune Checkpoint Inhibitors Induce Microscopic Colitis or a Brand New Entity? *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 10;25(2):385–93.
74. Janela-Lapert R, Bouteiller J, Deschamps-Huvier A, Duval-Modeste A-B, Joly P. Anti-PD-1 induced collagenous colitis in metastatic melanoma: a rare severe adverse event. *Melanoma Res*

[Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 Aug 9]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CMR.0000000000000665>

75. García-Varona A, Odze RD, Makrauer F. Lymphocytic Colitis Secondary to Ipilimumab Treatment: Inflamm Bowel Dis. 2013 Feb;19(2):E15–6.
76. Oble DA, Mino-Kenudson M, Goldsmith J, Hodi FS, Seliem RM, Dranoff G, et al. α -CTLA-4 mAb-associated Panenteritis: A Histologic and Immunohistochemical Analysis. Am J Surg Pathol. 2008 Aug;32(8):1130–7.
77. de Andrea CE, Perez-Gracia JL, Castanon E, Ponz-Sarvisé M, Echeveste JI, Melero I, et al. Endoscopic and pathological dissociation in severe colitis induced by immune-checkpoint inhibitors. OncoImmunology. 2020 Jan 1;9(1):1760676.
78. Bavi P, Butler M, Serra S, Chetty R. Immune modulator-induced changes in the gastrointestinal tract. Histopathology. 2017 Sep;71(3):494–6.
79. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, Tokito T, Ishii H, Yoshioka S, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. BMC Gastroenterol. 2018 Dec;18(1):135.
80. Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. J Crohns Colitis. 2017 Oct 1;11(10):1238–46.
81. Arriola E, Wheeler M, Lopez MA, Thomas G, Ottensmeier C. Evaluation of immune infiltration in the colonic mucosa of patients with ipilimumab-related colitis. OncoImmunology. 2016 Sep;5(9):e1209615.
82. Tang T, Abu-Sbeih H, Luo W, Lum P, Qiao W, Bresalier RS, et al. Upper gastrointestinal symptoms and associated endoscopic and histological features in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Scand J Gastroenterol. 2019 May 4;54(5):538–45.
83. Johncilla M, Grover S, Zhang X, Jain D, Srivastava A. Morphological spectrum of immune check-point inhibitor therapy-associated gastritis. Histopathology. 2020 Mar;76(4):531–9.
84. Boike J, DeJulio T. Severe Esophagitis and Gastritis from Nivolumab Therapy: ACG Case Rep J. 2017;4(1):e57.
85. Horisberger A, La Rosa S, Zurcher J-P, Zimmermann S, Spertini F, Coukos G, et al. A severe case of refractory esophageal stenosis induced by nivolumab and responding to tocilizumab therapy. J Immunother Cancer. 2018 Dec;6(1):156.
86. Acero Brand FZ, Suter N, Adam J-P, Faulques B, Maietta A, Soulières D, et al. Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab. J Immunother Cancer. 2018 Dec;6(1):22.
87. Zander T, Aebi S, Rast AC, Zander A, Winterhalder R, Brand C, et al. Response to Pembrolizumab in a Patient with Relapsing Thymoma. J Thorac Oncol. 2016 Dec;11(12):e147–9.
88. Kobayashi M, Yamaguchi O, Nagata K, Nonaka K, Ryozaawa S. Acute hemorrhagic gastritis after nivolumab treatment. Gastrointest Endosc. 2017 Nov;86(5):915–6.
89. Yip RHL, Lee LH, Schaeffer DF, Horst BA, Yang H-M. Lymphocytic gastritis induced by pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma: Melanoma Res. 2018 Dec;28(6):645–7.

90. Alsaadi D, Shah NJ, Charabaty A, Atkins MB. A case of checkpoint inhibitor-induced celiac disease. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec;7(1):203.
91. Duval L, Habes S, Chatellier T, Guerzider P, Bossard C, Masliah C, et al. Nivolumab-induced celiac-like enteropathy in patient with metastatic renal cell carcinoma: Case report and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2019 Sep;7(9):1689–93.
92. Onuki T, Morita E, Sakamoto N, Nagai Y, Sata M, Hagiwara K. Severe upper gastrointestinal disorders in pembrolizumab-treated non-small cell lung cancer patient: Pembrolizumab induces upper GI disorders. *Respirol Case Rep*. 2018 Aug;6(6):e00334.
93. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, Jennings J, Luo W, Gong Z, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec;6(1):142.
94. Adler BL, Pezhouh MK, Kim A, Luan L, Zhu Q, Gani F, et al. Histopathological and immunophenotypic features of ipilimumab-associated colitis compared to ulcerative colitis. *J Intern Med*. 2018 Jun;283(6):568–77.
95. De Petris G, Gatus Caldero S, Chen L, Xiao S-Y, Dhungel BM, Wendel Spizcka AJ, et al. Histopathological Changes in the Gastrointestinal Tract Due to Drugs: An Update for the Surgical Pathologist (Part I of II). *Int J Surg Pathol*. 2014 Apr;22(2):120–8.
96. Marginean EC. The Ever-Changing Landscape of Drug-Induced Injury of the Lower Gastrointestinal Tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Aug;140(8):748–58.
97. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett Jr RL, Abdel-Wahab N, et al. Correction to: Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec;7(1):107.
98. Bergqvist V, Hertvig E, Gedeon P, Kopljär M, Griph H, Kinhult S, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 May;66(5):581–92.
99. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med*. 2018 Dec;24(12):1804–8.
100. Hughes MS, Molina GE, Chen ST, Zheng H, Deshpande V, Fadden R, et al. Budesonide treatment for microscopic colitis from immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec;7(1):292.
101. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, Owen DH, Patel S, Otterson GA, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 20;37(30):2738–45.
102. Noffsinger A, editor. Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology. 4th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 1249 p.
103. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehke S, et al. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015 Apr;66(5):613–26.
104. Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis: *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):78–85.

105. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):16878.
106. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, Mendelsohn RB, Naqash AR, Cohen JV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 20;38(6):576–83.
107. Munch A. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut*. 2005 Aug 1;54(8):1126–8.
108. Gentile NM, D’Souza A, Fujii LL, Wu T-T, Murray JA. Association Between Ipilimumab and Celiac Disease. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):414–7.
109. Hulo P, Toucheffeu Y, Cauchin E, Archambeaud I, Chapelle N, Bossard C, et al. Acute Ulceronecrotic Gastritis With Cytomegalovirus Reactivation: Uncommon Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Jun;S1533002820300529.

NOM : BOSSENMEYER

PRENOM : Cindy

Titre de Thèse : ASPECTS ANATOMOCLINIQUES DES LESIONS GASTRO-INTESTINALES INDUITES PAR LES IMMUNOTHERAPIES : ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE D'UNE COHORTE DE 55 PATIENTS TRAITES AU CHU DE NANTES

RESUME

L'objectif principal de ce travail était de décrire et de corréler les aspects cliniques, endoscopiques et histologiques des effets indésirables d'ordre immunologique digestifs à partir d'une cohorte rétrospective de 55 patients traités au CHU de Nantes entre 2012 et février 2020 par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pour un cancer. 95% des patients présentaient des diarrhées, le plus souvent sévères. 60% des patients avaient des lésions endoscopiques alors que 96% présentaient des lésions histologiques. La majorité des prélèvements (51%) intéressait une colite/rectite aiguë mais les lésions histologiques étaient variées et des colites chroniques, notamment microscopiques pouvaient être diagnostiquées, même après arrêt du traitement. Un suivi à long terme des patients ainsi que la réalisation de biopsies digestives systématiques en cas de symptomatologie digestive s'avèrent donc indispensables.

MOTS-CLES

INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE ; ANTI-CTLA-4 ; ANTI-PD-1/-L1 ; EFFETS INDESIRABLES D'ORDRE IMMUNOLOGIQUE ; TRACTUS DIGESTIF ; COLITE.