

# COLITES IATROGÈNES SUR IMMUNOTHÉRAPIE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHU DE LIÈGE

WEERTS F (1), LOLY C (1), LOUIS E (1)

**RÉSUMÉ :** La colite iatrogène sur immunothérapie est une complication souvent sous-évaluée lorsqu'elle est de bas grade et entraîne relativement peu d'hospitalisations par rapport à sa fréquence d'apparition. Une approche stricte au niveau de l'anamnèse, combinée à un bilan endoscopique en cas de gravité, est conseillée. La mesure de la calprotectine fécale peut également s'avérer utile. Les différentes lignes de traitement sont, en cas d'utilisation adéquate, le plus souvent efficaces et les deuxièmes lignes (biothérapies) ne sont que rarement utilisées. Cependant, de récentes données conseillent une utilisation plus rapide des traitements biologiques chez les patients ayant un tableau sévère, surtout si celui-ci est confirmé au niveau endoscopique, car les corticoïdes entraînent un risque majoré de surinfection. L'objectif de ce travail est de démontrer l'efficacité des traitements non symptomatiques de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> lignes dans le cadre de colites liées aux immunothérapies sur une population de patients du CHU de Liège.

**MOTS-CLÉS :** *Inhibiteur checkpoint immunitaire - Colite - Diarrhée - Effet secondaire*

**IATROGENIC COLITIS FOLLOWING IMMUNOTHERAPY : MONOCENTRIC  
RETROSPECTIVE STUDY AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF LIÈGE**

**SUMMARY :** Checkpoint inhibitor colitis is a complication that is often underestimated when it is slow-grade, and results in relatively few hospital admissions compared to its frequency of occurrence. A strict history-taking approach, combined with an endoscopic work-up in cases of severity, is recommended. The use of the fecal calprotectin may also be useful. When used appropriately, the various lines of treatment are generally effective, and second-line therapies (biotherapies) are rarely used. However, recent evidence suggests that patients with severe symptoms should be treated more rapidly with biological therapies, especially if severity is endoscopically confirmed, as corticosteroids carry a greater risk of infection. The objective of this study is to demonstrate the efficacy of non-symptomatic, first and second line therapies for immunotherapy-related colitis in a population of patients at the CHU of Liège.

**KEYWORDS :** *Immune checkpoint inhibitor - Diarrhea - Colitis - Adverse event*

## INTRODUCTION

En Belgique, les pathologies néoplasiques deviennent de plus en plus fréquentes (en 2020, 68.782 nouveaux diagnostics de cancers, carcinomes baso- et spino-cellulaires non compris). Ceci provient, d'une part, d'un dépistage plus intensif et, d'autre part, de moyens diagnostiques plus performants (1). En parallèle, les différents traitements proposés évoluent avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients oncologiques. Une de ces récentes évolutions est l'introduction de l'immunothérapie. Les différentes molécules entrant dans la catégorie de l'immunothérapie sont des anticorps monoclonaux humanisés ciblant des inhibiteurs de checkpoints immunitaires situés dans la cascade activatrice des cellules immunitaires du patient (2). Il existe deux grandes classes principales : les anti PD-1 et leur ligand PDL-1 (nivolumab, pembrolizumab,...) et les anti CTLA-4 (ipilimumab). Le but principal de ces thérapies est de court-circuiter le «système de camouflage» utilisé par la cellule tumorale pour éviter une destruction immuno-médiée (3). L'anti CTLA-4 agit uniquement sur la phase de

primo-activation des lymphocytes T, d'où une action plus rapide. Le CTLA-4 est également exprimé de manière constitutive sur les cellules T régulatrices et est essentiel pour la majorité de leur fonction anti-immunitaire (4). Les anti PD-1 et PDL-1 sont efficaces sur la majorité des cellules immunitaires et ce, durant une phase plus tardive (3). Les indications de ces immunothérapies ont progressivement été élargies et de nouvelles molécules ont également été mises au point, entraînant une majoration significative du nombre de patients sous ce type de traitement.

En parallèle, il existe une élévation des manifestations indésirables liées à ces thérapies (5). L'entérocolite sur immunothérapie est le deuxième effet secondaire le plus fréquent de tous ceux immuno-induits (après la dermatose). Il s'agit de la manifestation indésirable digestive la plus fréquente (6). L'entérocolite est définie par l'augmentation du transit avec majoration du nombre de selles par jour. Cet effet est souvent accompagné de douleurs abdominales, de rectorragies, de fièvre, de mucites, de lésions anales et de nausées/vomissements (7). La physiopathologie des entérocolites immuno-induites n'est pas entièrement comprise à ce jour, mais une majoration notable des lymphocytes T CD8+ et de l'IFN-gamma est retrouvée au niveau de la muqueuse intestinale. Il y a également davantage de T Reg, mais avec une fonction diminuée (8). La véritable cible au

(1) Service de Gastro-Entérologie, CHU Liège, Belgique.

niveau digestif de ces lymphocytes activés est encore inconnue. Il semble y avoir un lien avec le microbiome du patient puisque des altérations dans celui-ci entraînent plus de susceptibilité à subir une colite (9). La classification actuelle des entérocolites sur immunothérapie est un classement symptomatique sans véritable influence de l'état endoscopique. Il existe deux méthodes de classification. La première classification est liée au nombre de selles par jour (elle est la plus utilisée en pratique clinique). Il existe cinq grades (Tableau I) allant d'une augmentation de moins de 4 selles par jour à une augmentation telle que le patient décède des conséquences (colite aiguë grave, troubles ioniques majeurs, ...).

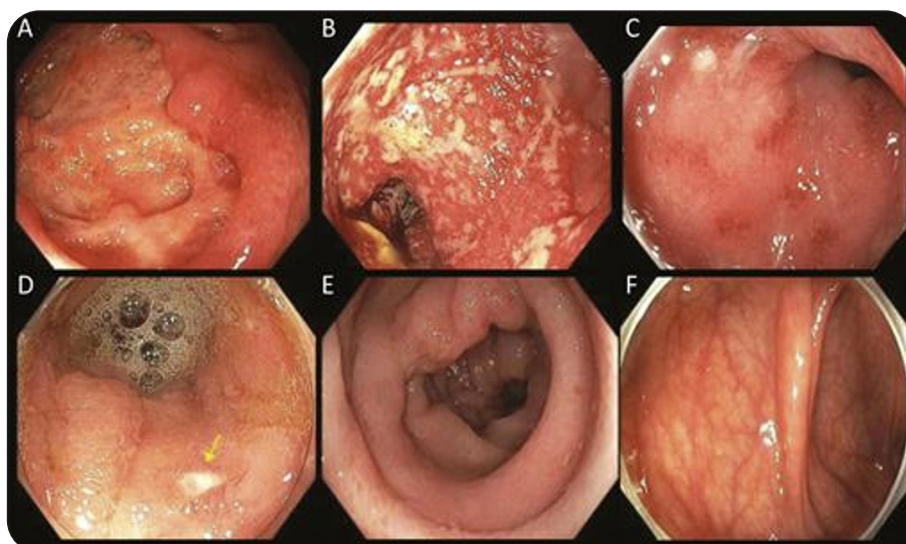
La seconde classification intègre d'autres symptômes, comme la douleur, la présence de rectorragies ou des signes systémiques (10). Cette échelle est plus subjective et reste moins pratique à utiliser en clinique. Comme déjà décrit

ci-dessus, l'incidence de ce type de tableau clinique est fort fréquente et varie de 30 à 40 % des patients dans le cadre d'une thérapie par anti CTLA-4, à 10 à 15 % des patients dans le cadre d'une thérapie ciblant le PD-1 ou son ligant. En ce qui concerne les grades sévères (3 et 4), l'incidence est respectivement de 8 à 10 % et 1 à 2 % (15 % en cas de bithérapie) (11). Endoscopiquement, le tableau peut être très varié : tous les segments coliques ainsi que l'iléon peuvent être atteints et ce, sous forme d'érythème, d'ulcérations, d'œdème, ... Une atteinte basse (allant jusqu'au côlon gauche) est la plus fréquente. Des lésions iléales isolées sont également possibles, mais beaucoup plus rares. Plusieurs exemples d'aspect endoscopique sont visibles sur la Figure 1. L'étendue des lésions ainsi que la profondeur et le nombre d'ulcères sont prédictifs d'un échec de la corticothérapie (10, 12).

**Tableau I. Grades des colites sur immunothérapie selon le transit (10)**

Bas grades		Grades sévères		
1	2	3	4	5
Par rapport à l'habitude : - Augmentation de < 4 selles/jour  - Augmentation légère de production au niveau de la stomie	Par rapport à l'habitude : - Augmentation de 4 à 6 selles/jour  - Augmentation modérée de la production au niveau de la stomie	Par rapport à l'habitude : - Augmentation de ≥ 7 selles/jour - Incontinence - <b>Hospitalisation</b> indiquée - Augmentation sévère de la production au niveau de la stomie - Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital  Nécessite une prise en charge urgente	Décès

**Figure 1. Différents aspects endoscopiques.**  
A) Ulcères profonds; B) Érythème avec exsudat; C) Érythème en plaques;  
D) Ulcérations aphtoïdes; E) Œdème muqueux; F) Normal (12)



Les biopsies démontrent surtout des infiltrats inflammatoires riches en polynucléaires et des abcès cryptiques dans la *lamina propria*. Il n'y a quasi jamais de granulomes. La présence de cytomégalovirus (CMV) est un facteur de gravité et doit être systématiquement recherchée. Il existe également des tableaux de colites microscopiques immuno-induites. En ce qui concerne les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), des études rétrospectives observationnelles ont démontré qu'ils peuvent recevoir ce type de traitement sans franche contre-indication. Cependant, il existe une nette majoration du risque de colite ou d'une exacerbation de leur pathologie sous-jacente, surtout en cas d'utilisation de bithérapie (13, 14). Notons de rares déclenchements de MICI liés aux immunothérapies. Une étude d'anticipation avec traitement prophylactique par budésonide afin de diminuer le risque d'incidence de colite a également été tentée en double aveugle, sans effet significatif cependant (15).

La prise en charge de l'entérocolite immuno-induite repose sur plusieurs lignes de traitement allant du traitement symptomatique (loperamide, probiotiques,...) à l'utilisation de biothérapies immunosuppressives (infliximab, védolizumab, autres biothérapies à l'essai...) en passant par la corticothérapie, qu'elle soit topique (béclométhasone ou budésonide) ou systémique (1 mg/kg/j pour les grades 2; 1-2 mg/kg/j pour les grades 3 et 4) (16, 17). De nombreux traitements de type biothérapie, actuellement validés comme traitements de fond des MICI, sont en cours d'étude pour confirmer leur efficacité lors des atteintes sévères. Notons enfin l'association fréquente de l'immunothérapie à d'autres traitements vecteurs de diarrhées par eux-mêmes. Il est donc important de faire la part des choses sur l'étiologie propre de la diarrhée.

## PATIENTS ET MÉTHODES

### OBJECTIF

L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité, mais aussi la fréquence d'utilisation, des traitements non symptomatiques dans le cadre de colites liées aux immunothérapies sur une population de patients du CHU de Liège. Les paramètres choisis sont le stade de la colite, le type de traitement maximal utilisé, la nécessité ou non d'une hospitalisation, le délai d'apparition des symptômes, la néoplasie initiale et le type d'immunothérapie.

## PATIENTS

Dans ce travail, nous avons inclus 135 patients ayant présenté une colite immuno-induite suivis au CHU de Liège. Parmi ceux-ci, 44 ont dû être hospitalisés. Le suivi a démarré de juin 2012 jusqu'en juin 2022. Les critères de sélection sont l'apparition d'une majoration du transit ou de symptômes de colite après initiation d'un traitement par immunothérapie et l'exclusion d'autres causes à ce tableau clinique.

## RÉPARTITION

Les patients ont été divisés en sous-groupes selon leur type d'immunothérapie, dont l'indication est intimement liée au type de néoplasie. Chaque dossier de patient a été revu individuellement avec révision du grade de la colite présentée et du traitement le plus lourd utilisé.

## ANALYSES STATISTIQUES

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes et écarts-type (SD), quartiles (médiane, Q1, Q3) et extrêmes (minimum, maximum) pour les variables quantitatives et sous forme de tables de fréquences pour les variables qualitatives.

Les comparaisons entre les groupes ont été faites par analyse de la variance (ANOVA) et comparaisons multiples de Scheffé pour les variables continues et par le test chi-carré pour les variables qualitatives. Le délai a subi une transformation logarithmique pour normaliser sa distribution avant le test statistique.

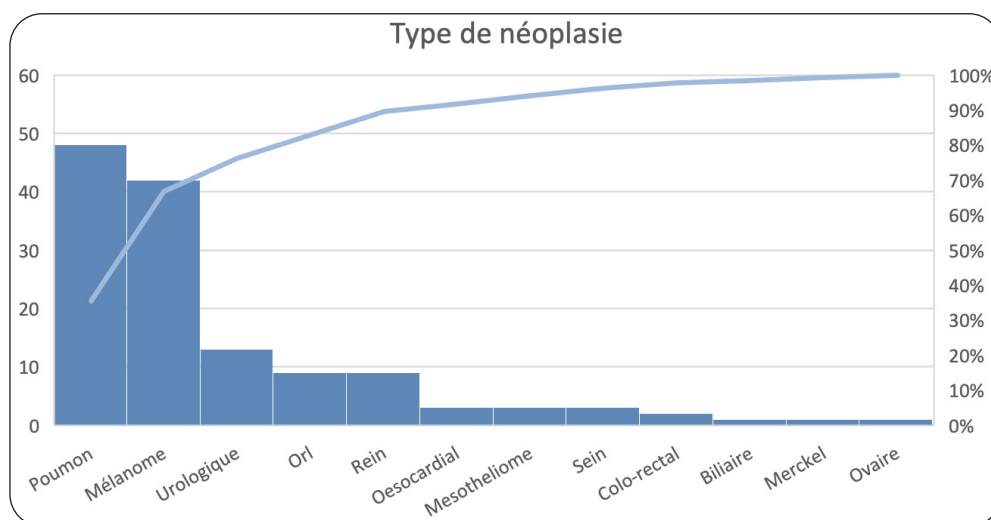
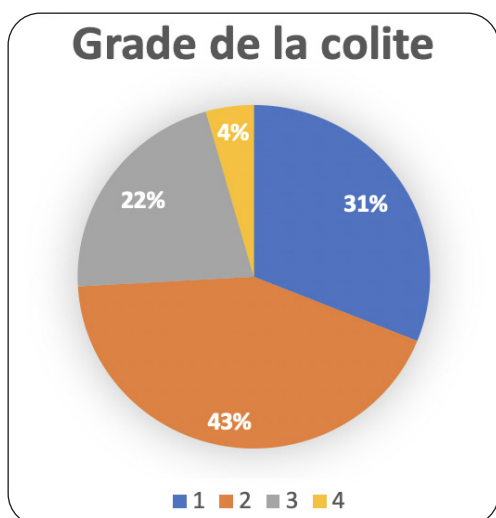
Les résultats sont considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 % ( $p < 0,05$ ). Les calculs ont été réalisés à l'aide de SAS version 9.4.

## RÉSULTATS

### CARACTÉRISATION DES PATIENTS

Sur les 135 patients étudiés, 45 % sont des femmes et 55 % des hommes. La moyenne d'âge est de 65 ans. Les différentes néoplasies impliquées sont reprises dans la **Figure 2**. On peut retenir comme trio de tête : les tumeurs pulmonaires (souvent en association avec une chimiothérapie conventionnelle), les mélanomes et les tumeurs urothéliales.

Parmi les différents grades retrouvés, le grade 2 est le plus fréquent (**Figure 3**).

**Figure 2. Types de néoplasies dans la population étudiée et leur fréquence****Figure 3. Proportion des grades de colite dans la population étudiée**

## TRAITEMENT

Au niveau thérapeutique, la moitié des patients (47 %) n'ont eu besoin que d'un traitement symptomatique, voire d'aucun traitement. L'autre moitié des patients (48,1 %) ont eu une corticothérapie (topique ou systémique). Seulement 5 % des patients ont eu besoin d'un traitement de seconde ligne, majoritairement représenté par l'infliximab. Aucun patient n'a subi de colectomie ou de greffe de selles. Ces données sont représentées dans les Figures 4 et 5.

Le choix du traitement gastroentérologique est lié au grade initial de la colite. En ce qui concerne les corticoïdes, leur modalité d'utilisation l'est tout autant (topique *versus* systémique). Le délai d'apparition moyen de la colite est d'environ 4 mois pour la plupart des immunothérapies, sauf en ce qui concerne l'ipilimumab, pour lequel le délai d'apparition des symptômes est plutôt de 10 semaines ( $p = 0,056$ ). On note statistiquement plus d'apparitions de colites sous ipilimumab (que ce soit en mono- ou en bithérapie). En outre, lorsqu'on compare entre elles chaque immunothérapie prise en monothérapie, le grade de la colite est en moyenne plus élevé pour l'ipilimumab ( $p = 0,0039$ ). En corrélation avec cette sévérité, le traitement utilisé dans le cadre des colites liées à l'ipilimumab est plus régulièrement un traitement de première ou de seconde ligne qu'un traitement symptomatique seul. Il y a également moins de patients sous ipilimumab qui ne prennent pas de traitement du tout ( $p = 0,009$ ). Malgré cela, il ne semble pas y avoir de différence statistique sur la proportion d'hospitalisation, toutes immunothérapies confondues ( $p = 0,5$ ) (Figure 6).

## DEVENIR DES PATIENTS

Sur les 135 patients, seuls 2 sont décédés de complications de leur colite (1,48 % de la population étudiée). Au total, 96 patients (73,3 % de la population) n'ont pas changé de traitement (83 ayant poursuivi le traitement et 13 ayant réalisé une pause). À noter que 33 patients, soit presque un quart (24,4 %), ont dû arrêter définitivement le traitement (en raison d'une toxicité

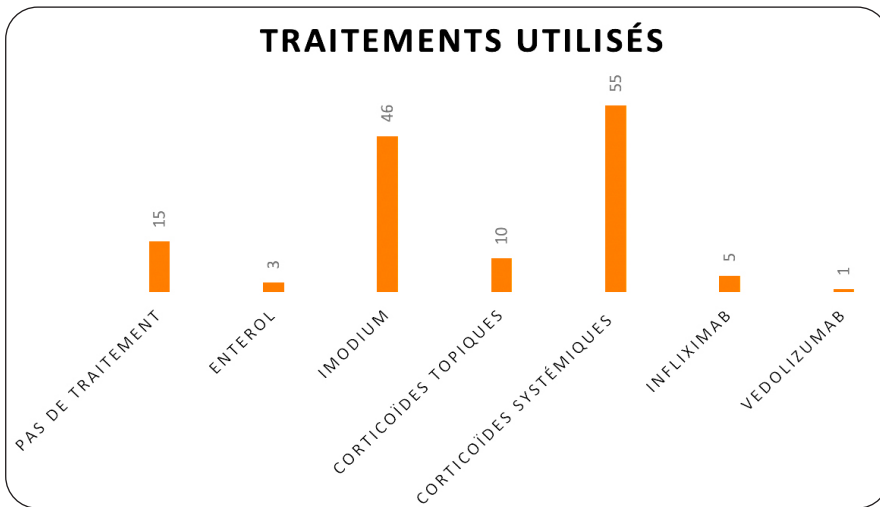


Figure 4. Types de traitements utilisés

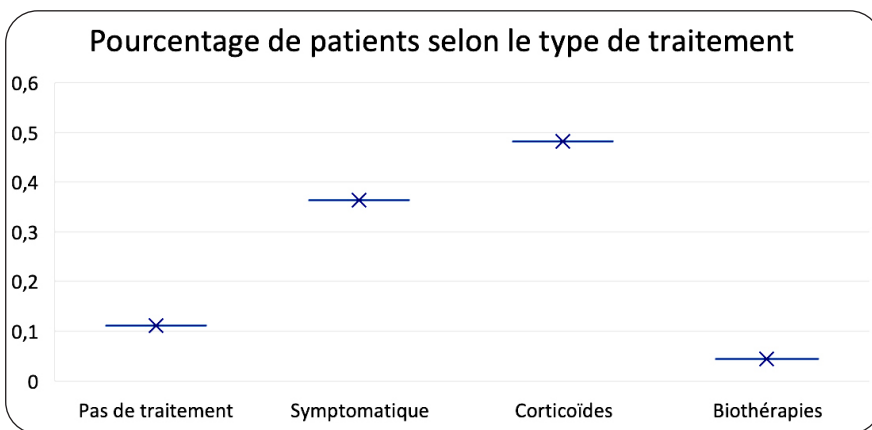


Figure 5. Pourcentage de patients selon le type de traitement divisés en catégories

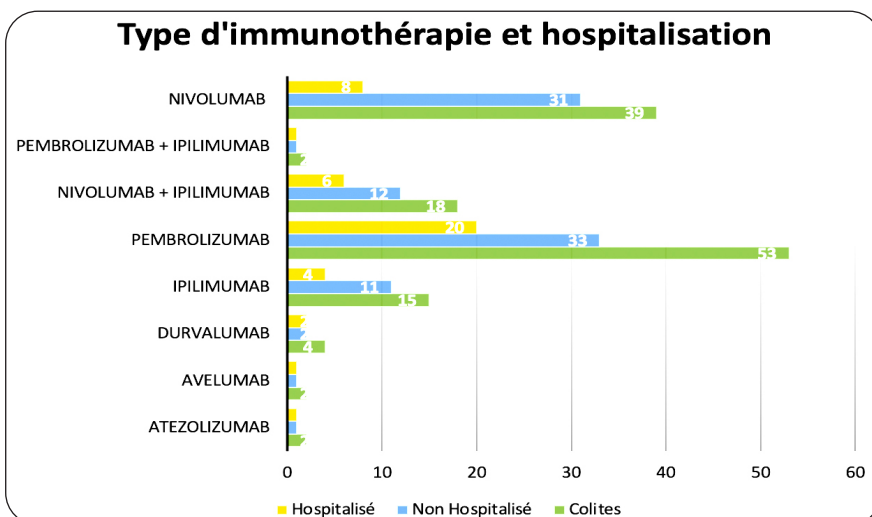


Figure 6. Nombre d'hospitalisations selon le type d'immunothérapie

trop importante). En cas de bithérapie initiale, un relais par monothérapie seule diminue nettement le risque de récurrence. Une symptomatologie digestive peut persister des mois, voire des années après l'arrêt du traitement (la durée maximale était de 33 mois dans notre population).

## DISCUSSION

L'immunothérapie est de plus en plus utilisée dans tous les domaines oncologiques avec des résultats prometteurs. Ceci entraîne une élévation de l'incidence de ses effets secondaires indésirables. Il existe donc un intérêt à avoir une prise en charge de plus en plus standardisée et optimale de ces multiples toxicités. L'objectif de ce travail était de se concentrer sur les entérocolites auto-immunes en révisant les différentes prises en charge, tout en évaluant l'efficacité des traitements non symptomatiques à l'échelle d'une cohorte du CHU de Liège en la comparant aux données scientifiques disponibles. Ce travail a permis de confirmer une efficacité significative de tous les traitements non symptomatiques (que ce soit la corticothérapie systémique ou les biothérapies).

On note un risque majoré de colites, ainsi que des grades plus élevés et une survenue plus rapide en cas d'utilisation des anti CTLA-4 par opposition aux anti PD1 et anti PDL-1. Nous avons également observé une nette majoration du risque d'entérocolites immuno-induites dans le cadre des bithérapies (celles-ci comprenant systématiquement un anti CTLA-4). Tout ceci concorde avec les études internationales déjà réalisées (18). La colectomie ou la greffe de selles ne semblent être des traitements réservés qu'à des cas très particuliers. Nos résultats ont également mis en exergue une nette sous-estimation des colites de 1<sup>er</sup> degré qui sont probablement le plus souvent négligées par le patient et les praticiens au niveau de leur anamnèse. Comme une colite de grade 1 est théoriquement présente après une majoration d'une selle par jour, il va de soi qu'un grand nombre de ces colites légères ne soient pas détectées. En parallèle, il est notable de signaler que la mortalité (soit le grade 5) globale de cet effet secondaire est, au regard de l'incidence majeure de son apparition, relativement faible, ce qui est à mettre en faveur de l'efficacité des traitements, notamment les biothérapies.

Notre travail a certaines limites, dont le caractère rétrospectif, qui est donc soumis à des écueils de précision évidents. Comme déjà cité dans l'introduction, il faut aussi admettre de nom-

breux facteurs confondants pouvant rentrer en cause dans l'origine du tableau clinique (chimiothérapies conventionnelles, pathologies inflammatoires de fond, neutropénies, surinfections, phénomènes sub-occlusifs, ...). En outre, nous n'avons pas pu obtenir suffisamment de données concernant les traitements de deuxième ligne étant donné leur faible utilisation actuellement dans ce cadre. Cependant, de plus en plus de données récentes orientent vers une utilisation la plus rapide possible des biothérapies chez les patients à haut risque endoscopique. Cela nous permettrait d'éviter la corticothérapie, qui semble liée à une survie moindre en raison d'un risque majeur d'infections (malgré le risque également présent pour les biothérapies) (19, 20). Il semble donc que la réalisation de minimum 3 perfusions d'infliximab ou de védolizumab soit indiquée le plus rapidement possible. Dans le même sens, plus que la rémission clinique, il s'avère que les rémissions endoscopiques et histologiques sont un meilleur moyen d'évaluation de l'évolution de l'entérocolite (17). Cela est à mettre en parallèle avec l'idée de cicatrisation muqueuse déjà présente dans le suivi de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. En conséquence, une endoscopie systématique avec biopsies apparaît indiquée à partir d'une toxicité de grade 2. Enfin, ce travail a aussi mis en évidence l'absence de véritable ligne de conduite pour l'utilisation de corticoïdes topiques. Ceux-ci semblent intuitivement et théoriquement être une ligne de traitement efficace pour les colites, tout du moins de bas grade ayant un tableau clinique ressemblant à une colite microscopique. Quelques études ponctuelles vont dans ce sens (21, 22). Rappelons qu'une utilisation prophylactique semble inefficace (15). Il manque cependant une véritable étude de cohorte de plus gros volume pour confirmer leur efficacité, ce qui n'empêche pas de les utiliser dans la pratique. En conclusion, ce travail démontre l'efficacité franche des différentes lignes de traitement dans le cadre des colites sur immunothérapie. Cependant, là où le bât blesse au niveau de la mise au point de ce type de tableau clinique, c'est l'évaluation anamnétique et endoscopique (notamment en raison d'une variabilité inter-individuelle majeure sur ce dernier point). Enfin, les traitements biologiques (biothérapies) ont le vent en poupe et il s'avère de plus en plus réaliste de penser à leur utilisation plus précocement. Ceci est déjà confirmé pour l'infliximab et le védolizumab, mais d'autres molécules sont en cours d'étude (ustékinumab, ozanimod,...). Notons, cependant, que ces biothérapies ne sont bien sûr pas exemptes d'effets secondaires (également

pro-oncogènes) à prendre en compte dans ces situations complexes que sont les pathologies oncologiques.

## CONCLUSION

La colite iatrogène sur immunothérapie est une complication fréquente des immunothérapies, souvent sous-évaluée lorsqu'elle est de bas grade et entraînant relativement peu d'hospitalisations par rapport à sa fréquence d'apparition. Nos données cliniques récoltées au CHU de Liège concordent avec les données internationales récentes. Le bilan doit être complet (anamnestique, biologique, radiologique, endoscopique, histologique). Cependant, l'organisation de celui-ci est encore peu standardisée, d'autant plus qu'il est parfois difficile de faire la part des choses chez un patient oncologique présentant de multiples autres étiologies possibles au tableau clinique. Une conduite à tenir plus précise reste donc à développer.

Les différentes lignes thérapeutiques (corticothérapie et biothérapies) sont efficaces mais non dénuées d'effets secondaires. Quelques points sont en cours d'étude avec, notamment, la place et l'intérêt des corticothérapies topiques ainsi que l'utilisation plus rapide des traitements biologiques dits de seconde ligne, surtout en ce qui concerne les patients à haut risque (définis notamment par l'endoscopie). Par ailleurs, la place de l'endoscopie doit probablement être revalorisée dans le décours de ces prises en charge.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Registre du Cancer en Belgique. Les chiffres du cancer. Consultation le 12 Avril 2023. Disponible sur : [http://kankerregister.org/Les\\_chiffres\\_du\\_cancer](http://kankerregister.org/Les_chiffres_du_cancer).
2. Poncin A, Jerusalem G. Evolution des thérapies anti-cancéreuses systémiques. *Rev med Liege* 2020 ;**75**:466-72
3. Buchbinder E, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways : similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;**39**:98-106.
4. Pauken KE, Dougan M, Rose NR, et al. Adverse events following cancer immunotherapy: obstacles and opportunities. *Trends Immunol* 2019;**40**:511-23.
5. Freres P, Poncin A, Lecocq M. Les manifestations indésirables liées à l'immunothérapie. *Rev med Liege* 2021;**76**:403-7.
6. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 2019;**7**:405-18.
7. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint inhibitor-induced colitis. *Am J Gastroenterol* 2020;**115**:202-10.

8. Sasson SC, Slevin SM, Cheung V, et al. Interferon-gamma-producing CD8+ tissue resident memory t cells are a targetable hallmark of immune checkpoint inhibitor-colitis. *Gastroenterology* 2021;**161**:1229-44.
9. Dubin K, Callahan M, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016;**7**:10391.
10. Boschetti G. Les effets secondaires gastroentérologiques de l'immunothérapie. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2021;**28**:951-8.
11. Wang Y, Abu-Sbieh H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer* 2018;**6**:37.
12. Wang Y, Abu-Sbieh H, Mao E, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;**24**:1695-1705.
13. Marthey Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;**10**:395-401.
14. Amiot A, Laharie D, Malamut G, et al. Management of immune checkpoint inhibitor in patients with cancer and pre-existing inflammatory bowel disease: Recommendations from the GETAID. *Dig Liver Dis* 2022;**54**:1162-7.
15. Weber J, Thompson J, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;**15**:559-8.
16. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicity from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2017;**28**(Suppl 4):iv119-42.
17. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider B, 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* 2018;**36**:1714-68.
18. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2017;**6**:e1344805.
19. Abu-Sbeih H J, Aii FS, Wang X, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer* 2019;**7**:93.
20. Desmedt V, Jauregui-Amezaga A, Fierens L, et al. Position statement on the management of the immune checkpoint inhibitor-induced colitis via multidisciplinary modified Delphi consensus. *Eur J Cancer* 2023;**187**:36-57.
21. Alexander JL, Ibraheim H, Richards C, et al. Oral beclomethasone dipropionate is an effective treatment for immune checkpoint inhibitor induced colitis. *J Immunother Cancer* 2022;**10**:e005490.
22. Hughes MS, Molina GE, Chen ST, et al. Budesonide treatment for microscopic colitis from immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;**7**:292.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Weerts F, Service de Gastro-Entérologie, CHU Liège Belgique.  
Email : [fweerts@student.uliege.be](mailto:fweerts@student.uliege.be)