

Colite immuno-induite associée à une colite à CMV: case report et revue de la littérature

A. Tayart De Borms (1) ; E. Castille (2) ; L. Houtoundji (3) ; S. Rivière (1) ; A. Konaté (1) ; L. Meunier (3) ; X. Quantin (4) ; P. Palassin (5) ; A. Maria (1) ; P. Rozier (1)

(1) Service de médecine Interne et Immunologie Clinique, CHRU Montpellier, Montpellier;

(2) Service de médecine, Clinique Clementville, Montpellier;

(3) Service d'hépatogastroentérologie A, CHRU Montpellier, Montpellier;

(4) Département d'oncologie thoracique, Institut de Cancérologie de Montpellier (ICM), Montpellier;

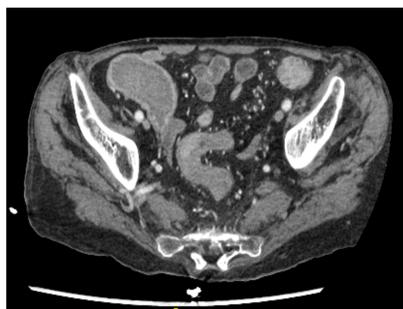
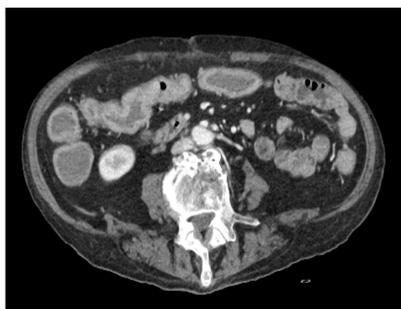
(5) Département de pharmacologie médicale et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, CHU Montpellier, Montpellier

Introduction

Les **inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI)** (anti PD1/PDL1 et anti CTLA4) ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers solides, dont le nombre traité par ICI est en constante augmentation. Cependant leur utilisation est associée à **l'émergence de nouvelles toxicités à médiation immune**, notamment au niveau digestif, avec une prévalence des colites allant de 1% à 14% selon les molécules utilisées (1). Par ailleurs, **les patients atteints de cancer souvent immunodéprimés** par la maladie elle-même ou ses traitements, sont **d'avantage sujets aux infections et en particulier aux infections invasives à CMV**. La **colite à CMV constitue ainsi un diagnostic différentiel majeur de la colite immuno-induite**, la seconde imposant la mise en place rapide d'une corticothérapie systémique.

Observation

Une patiente, âgée de 75 ans, est diagnostiquée en août 2023 d'un **carcinome épidermoïde du tiers supérieur de l'œsophage T3N1M1**. Elle **bénéficie initialement d'une radiothérapie et de 4 cures de chimiothérapie** (5 fluoro-uracile et Oxaliplatine) et **Pembrolizumab** (anti-PD1). Par la suite, **le traitement d'entretien a lieu toutes les 3 semaines par anti-PD1 seul**, de janvier à février 2024. La réévaluation par TEP scanner en mars conclue à une **réponse métabolique complète**. A cette période, elle présente une **acutisation brutale de diarrhées** qui évoluaient depuis octobre, attribuées initialement à la nutrition artificielle sur gastrostomie. Ces diarrhées sont désormais **sanglantes, non fébriles et compliquées de déshydratation et d'hypokaliémie** (grade 3 selon classification CTCAE-5). Le **scanner abdominal montre un aspect de colite** prédominant sur le sigmoïde et le colon gauche. **Une corticothérapie à 1 mg/kg est immédiatement débutée dans l'hypothèse d'une colite immuno-induite, avec coproculture négative**. **Trois jours après, elle présente un choc septique** résolutif après antibiothérapie large spectre et arrêt des stéroïdes. Toutefois, devant la **persistance de diarrhées et une réplication virale CMV à 4.01 log UI/ml de sang**, une **rectosigmoïdoscopie est réalisée, révélant une colite ulcéro-hémorragique**.



Coups scannographiques de colite étendue prédominant au sigmoïde

Rectosigmoïdoscopie initiale : aspect de colite gauche érythémateuse et micro-ulcérée, compatible avec une colite à CMV

La **PCR CMV sur biopsie digestive reviendra positive** et un traitement par **GANCICLOVIR est instauré**. Alors que la **PCR CMV sanguine est négative à J4 de GANCICLOVIR**, la **symptomatologie digestive ne s'améliore pas** et la rectosigmoïdoscopie contrôlée à **J12** retrouve une **muqueuse érythémateuse granitée avec présence de larges ulcérations** : la **réplication virale persiste sur biopsie** tandis que **l'immunohistochimie est négative**. Finalement, une **corticothérapie à 1 mg/kg est reprise** devant une **probable colite immuno-induite sous-jacente**. **A J16 de GANCICLOVIR, l'endoscopie montre une cicatrisation en cours**. Le **GANCICLOVIR est poursuivi 21 jours** et la **corticothérapie décréue sur une durée de 8 semaines**, permettant une **résolution complète de la colite**. La patiente n'a pas repris l'anti-PD1 devant la réponse oncologique complète persistante à ce jour (M8).



Rectosigmoïdoscopie de contrôle à J16 de Ganciclovir et J6 de corticothérapie 1 mg/kg IV : persistance de micro-ulcères, les larges ulcères sont moins creusants.

Discussion

Nous avons colligé **15 cas rapportés dans la littérature d'infections digestives invasives à CMV chez des patients traités par ICI** (9 colites, 1 entérocolite et 6 gastrites), dont le **diagnostic de toxicité immuno-induite associé était porté**, imposant une corticothérapie systémique, voire l'utilisation d'anti-TNF alpha. A noter, les méthodes diagnostiques d'infection à CMV n'étaient pas uniformes. **L'évolution secondaire était majoritairement favorable sous anti viral et traitement immunosuppresseur**. Dans certains cas, **l'ICI était repris secondairement**. Toutefois, **certains ont évolué favorablement sans traitement du CMV**. Ces cas illustrent la **difficulté à distinguer une colite à CMV d'une colite liée aux ICI, les deux entités pouvant co-exister**, comme cela est décrit chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale. L'immunodépression de ces patients atteints de cancer souvent préalablement traités par chimiothérapie, l'inflammation digestive locale causée par les toxicités des ICI et les phénomènes de dysrégulation immunitaires sont autant de facteurs pouvant favoriser la réactivation et l'invasion par le CMV (2).

Conclusion

Il est **indispensable d'évoquer une étiologie infectieuse** en 1^{er} lieu chez ces patients sous ICI au risque d'aggraver le tableau clinique sous immunosuppresseur, ainsi que **réitérer les endoscopies digestives en cas d'évolution défavorable**. La **coexistence d'une colite immuno-induite et d'une réactivation du CMV est possible**, imposant une documentation histologique et biomoléculaire sur biopsie rectale, et un traitement combinant antiviral et stéroïdes.

Références bibliographiques principales

- 1) Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primer*. 7 mai 2020 ;6(1):38.
- 2) Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. déc 2021 ;19(12):759-73.