



Perturbation du bilan hépatique et traitement anticancéreux

 Eleonora DE MARTIN

 Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse - Unité INSERM 1193 - 12-14, av. Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif
 eleonora.demartin@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir dépister les maladies virales et initier un traitement antiviral
- Connaître les toxicités hépatiques des agents anticancéreux
- Connaître les indications de la biopsie hépatique
- Connaître les critères de reprise du traitement anticancéreux

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Toxicité hépatique, chimiothérapie, immunothérapie

ABRÉVIATIONS

Anti-CTLA 4 : cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4
 Anti-PL1 : programmed cell death ligands 1
 Anti-PD1 : programmed cell death 1
 TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt
 OMS : organisation mondiale de la santé

Introduction

Les traitements systémiques anticancéreux sont actuellement de deux types : la chimiothérapie, incluant les thérapies ciblées et l'immunothérapie. La chimiothérapie vise à détruire la cellule tumorale alors que l'immunothérapie a comme objectif de stimuler le système immunitaire contre la cellule tumorale et en particulier rompre l'immunotolérance péri-tumorale. L'introduction de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers est relativement récente. Il s'agit d'utiliser des anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs de la synapse immunologique entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène. Les anticorps monoclonaux bloquent la transmission des signaux inhibiteurs permettant aux lymphocytes T de s'activer et de reconnaître la cellule tumorale.

Les deux types de traitements sont associés à une toxicité hépatique (1, 2).

Quel bilan faire avant la mise en route d'un traitement anticancéreux ?

Avant la mise en route d'un traitement anticancéreux, un bilan hépatique exhaustif doit être réalisé (3). Le bilan vise à exclure une pathologie hépatique méconnue (**Tableau 1**). Le dépistage d'hépatite virale est recommandé systématiquement avant mise en place d'un traitement anticancéreux même devant un bilan biologique hépatique normal.

Si une infection virale est détectée, l'indication à la mise en place d'un traitement antiviral doit être évaluée (4). En ce qui concerne le virus de l'hépatite B (VHB), la prophylaxie antivirale par analogue nucleos(t)idique (entecavir (ETV) ou tenofovir disoproxil fumarate (TDF), est recommandée en cas de présence de l'AgHBs indépendamment de la charge virale VHB. L'évaluation du patient doit être complétée par une échographie abdominale et une mesure de l'élastométrie. Un suivi hépatologique au long cours doit être envisagé.

En cas de négativité de l'AgHBs mais de positivité de l'Ac anti-HBc, l'indication à une prophylaxie antivirale est évaluée en fonction du traitement anticancéreux. Chez les patients à haut risque de réactivation (> 10 %) une prophylaxie par lamivudine ou ETV ou TDF est envisagée. L'ETV et le TDV sont à privilégier surtout en cas de forte immunosuppression et de traitement prolongé. La prophylaxie anti-VHB doit être maintenue pendant les 12 mois qui suivent l'arrêt du traitement anticancéreux et 18 mois en cas d'utilisation du rituximab. La charge virale VHB doit être testée tous les 3-6 mois pendant la prophylaxie et pendant 12 mois après l'arrêt de l'analogue pour ne pas méconnaître une réactivation virale (4, 5).

Par contre chez des patients à risque modéré (< 10 %) ou faible (< 1 %), une surveillance de l'AgHBs et de la charge virale VHB tous les 1-3 mois est nécessaire. Un traitement préemptif est requis aux premiers signes de réactivation. Si l'Ag HBs et/ou la charge virale se positivent, le traitement antiviral doit être initié le plus tôt possible indépendamment du taux de transaminases. Pour les patients ayant des Ac anti-HBs et Ac anti-HBc positifs, une simple surveillance est suffisante.

Tableau 1 : Bilan initial chez les patients candidats à un traitement anti-cancéreux

Examen Clinique	- IMC - Signes d'une hépatopathie chronique/insuffisance hépatocellulaire
Antécédents et mode de vie	- Traitement en cours - Consommation d'alcool - Facteurs de risque pour une NASH (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie) - Maladies auto-immunes
Imagerie	- Echodoppler hépatique +/- scanner pour vérifier l'absence de métastases hépatique, thrombose de la veine porte ou des veines sus-hépatiques, dilatation de voies biliaires, dysmorphie hépatique
Biologie	- ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale et conjuguée, TP, INR, NFS, albumine, cholestérol et triglycérides
Virologie	- Sérologie VHB (AgHBs, AchBs, AchBc), VHC (AcVHC), VIH

NASH : non alcoholic steatohepatitis

En présence d'une hépatite virale C (VHC), avec anticorps VHC et charge virale C positive (PCR ARN VHC), il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un traitement antiviral et la guérison virale C avant un traitement anticancéreux n'est pas nécessaire.

La présence des anticorps anti-tissus positifs n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un traitement anticancéreux. Si la positivité est associée à une élévation du dosage des IgG, la présence d'une hépatite auto-immune doit être exclue avec un examen histologique. Les mêmes recommandations sont appliquées pour les patients candidats à un traitement par chimiothérapie ou immunothérapie.

Que faire en cas de perturbation du bilan hépatique durant le traitement anticancéreux ?

Devant la présence d'une perturbation du bilan hépatique pendant un traitement anticancéreux, trois questions doivent se poser : quel diagnostic de maladie hépatique explique ce tableau ? Quelle en est la sévérité ? et y-a-t-il une indication à un traitement ?

Diagnostic

Le diagnostic de toxicité hépatique est parfois difficile en raison de l'hétérogénéité de sa présentation. Dans la plupart des cas, le mécanisme de la toxicité est idiosyncratique, c'est à dire non lié à la dose, ni à la voie d'administration.

Les patients sont majoritairement asymptomatiques ou présentent des symptômes aspécifiques comme par exemple fièvre, éruption cutanée et dans des rares cas, un ictère. En particulier pour l'immunothérapie, d'autres

symptômes liés à la toxicité touchant d'autres organes comme colite, hypophysite ou pneumopathie peuvent être présents. Ni l'âge, ni le sexe ne semble favoriser leur survenue.

Le délai entre l'administration de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie et la survenue de la toxicité hépatique est variable.

En ce qui concerne l'immunothérapie selon les données de l'OMS (VigiBase, <http://www.vigiaccess.org>), le délai entre l'administration du traitement et l'apparition de la toxicité hépatique est plus court chez les patients ayant reçu un anti-CTLA 4 par rapport au patient ayant reçu un anti-PD 1/anti-PL-1 (34 [25-46.5] jours versus 48 [27-118] jours (p=0,04). Ces données ont été confirmées par plusieurs études (25).

Le diagnostic de la toxicité hépatique d'un traitement anticancéreux est d'abord un diagnostic d'exclusion (6). Toute cause d'hépatite aigue doit être éliminée. Le bilan à réaliser face à une perturbation du bilan hépatique est résumé dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Bilan à réaliser en cas de perturbation du bilan hépatique sous traitement anticancéreux

Imagerie	- Echodoppler hépatique +/- TDM abdominal ou IRM hépatique avec injection pour vérifier l'absence de métastases hépatique, de thrombose de la veine porte ou des veines sus-hépatiques, de dilatation de voies biliaires, de dysmorphie hépatique. En cas de cholestase prédominante, discuter cholangiogramme
Virologie	- Serologie VHA (AcVHA), VHB (AgHBs, AchBs, AchBc), VHC (AcVHC), PCR CMV, EBV, HSV, HHV6, HHV8, VHE, VHB, VHC
Immunologie	- Anticorps anti-tissu (anti-nucléaires, anti-mitochondries, anti-muscles lisses) - Dosage IgG, IgA, IgM
Infection bactériologique	- ECBU, radiographie du thorax, hémoculture
Toxiques	- Histoire médicale détaillée des traitements, prise de complément alimentaire, herbes, plantes... - Consommation d'alcool - Recherche des toxiques dans les urines
Autres	- Antécédents récents d'état de choc

Les sérologies virales VHA, VHB, VHC, VHE sont recommandées ainsi que les PCR VHE, CMV, EBV, HSV, VHB et VHC, si anticorps négatifs, car les patients doivent être considérés immunodéprimés même sous immunothérapie. En cas de découverte du VHB (absence de dépistage avant traitement ou réactivation), un traitement par analogue nucleo(t)sidique (entecavir ou tenofovir) doit être commencé au plus tôt. En cas d'infection par VHA, VHC et EBV une simple surveillance est recommandée. Devant à une primo infection par HSV, on proposera un traitement par acyclovir, devant une infection à CMV, un traitement pourra être proposé. L'infection par le VHE confirmé par PCR nécessite une étroite collaboration entre hépatologue et oncologue car une réduction ou un arrêt du traitement immunosuppresseur est recommandée ainsi qu'un traitement anti viral par ribavirine.

Le bilan auto-immun doit être réalisé. Les anticorps anti-tissus sont positifs chez environ 30 % à 50 % des patients mais souvent avec un titre bas et un profil non spécifique. Les IgG sont généralement normales. En cas de suspicion d'hépatite auto-immune, une biopsie est nécessaire pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

L'exclusion de tout traitement hépatotoxique à l'interrogatoire est essentielle. Le risque de toxicité hépatique est d'autant plus important que les traitements anti-cancéreux sont utilisés en association ou qu'ils sont complétés par une radiothérapie. De plus, en dehors des antinéoplasiques, les cancérologues prescrivent quotidiennement une multitude de médicaments qui possèdent aussi un risque hépatique (antiémétiques, antibiotiques, antalgiques), en particulier le paracétamol. Il est par ailleurs impératif de rechercher la prise de compléments alimentaires, herboristerie, ou autre substance pouvant avoir une toxicité directe ou modifier le métabolisme des anti cancéreux.

Tous les facteurs de risque d'une pathologie hépatique chronique sont aussi à rechercher : consommation d'alcool, syndrome métabolique, antécédents d'hospitalisation en réanimation avec choc septique ou hémorragique.

L'imagerie est aussi importante pour exclure : une localisation tumorale au niveau hépatique, métastases, obstruction biliaire, thrombose vasculaire (7). Il est donc conseillé

de réaliser d'abord une écho-doppler hépatique et en présence d'anomalie d'effectuer une TDM abdominale ou une IRM hépatique injectées. En cas de cholestase, une cholangioIRM peut être utile.

Si la toxicité du traitement anti-cancéreux reste l'hypothèse principale, il est important de distinguer entre une atteinte cholestatique, cytolytique ou mixte. Le profil est défini par une augmentation des ALAT ou PAL seuls au-dessus d'un certain seuil ou du rapport [ALAT/limite supérieure de la norme (LSN)]/[PAL/LSN] (R). L'atteinte est cytolytique si les ALAT \geq 5-fois la limite normale ou R $>$ 5, cholestatique si les PAL \geq 2-fois au-dessus la norme ou R $<$ 2. Il existe des outils tels que le RUCAM (pour Roussel-UCLAF Causality Assessment Methods) permettant d'évaluer la probabilité d'imputabilité du traitement à la toxicité hépatique (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548272/>).

Connaître le risque de toxicité hépatique associé à un traitement anti-cancéreux est important (3, 8). Le site internet « LiverTox » <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/> résume les caractéristiques des médicaments et des substances hépatotoxiques, leur mécanisme de toxicité et les références bibliographiques.

La biopsie hépatique permet de confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique. Elle est indiquée en cas de toxicité de grade \geq 3 en absence d'infection virale (Tableau 3). Les anticancéreux sont associés à des tableaux histologiques particuliers. Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) (anciennement nommé maladie veino-occlusive) est lié à une obstruction fibreuse non thrombotique des

capillaires sinusoides, entraînant une nécrose hémorragique centrolobulaire puis une fibrose évolutive. (**Figure 1**) L'endothélite veinulaire et sinusoidale initiale est à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité locale avec hyperagrégabilité plaquettaire et vasoconstriction. L'atteinte vasculaire présente des lésions intriquées de type péliose et d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) (9). Elle peut être associée au développement d'une hypertension portale avec ses complications en particulier la survenue d'une ascite et de varices œsophagiennes.

Le SOS est associé aux chimiothérapie par mitomycine C, carmustine, vincristine, adriamycine et oxaliplatine. En ce qui concerne l'immunothérapie, la présence d'endothélite centrale a été décrite mais un seul cas d'HNR a été rapporté après utilisation du pembrolizumab (anti-PD 1) (10).

La stéatose hépatique parfois associée à des lésions de stéato-hépatite est une autre lésion hépatique secondaire aux traitements anti-tumoraux (11) (**Figure 2**). Le tamoxifène a été associé au développement d'une stéato-hépatite aussi bien que l'irinotecan et le fluorouracil. La stéatose a été aussi rapportée dans des cas de traitement par immunothérapie.

Pour l'immunothérapie, l'atteinte histologique est hétérogène en intensité et en type lésionnel, avec une atteinte majoritairement hépatocellulaire mais parfois biliaire (12). Le tableau le plus fréquent est une hépatite aiguë avec nécrose ponctuelle à prédominance centrolobulaire avec dans les cas les plus sévères, une nécrose confluyente centrolobulaire parfois en ponts. L'utilisation d'un anti-CTLA4 seul ou en association avec un anti-PD1 a été associée à

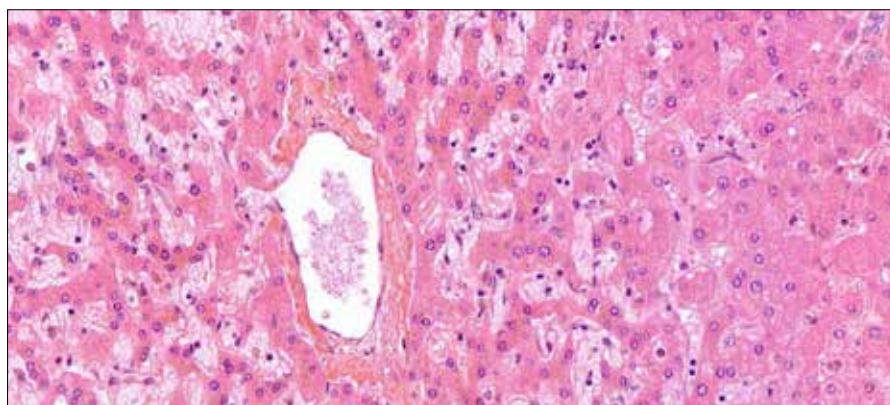


Figure 1. Lésions HNR (HES x 300)

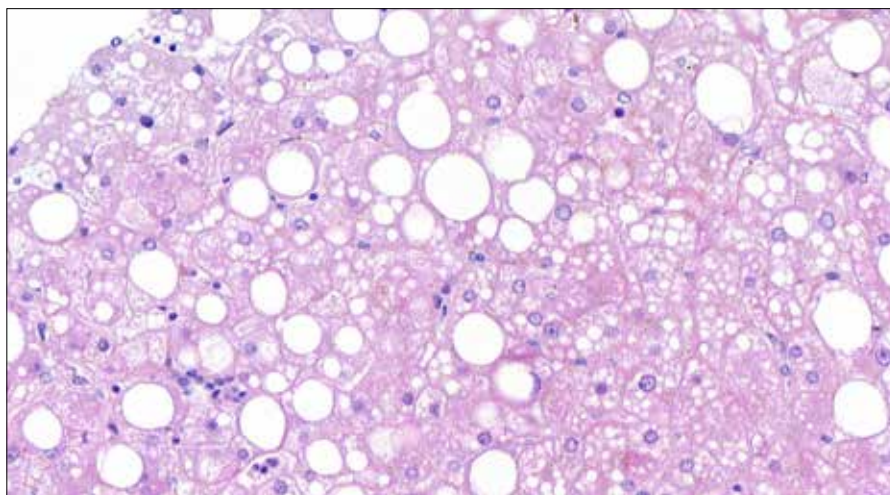


Figure 2. Stéatose avec steatohepatite (HES x 300)

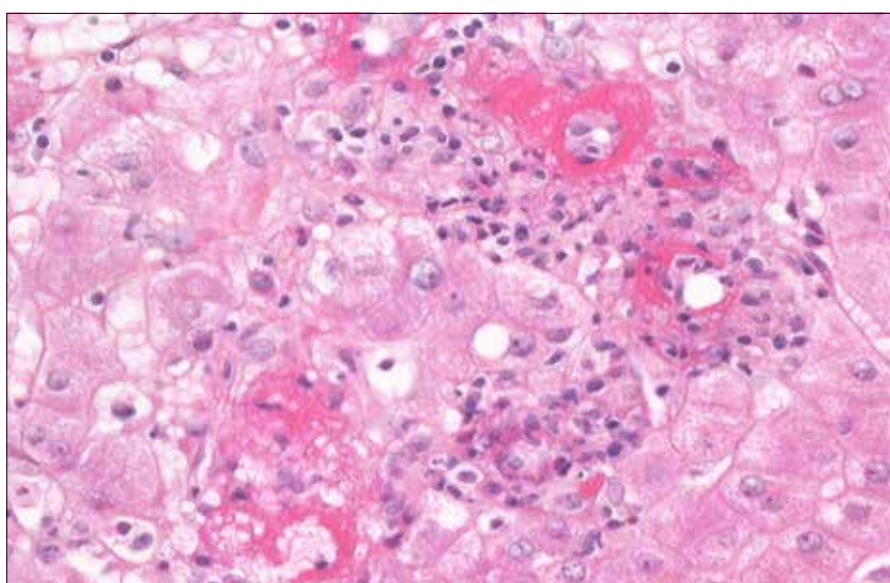


Figure 3. Granulomes : cellules épithélioïdes sans cellule géante, centrés par une vacuole lipidique et des dépôts annulaires de fibrine (HES x 350)

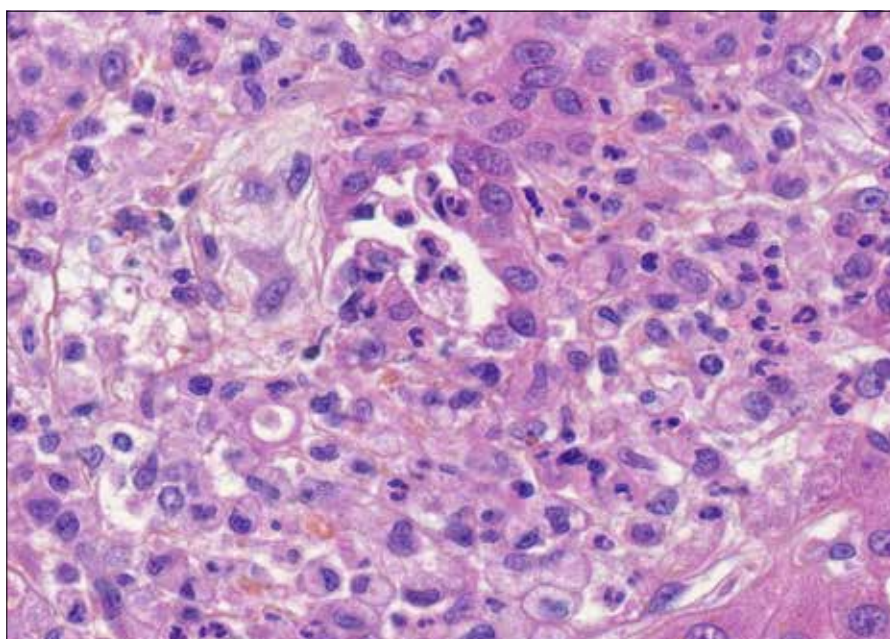


Figure 4. Lésion de cholangite aiguë destructrice (HES x 400)

une hépatite granulomateuse avec parfois la présence des granulomes centrés par une vacuole lipidique et associés à des dépôts de fibrine en anneau (**Figure 3**). Une atteinte des petites voies biliaires intrahépatiques a également été rapportée, parfois associée à l'atteinte hépatocellulaire (**Figure 4**) : soit sous la forme de cholangite aiguë au sein d'un infiltrat mixte riche en polynucléaires neutrophiles, associée ou non à une prolifération cholangiolaire, soit sous la forme de lésions de cholangite lymphocytaire avec exocytose lymphocytaire et dystrophie des canaux biliaires.

Il est important de souligner le fait que ces hépatites n'ont pas les caractéristiques morphologiques classiques d'une hépatite auto-immune et ne comportent pas, en particulier, d'infiltrat plasmocytaire (13). Donc le terme hépatite auto-immune est impropre et le terme hépatite immuno-médiée est préférable.

Le passage d'une hépatite aiguë toxique à la chronicité est incertaine. Kleiner *et al.* ont décrit un certain stade de fibrose chez 2 patients sur 5 traités (14). Dans notre série de 16 patients traités par immunothérapie, une patiente, affectée par une hépatite de grade 4, a eu 3 biopsies hépatiques montrant la progression d'une fibrose (15). Malgré ces cas rapportés, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Évaluation de la sévérité

L'évaluation de la sévérité est réalisée selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) développé par le National Cancer Institute (**Tableau 3**). Cependant, cette classification semble surestimer la gravité de l'hépatite. Nous pouvons comparer cette classification avec celle utilisée couramment pour l'évaluation de la toxicité hépatique : *Drug Induced Liver Injury Network* (**Tableau 4**). À titre d'exemple, l'augmentation des transaminases à 20 fois la norme correspond selon la CTCAE à une hépatite de grade 4 qui signifie fatale.

Pour rappel, une hépatite est définie sévère si le TP est inférieur à 50 % et fulminante si associée à de l'encéphalopathie hépatique. De ce fait, il est important d'évaluer la sévérité selon l'expertise de l'hépatologue et que la prise en charge doit être multidisciplinaire.

Tableau 3 : Classification de sévérité de l'atteinte hépatique en cas de toxicité d'un traitement anticancéreux selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) développée par le National Cancer Institute Version 5.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ASAT/ALAT si normale à baseline	> LSN - 3 x LSN	>3- 5 x LSN	>5- 20 x LSN	>20 x LSN
ASAT/ALAT si perturbé à baseline	1,5 - 3 x baseline	>3 - 5 x baseline	>5 - 20 x baseline	>20 x baseline
PAL si normale à baseline	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5 x LSN	>5 - 20 x LSN	>20 x LSN
Bilirubine si normale à baseline	>LSN - 1,5 x LSN	>1,5 - 3 x LSN	>3 - 10 x LSN	>10 x LSN
Bilirubine si perturbé à baseline	>1,0 - 1,5 x baseline	>1,5 - 3 x baseline	>3 - 10 x baseline	>10 x baseline

LSN : Limite supérieure de la norme

Tableau 4 : Classification de sévérité de l'atteinte hépatique en cas de toxicité médicamenteuse selon la classification Drug-Induced Liver Injury Network (DILI-N)

Grade 1 Faible	Grade 2 Modéré	Grade 3 Modère à sévère	Grade 4 Sévère	Grade 5 Mortel
Augmentation ASAT/ALAT ou PAL ou les deux mais bilirubine totale < 2,5 mg/dL et INR < 1,5	Augmentation ASAT/ALAT ou PAL ou les deux et bilirubine totale ≥2,5 mg/dL ou INR ≥1,5 sans hyperbilirubinémie	Augmentation ASAT/ALAT ou PAL ou les deux et bilirubine totale ≥2,5 mg/dL et hospitalisation à cause de la toxicité hépatique	Augmentation ASAT/ALAT ou PAL ou les deux et bilirubine totale ≥2,5 mg/dL et au moins un des suivant : 1) ictère pendant > 3 mois 2) décompensation hépatiques (INR≥1,5, ascite, encéphalopathie hépatique) 3) une autre défaillance d'organe à cause de la toxicité	Décès ou transplantation hépatique à cause de la toxicité hépatique

Dans la majorité des cas, la perturbation du bilan hépatique sous traitement anticancéreux n'est pas sévère mais des cas d'hépatite fulminante ont été rapportés.

Pour l'immunothérapie selon les données de l'OMS VigiBase (<http://www.vigiaccs.org>), une incidence d'hépatite fulminante de 0,4 % a été rapportée. Les résultats d'une étude multicentrique ayant inclus 3 545 patients sont également rapportés et une hépatite fulminante affectait 0,14 % des patients (16).

Dans le cadre des patients cirrhotiques qui développent une toxicité hépatique pendant un traitement par immunothérapie pour le carcinome hépatocellulaire (CHC), le bilan hépatique est souvent perturbé avant le début de l'immunothérapie. L'évaluation de la sévérité se base sur des seuils différents. Encore une fois la prise en charge doit tenir compte de l'expertise de l'hépatologue (15).

Il est intéressant de noter qu'aucun cas d'hépatite fulminante n'a été décrit dans les études sur le traitement par immunothérapie chez les patients cirrhotiques à ce jour.

La biopsie nous donne aussi des informations sur la sévérité de l'atteinte hépatique, le pourcentage de nécrose, le degré de l'infiltrat inflammatoire, la présence d'endothélite et cholangite.

Le traitement

Devant une perturbation du bilan hépatique de grade ≥ 2, la thérapie anticancéreuse doit être suspendue.

En cas de toxicité hépatique de la chimiothérapie, aucun traitement spécifique ne peut être proposé. Si les lésions de SOS sont accompagnées d'une hypertension portale compliquée d'ascite réfractaire ou d'hémorragie digestive (par rupture des varices œsophagiennes ou gastropathie d'hypertension portale) un traitement par défibrotide ainsi qu'un TIPS doivent

être discutés dans un centre expert. La transplantation hépatique est malheureusement souvent contre-indiquée pour des raisons d'ordre oncologique.

En ce qui concerne l'immunothérapie, les recommandations de différentes sociétés savantes telles que la *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC), l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) et l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) envisagent la suspension de l'immunothérapie et l'introduction d'une corticothérapie à partir du grade 2 de toxicité à la dose de 0,5 mg/kg/j (**Tableau 5**) (18). Les doses augmentent de façon progressive en fonction du degré de la toxicité jusqu'à atteindre le 2 mg/kg/j. Le délai de résolution des toxicités non hépatiques de l'immunothérapie est d'environ 2 semaines cependant l'intervalle de résolution de la toxicité hépatique est très variable comprise entre 3 et 104 jours selon les séries. De façon surprenante, une étude a rapporté un temps plus long de

Tableau 5 : Recommandations de prise en charge de la toxicité hépatique de l'immunothérapie selon l'European Society of Medical Oncology (ESMO).

Adapté de Haanen J, B. J., Carbone 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;28:iv119-iv142

Sévérité	Traitement	Immunothérapie
Grade 1 ASAT ou ALAT >LSN-3xLSN	Pas de traitement	Continuer l'immunothérapie
Grade 2 ASAT ou ALAT >3-5xLSN	Si ASAT/ALAT élevés au deuxième contrôle Introduire prednisolone 1mg/kg/jour	Suspendre l'immunothérapie Reprise si grade ≤ 1
Grade 3 ASAT ou ALAT >5-20xLSN	ASAT/ALAT < 400 et bilirubine totale/INR/diminution de l'albumine introduire prednisolone 1mg/kg/jour ASAT/ALAT > 400 ou augmentation de la bilirubine/INR/diminution de l'albumine : (methyl)prednisolone 2mg/kg/jour i.v.	Suspendre l'immunothérapie Reprise si grade ≤ 1 avec accord de l'hépatologue
Grade 4 ASAT ou ALAT >20xLSN	(methyl)prednisolone 2mg/kg/jour i.v.	Arrêter définitivement

résolution chez les patients traités par corticoïdes par rapport aux patients non traités (8,6 versus 4,7 jours) probablement car les patients traités étaient les plus sévères (26).

Pour les patients cirrhotiques, un algorithme a été proposé récemment (17). Même en cas de cirrhose, le traitement par corticoïdes n'est pas toujours nécessaire.

S'il n'y a pas d'amélioration malgré la dose maximale des corticoïdes, la toxicité hépatique est considérée comme corticorésistante, et dans ce cas l'ajout d'un deuxième immunosuppresseur doit être envisagé. Le plus fréquemment utilisé est le mycophénolate mofetil. L'azathioprine a été aussi utilisé avec succès, ainsi que les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine), même s'il s'agit uniquement de cas cliniques. Enfin, pour les formes sévères, la thymoglobuline a été employée, avec la méthylprednisolone et le mycophénolate mofetil de façon efficace mais cela reste anecdotique (19). L'infliximab a été administré à deux patients ayant une hépatite immune-médiée avec résolution des symptômes, mais il n'est pas la meilleure option thérapeutique compte tenu de sa possible toxicité hépatique, elle aussi immuno-médiée.

Un cas clinique rapporte la survenue d'une hépatite fulminante, traitée par des échanges plasmatiques avec réversibilité de l'encéphalopathie hépatique (20).

Nous avons récemment publié une proposition de prise en charge qui diffère des recommandations compte tenu de notre expérience, confirmée par d'autres équipes (2). Les patients avec une hépatite de grade 2 n'ont

pas besoin d'une corticothérapie et les patients ayant une hépatite de grade ≥ 3 peuvent aussi s'améliorer avec l'arrêt de l'immunothérapie dans 50 % des cas. Seuls des critères de sévérité « hépatologiques » comme une bilirubine > à 2,5 mg/dl, une insuffisance hépatocellulaire ou une constante aggravation du bilan hépatique représentent les indications à la mise en place d'une corticothérapie. Cela permet d'éviter de fortes doses des corticoïdes, souvent non nécessaires, avec leurs nombreux effets indésirables. Si le patient ne répond pas à la forte dose des corticoïdes, l'ajout du mycophénolate mofetil nous semble le traitement de choix. Dans le cadre d'une élévation de GGT et PAL isolée un traitement par acide ursodésoxycholique doit être débuté. En cas de cholestase qui accompagne la cytolyse, l'acide ursodésoxycholique peut aussi être ajouté au traitement immunosuppresseur.

La prise en charge de la toxicité hépatiques des antinéoplasiques doit être menée par un groupe multidisciplinaire qui inclut un hépatologue.

Est-ce que le traitement immunosuppresseur a un impact sur la réponse à l'immunothérapie ?

Il ne semble pas que les corticoïdes ou un traitement immunosuppresseur de deuxième ligne ait un impact sur la survie globale des patients. Une étude a rapporté une meilleure réponse oncologique chez les patients qui avaient développé une toxicité d'organe de grade ≥ 3 par rapport à ceux qui n'en

avaient pas eu, malgré l'utilisation des corticoïdes (21). D'autres études ont confirmé l'absence des conséquences oncologiques chez les patients traités par corticoïdes. Néanmoins, une étude a décrit des résultats moins bons chez les patients traités par immunothérapie et ayant reçu plus de 10/mg/j de corticoïdes (22). De nouvelles études sont nécessaires pour mieux répondre à cette question.

Est-ce qu'un traitement anticancéreux peut être réintroduit après une toxicité hépatique ?

La réintroduction d'un traitement anticancéreux doit toujours mettre en balance le bénéfice oncologique avec le risque de récurrence de l'hépatite qui peut être plus sévère que la première fois. La reprise d'un traitement anticancéreux doit être faite après la résolution de l'hépatite, soit un grade ≤ 1 de sévérité. En particulier pour l'immunothérapie cette reprise doit être décidée de façon collégiale et le dossier doit être discuté en réunion multidisciplinaire. Pour la chimiothérapie, il est conseillé de choisir une nouvelle classe de molécules.

Pour l'immunothérapie, la récurrence de la toxicité hépatique a été rapportée entre 0 % et 66 % des cas en fonction du traitement administré. Si l'on regarde tous les cas cliniques décrits dans la littérature, parmi les 58 patients re-traités, 11 (19 %) ont développé une récurrence de l'hépatite et dans une forme non sévère. Toutefois si nous ne regardons que les patients

qui ont une toxicité de grade ≥ 3 , le risque s'élève à 40 % (2).

La réintroduction d'une immunothérapie combinée (par exemple anti-CTLA4 + anti-PD1) est associée avec un risque élevé de récurrence de la toxicité. Il est donc conseillé d'introduire un seul anticorps monoclonal si le patient a reçu une thérapie combinée. Les anti-CTLA4 doivent être évités car il a été rapporté des cas de récurrence d'hépatites plus sévères chez les patients ayant reçu un anti-CTLA4 après un premier traitement par anti-PD1 par rapport aux patients qui ont reçu un traitement par anti-PD1 après un traitement par anti-CTLA4. Une explication possible de cette différence est l'activité prolongée de l'anti-PD1 après son arrêt et au moment de l'introduction de l'anti-CTLA4. Bien que la demi-vie de l'anti-PD1 soit entre 17 et 25 jours, il semblerait que son activité soit prolongée jusqu'à 59 jours (23). Donc, les patients traités par anti-CTLA4 pendant cette période sont à considérer comme recevant une bithérapie.

Malheureusement, peu de facteurs de risque de récurrence ont été mis en évidence.

Il a été rapporté que chez les patients qui ont été retraités avec le même traitement (anti-PD1 ou anti-PDL1), l'intervalle entre l'administration du traitement et le premier épisode de toxicité était plus court pour les patients qui ont eu une récurrence de la maladie tumorale par rapport à ceux qui n'ont pas eu de récurrence (9 versus 15 jours, $p=0.04$) (24). Cette observation ne se réfère pas spécifiquement à la toxicité hépatique, et doit être prise en compte lors de la discussion de réintroduction de l'immunothérapie. La nécessité d'une prophylaxie par corticoïdes avant la réintroduction reste controversée.

Références

- Ramadori G., Cameron S. Effects of systemic chemotherapy on the liver. *Annals of Hepatology* 2010;9:133-143.
- De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, Guettier C, Samuel D. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Rep.* 2020 Aug 11;2(6):100170.
- Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol.* 2008 Nov;9(11):1092-101.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398.
- Lombardi A, Mondelli MU. Review article: immune checkpoint inhibitors and the liver, from therapeutic efficacy to side effects. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:872-884.
- Navarro VJ., Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):731-9.
- Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, Shinagare AB, Jagannathan JP, Ramaiya NH *et al.* Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer center: chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clin Radiol.* 2017 Jul;72(7):521-533.
- Field KM, Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol.* 2008 Dec;9(12):1181-90.
- Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010 Mar;56(4):430-9.
- LoPiccolo J, Brener MI, Oshima K, Lipson EJ, Hamilton JP. Nodular regenerative hyperplasia associated with immune checkpoint blockade. *Hepatology* 2018;68:2431-2433.
- Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2020 Nov-Dec;19(6):597-601.
- Papouin B, Mussini C, De Martin E, Guettier C. [Hepatic and digestive adverse events of immune checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1): A clinico-pathological review]. *Ann Pathol.* 2018 Dec;38(6):338-351.
- Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Mod Pathol* 2018;31:965-973.
- Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 2012;57:2233-2240.
- De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, *et al.* Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68:1181-1190.
- Wang DY, Salem JE, 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;4:1721-1728.
- Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020;72:320-341.
- 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;28:iv119-iv142.
- McGuire HM, Shklovskaya E, Edwards J, Trevillian PR, McCaughan GW, Bertolino P, *et al.* Anti-PD-1-induced high-grade hepatitis associated with corticosteroid-resistant T cells: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:563-573.
- Riveiro-Barciela M, Muñoz-Couselo E, Fernandez-Sojo J, Diaz-Mejia N, Parra-López R, Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: new settings call for new treatment strategies? *J Hepatol* 2019;70:564-566.
- Fujii T, Colen RR, Bilan MA, Hess KR, Hajjar J, Suarez-Almazor ME, *et al.* Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs* 2018;36:638-646.
- Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol* 2018;13:1771-1775.
- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, *et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28:3167-3175.
- Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, *et al.* Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1310-1317.
- Vozy A, De Martin E, Johnson DB, Lebrun-Vignes B, Moslehi JJ, Salem JE. Increased reporting of fatal hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019 Dec;123:112-115.
- Gauci ML, Baroudjian B, Zeboulon C, Pages C, Poté N, Roux O, *et al.* Immune-related hepatitis with immunotherapy: are corticosteroids always needed? *J Hepatol* 2018;69:548-550.

Remerciements

Dr Audrey Coilly, Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, pour la lecture critique.

Dr Astrid Laurent-Bellue et Prof Catherine Guettier, Département Anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Bicêtre pour les images anatomopathologiques.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic de toxicité hépatique du traitement anticancéreux nécessite l'exclusion de toute autre cause d'hépatite aiguë.
- La sévérité de l'atteinte hépatique peut être surestimée par la classification de la sévérité des effets indésirables (CTCAE). Une expertise hépatologique est souhaitable.
- L'examen histologique confirme le diagnostic et permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique. Une biopsie hépatique est conseillée en cas de toxicité hépatique de grade ≥ 3 .
- La mise en place d'un traitement par corticoïdes pour la toxicité de l'immunothérapie doit être évaluée en fonction de sa sévérité.
- La réintroduction du traitement anticancéreux est possible après amélioration du bilan hépatique (toxicité de grade ≤ 1). Elle doit être validée par une réunion multidisciplinaire en tenant compte du rapport bénéfice-risque.