

# Conseils pratiques sur la prise en charge des EI immuno-médiés hépatiques

[www.medscape.org/commentary/liver-adverse-events](http://www.medscape.org/commentary/liver-adverse-events)

## Conseils pratiques sur la prise en charge des événements indésirables immuno-médiés hépatiques

**Dr Joshua Bauml, MD :** Bonjour, je suis le Dr Joshua Bauml, professeur adjoint de médecine à la Perelman School of Medicine de l'Université de Pennsylvanie, à Philadelphie aux États-Unis.

Bienvenue dans ce programme intitulé « Conseils cliniques sur la prise en charge des événements indésirables immuno-médiés hépatiques ».

Je suis accompagné aujourd'hui du Dr Richard Kalman, professeur adjoint de médecine au Sydney Kimmel Medical College dans la Division d'hépatologie du Albert Einstein Healthcare Network, à Philadelphie, en Pennsylvanie aux États-Unis. Bienvenue.

**Dr Richard Kalman, MD :** Merci.

## Déclarations d'intérêt

**Dr Bauml :** Ce programme comprendra un débat sur le traitement hors indications et les agents expérimentaux non approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis pour une utilisation aux États-Unis.

Medscape Oncology

## Conseils pratiques sur la prise en charge des événements indésirables immuno-médiés hépatiques

### Modérateur

**Dr Joshua Bauml, MD**  
Professeur adjoint  
Perelman School of Medicine,  
University of Pennsylvania  
Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis

### Intervenant

**Dr Richard S. Kalman, MD**  
Professeur adjoint  
Sidney Kimmel Medical College  
Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis

*Ce programme comprendra un débat sur le traitement hors indications et les agents expérimentaux non approuvés par la FDA pour une utilisation aux États-Unis.*

## Inhibiteurs des points de contrôle<sup>[1]</sup>

**Dr Bauml :** Les inhibiteurs des points de contrôle ont véritablement transformé la façon dont nous traitons le cancer actuellement. Nous recourions auparavant à une chimiothérapie cytotoxique et peut-être à une thérapie ciblée pour le petit sous-groupe de patients présentant une aberration génétique moléculairement ciblée. Pourtant, pour la grande majorité des patients, nous étions limités aux cytotoxiques. Ce que nous savons désormais, c'est que le cancer est essentiellement une maladie dans laquelle le système immunitaire a échoué, et que l'amplification du système immunitaire peut permettre la réduction du volume tumoral.

Malgré les résultats prometteurs que nous constatons essai après essai, les inhibiteurs des points de contrôle ne sont pas sans effets secondaires. Les effets secondaires qu'ils peuvent provoquer sont spécifiques à cette amplification du système immunitaire. Lorsque nous augmentons l'activité des cellules T, nous constatons une inflammation de l'ensemble du corps. Je préviens mes patients que le plus grand risque est que, parce que nous amplifions le système immunitaire, ce dernier pourrait perdre tout contrôle. Il peut s'attaquer au cœur, aux poumons, aux reins, au foie, à la peau, et donc, il est très important que nous soyons informés de tout nouveau symptôme qui se développe, aussi étrange que cela puisse paraître pour le patient.

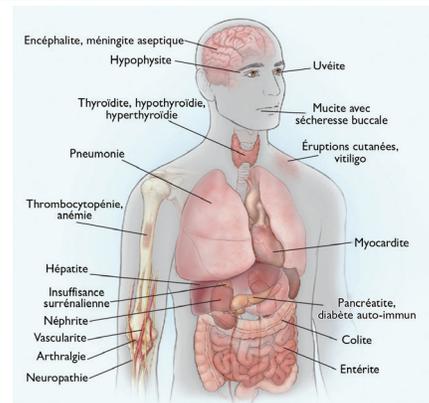
## Risque général d'EI immuno-médiés<sup>[2]</sup>

**Dr Bauml :** Nous pouvons constater cette inflammation à travers tous les types de cascades inflammatoires dans le corps, comprenant à la fois l'inflammation à médiation cellulaire et l'inflammation médiée par complément. En général, le risque d'effets indésirables immuno-médiés (EI immuno-médiés) avec des inhibiteurs des points de contrôle varie selon le type d'inhibiteur utilisé. Les inhibiteurs de l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), tels que l'ipilimumab, sont associés à un risque d'EI immuno-médiés de 60 à 85 % lorsque vous prenez en compte tous les grades. Si vous vous concentrez uniquement sur les événements indésirables de grade 3/4, il s'agit de 10 à 27 %, ce qui reste un groupe plutôt important.

Le taux de toxicités tous grades confondus pour les inhibiteurs du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) est similaire, de 58 à 85 %. Cependant, le taux de toxicités sévères a tendance à être un peu plus faible, soit de 7 à 20 %. Avec la combinaison d'inhibiteurs de CTLA-4 et de PD-1, le taux d'événements indésirables immuno-médiés augmente considérablement, avec un risque d'EI de grade 3 à 4 de 55 %. Il est important de se rappeler que, lorsque nous combinons ces agents dans des essais en cours ainsi que dans notre pratique clinique, cette combinaison a un prix. Nous devons avoir une visibilité sur la façon de gérer ces toxicités.

## Inhibiteurs des points de contrôle

- Les inhibiteurs des points de contrôle ont transformé le paysage du traitement du cancer
- L'activité accrue des lymphocytes T est associée à une inflammation accrue de la totalité du corps
- Les patients peuvent éprouver des EI immuno-médiés dans n'importe quel système d'organes



De N Engl J Med, Postow, MA et al. *AI, Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade*, 378., 158-168. Copyright ©(2018) Massachusetts Medical Society. Reproduit avec l'autorisation de la Massachusetts Medical Society.

Postow MA, et al. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.

## Risque général d'EI immuno-médiés

	EI immuno-médiés de tout grade	EI immuno-médiés de grades 3/4
Inhibition de CTLA-4	60 à 85 %	10 à 27 %
Inhibition de PD-1/PD-L1	58 à 85 %	7 à 20 %
Combinaison d'inhibition de CTLA-4/PD-1	95 %	55 %

Haanen JB, et al. *Ann Oncol*. 2017;28:iv119-iv141.

Lorsque nous discutons des EI immuno-médiés, le foie apparaît assez fréquemment. Existe-t-il quelque chose d'unique au sujet du foie qui nous oblige à prendre davantage en compte les effets indésirables qui l'affectent ?

## Le foie<sup>[2,3]</sup>

**Dr Kalman :** Le foie est un organe auto-antigénique. En termes d'anatomie réelle, les deux tiers de son approvisionnement en sang provient de la veine porte. Ce sang est rempli d'antigènes différents absorbés par le tractus gastro-intestinal. Cela crée un environnement dans lequel le foie est prédisposé au développement de certaines maladies auto-immunes, telles que l'hépatite auto-immune, la cholangite biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive, pour n'en nommer que quelques-unes.

La plus courante d'entre elles est l'hépatite auto-immune, avec une prévalence d'environ 10 à 25 pour 100 000 personnes et une incidence d'environ 1 pour 100 000 personnes. Cela est très différent de l'hépatite immuno-médiée qui est liée à ces inhibiteurs des points de contrôle. D'une part, l'hépatite auto-immune est plus une maladie chronique : elle dure plus longtemps, elle est associée à plus de fibrose, et différentes caractéristiques histopathologiques sont présentes sur la biopsie d'une personne atteinte d'hépatite auto-immune par opposition à une hépatite immuno-médiée.

De tous les effets secondaires liés aux inhibiteurs des points de contrôle, l'hépatite immuno-médiée n'est pas l'un des plus courants. Elle survient entre 5 et 10 % du temps chez les patients traités par des inhibiteurs des points de contrôle. Certains pourraient soutenir que c'est un bon côté. Avec l'association de l'ipilimumab et du nivolumab, l'incidence de l'hépatite immuno-médiée est de 25 à 35 %, et environ 15 % de ces cas sont des réactions sévères de grade 3.

## Limite supérieure de la normale<sup>[4]</sup>

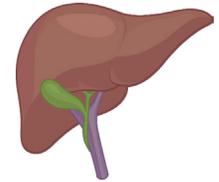
**Dr Bauml :** Quand je traite un patient avec un de ces inhibiteurs des points de contrôle, je vérifie un panel de fonctions du foie avant chaque dose. La raison pour laquelle je le fais est que les patients sont souvent asymptomatiques avant le développement d'une hépatite sévère et, de cette façon, nous pouvons détecter l'hépatite tôt avant qu'elle ne provoque une toxicité sévère. Souvent, lorsque nous examinons les essais et la façon dont ces données sont présentées, nous constatons une élévation des tests de la fonction hépatique (TFH) au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN) : qu'est-ce que cela signifie ?

**Dr Kalman :** Il est important de reconnaître que la LSN diffère d'un hôpital à un autre. Même à Philadelphie, entre votre hôpital et mon hôpital, il existe différentes valeurs de référence pour l'alanine aminotransférase

## Le foie

### • Le foie est prédisposé aux maladies auto-immunes

- L'hépatite auto-immune a un taux d'incidence de ~1 à 2 pour 100 000 personnes<sup>[a]</sup>



### • L'hépatite immuno-médiée, associée à l'inhibition des points de contrôle, est une affection distincte de l'hépatite auto-immune

- Incidence de 5 à 10 % chez les patients recevant une inhibition des points de contrôle avec un seul agent ; 1 à 2 % sont de grade 3<sup>[b]</sup>
- La combinaison d'inhibition de CTLA-4/PD-1 est associée à une incidence de ~25 à 35 % avec ~15 % de grade 3/4<sup>[b]</sup>

a. Manns MP, et al. *Hépatologie*. 2010;51:2193-2213; b. Haanen JB, et al. *Ann Oncol*. 2017;28:iv119-iv141.

## Limite supérieure de la normale

- La limite supérieure de la normale signifie au-dessus de la fourchette de référence « normale »
- La fourchette diffère selon l'institution
  - L'ACG définit la fourchette normale pour l'ALT de 29 à 33 IU/L pour les hommes et de 19 à 25 IU/L pour les femmes
  - Chaque hôpital peut avoir des fourchettes plus élevées

Kwo PY, et al. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18-35.

(ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST). En fait, ces valeurs de référence sont un peu plus élevées que ce que nous considérons comme étant « normal » dans la communauté hépatologique. C'est parce que lorsque ces fourchettes de référence ont été développées, nous n'avions pas encore découvert l'hépatite C ou la stéatose hépatique non alcoolique. Beaucoup de ces patients qui présentaient des tests hépatiques anormaux ont été inclus dans la fourchette « normale ». L'American College of Gastroenterology considère qu'une ALT de 33 pour un homme et de 25 pour une femme est normale, alors que les fourchettes dans les hôpitaux peuvent être sensiblement plus élevées que cela.

## Tests de la fonction hépatique<sup>[4]</sup>

**Dr Bauml :** Quand nous parlons de fonction hépatique, nous avons l'ALT, l'AST et la phosphatase alcaline. Comment interprétez-vous ces différentes valeurs lorsque vous approchez un patient ?

**Dr Kalman :** L'AST est un marqueur plus général de l'inflammation, et vous verrez qu'il est surélevé non seulement chez les patients qui présentent une pathologie hépatique, mais également chez les patients qui présentent une pathologie rénale, une pathologie cérébrale, une pathologie des muscles squelettiques ou une pathologie cardiaque. L'ALT est un peu plus spécifique, bien qu'elle puisse parfois représenter autre chose. En cas d'augmentation de l'adiposité centrale, elle a tendance à augmenter. La phosphatase alcaline, quant à elle, est un marqueur de la santé biliaire globale. Il est important de se rappeler qu'elle peut également provenir des os. Si vous craignez qu'un patient présente une maladie osseuse, vous pouvez fractionner la phosphatase alcaline ou déterminer la gamma-glutamyl-transférase (GGT) qui, si elle est élevée, confirmerait la présence d'une phosphatase alcaline élevée provenant d'une pathologie hépatique.

**Dr Bauml :** C'est très important pour la communauté oncologique, car beaucoup de nos patients présentent des métastases osseuses. Nous devons nous rappeler que, lorsque nous constatons une phosphatase alcaline élevée, ce n'est pas toujours lié au quadrant supérieur droit.

## Tests de la fonction hépatique

TFH	Marqueur	Remarques
ALT	Marqueur général de l'inflammation	Peut être présent dans des pathologies non hépatiques (par ex. pathologie rénale, pathologie cérébrale, etc.)
AST	Plus spécifique au foie	Connaître sa fourchette ; peut augmenter avec l'augmentation de l'adiposité centrale
Phosphatase alcaline	Marqueur général de la santé biliaire	Peut également être due à une maladie osseuse ; peut nécessiter un fractionnement des résultats ou la prescription d'une GGT si l'on soupçonne le patient d'être atteint d'une maladie osseuse
Bilirubine	Un taux élevé de bilirubine directe indique un dysfonctionnement hépatocellulaire ou une cholestase	Fractionation of total bilirubin is most helpful when AST, ALT, and alkaline phosphatase levels are normal

Kwo PY, et al. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:18-35.

## Hépatite<sup>[5]</sup>

**Dr Bauml :** Que signifie l'hépatite, dans le sens le plus pur du terme ?

**Dr Kalman :** L'hépatite signifie une inflammation générale. Ce n'est pas plus spécifique que de dire que quelqu'un présente une toux.

**Dr Bauml :** Comment détectons-nous l'hépatite ?

**Dr Kalman :** Nous espérons pouvoir la détecter lors de tests de routine. Théoriquement, les patients peuvent développer des symptômes liés à l'hépatite, mais si les oncologues sont aussi diligents que vous et font des test aussi souvent que vous le faites, alors nous espérons trouver ces anomalies avant que les symptômes ne se présentent. Si les symptômes se présentent, ils peuvent inclure une jaunisse, un prurit, de la fièvre, ou une douleur potentielle du quadrant supérieur droit liée à l'étirement de la capsule hépatique dans le cadre de l'inflammation.

## Que faut-il exclure lors du diagnostic d'hépatite immuno-médiée<sup>[2,6]</sup>

**Dr Bauml :** Lorsqu'un patient reçoit une inhibition des points de contrôle immunitaire et qu'il présente des taux élevés aux TFH, par exemple des taux élevés d'ALT et d'AST, que devons-nous exclure avant de dire qu'il s'agit d'une hépatite immuno-médiée ?

**Dr Kalman :** La liste est longue, mais je pense que les éléments les plus importants à exclure sont les suivants : lésion causée par l'alcool, hépatite virale, lésion hépatique induite par un médicament non liée à l'inhibiteur des points de contrôle, maladie thromboembolique et hépatite auto-immune.

Si vous songez à une lésion causée par l'alcool, j'espère que vous serez en mesure de déterminer cela à partir des antécédents du patient. Vous pourriez également tirer quelques indices du panel du foie. Classiquement, le rapport AST:ALT est de 2:1 et les patients peuvent également présenter une GGT élevée.

Avec l'hépatite virale, vous devriez penser à celles plus courantes telles que l'hépatite A, l'hépatite B et l'hépatite C, mais vous devriez noter qu'il existe d'autres virus pouvant causer une hépatite aiguë. Nous devrions penser davantage à l'hépatite E. L'hépatite E est un virus ARN à simple brin et est une cause émergente d'hépatite aiguë. Il existe actuellement 20 millions de cas dans le monde et les patients immunodéprimés sont plus à risque de la développer que les autres personnes. Les autres virus auxquels il faut penser sont le cytomégalovirus, le virus de l'herpès simplex, le virus d'Epstein-Barr et le virus varicelle-zona.

## Hépatite

- L'hépatite est définie comme étant une inflammation générale du foie
- Elle est généralement détectée lors de tests de routine chez les patients recevant des inhibiteurs des points de contrôle
  - Les TFH de tous les patients doivent être surveillés avant le traitement et avant chaque perfusion.<sup>[a]</sup>
- Symptômes
  - Jaunisse
  - Prurit
  - Fièvre
  - Douleur dans le quadrant supérieur droit

a. Brahmer J, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression]

## Que faut-il exclure lors du diagnostic d'hépatite immuno-médiée

Affection	Remarques
Lésion causée par l'alcool	Le plus souvent détectée à partir de l'historique du patient ; des indices peuvent être présents dans le panel du foie
Hépatite virale	Non seulement prendre en compte l'hépatite A, B et C, mais aussi l'hépatite E ; d'autres virus tels que le VPH et le VEB devraient également être pris en compte
Lésion hépatique induite par des médicaments non liée à l'inhibition des points de contrôle	Le site Web du NIH fournit des détails spécifiques sur les médicaments et les lésions hépatiques. Il faut se rappeler qu'une lésion hépatique peut survenir plusieurs mois après l'arrêt de la prise d'un médicament ou après avoir pris un médicament sans problèmes pendant des années
Maladie thromboembolique	L'échographie avec Doppler peut détecter une thrombose de la veine porte ou une thrombose de la veine hépatique
Hépatite auto-immune	Affecte généralement les femmes, les patients d'âge moyen et les patients souffrant d'autres maladies auto-immunes

Haanen JB, et al. *Ann Oncol*. 2017;28:iv119-iv141; Puzanov I, et al. *J Immunother Canc*. 2017;5:95.

En ce qui concerne les lésions hépatiques induites par des médicaments, je consulte [livertox.nih.gov](http://livertox.nih.gov), un site Web sponsorisé par le NIH (National Institutes of Health). Il fournit des détails très spécifiques sur les médicaments individuels et leur probabilité de provoquer différents types de lésions hépatiques. Il est important de se rappeler qu'un médicament peut causer une lésion hépatique, même jusqu'à 6 mois après l'arrêt de sa prise. Certains médicaments sont idiosyncratiques, en ce sens qu'un patient peut le prendre pendant de nombreuses années et ensuite, tout à coup, il provoque une lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

En termes de maladie embolique, je commencerais par faire une échographie avec Doppler pour voir si le patient a développé une thrombose de la veine porte ou une thrombose veineuse hépatique.

En termes d'hépatite auto-immune, vous devez vous assurer que vous pensez au bon patient. Les patients atteints d'hépatite auto-immune sont généralement d'âge moyen, ce sont plus souvent des femmes, et ils peuvent présenter une autre maladie auto-immune telle qu'une hypothyroïdie, une colite ou une autre affection auto-immune.

**Dr Bauml :** Bien sûr, cela devient compliqué quand nous prescrivons un inhibiteur des points de contrôle immunitaire qui pourrait causer toutes ces affections. Il est important d'identifier la population de patients.

**Dr Kalman :** Exactement. Si vous avez des doutes, les bons tests à prescrire au début sont un anticorps antinucléaire, un anticorps anti-muscle lisse, une immunoglobuline G totale et un anticorps microsomal rein-foie, en particulier chez un patient plus jeune.

## Biopsie<sup>[2,6]</sup>

**Dr Bauml :** Quand devrions-nous faire une biopsie chez un patient atteint d'hépatite ? Est-ce que nous prescrivons une biopsie à tous les patients atteints d'hépatite ou à un sous-groupe ?

**Dr Kalman :** Seule une petite fraction des patients qui développent une hépatite immuno-médiée doit faire l'objet d'une biopsie. Un bon candidat pour une biopsie est un patient qui ne réagit pas au traitement standard. Si vous essayez de différencier deux affections différentes, par exemple, vous êtes préoccupé par l'hépatite immuno-médiée, mais le patient vous a également indiqué qu'il ou elle a augmenté sa consommation d'alcool, vous pourriez prescrire une biopsie à ce patient pour déterminer la différence. Chacune présente différents modèles histologiques que vous verriez sur la biopsie.

## Biopsie

- Une biopsie est généralement nécessaire uniquement chez une petite fraction des patients qui développent une hépatite immuno-médiée
- Elle est le plus souvent utile lorsque le diagnostic n'est pas clair, lorsqu'il subsiste des questions sans réponses, ou pour modifier le traitement
  - Patient ne réagissant pas au traitement standard
  - Nécessité de distinguer les affections (par ex. liée à l'alcool versus à l'inhibition des points de contrôle)
  - Profils atypiques dans les tests hépatiques
  - Essayer d'éviter les stéroïdes

Haanen JB, et al. *Ann Oncol.* 2017;28:iv119-iv141; Puzanov I, et al. *J Immunother Canc.* 2017;5:95.

Si un patient présente des résultats atypiques aux tests hépatiques, tels qu'un taux de phosphatase alcaline très élevé ou un taux de bilirubine qui n'est pas typique de l'hépatite immuno-médiée, vous pourriez envisager de prescrire une biopsie à ce patient. Enfin, si vous envisagez d'éviter les stéroïdes, vous pouvez prescrire une biopsie pour déterminer la sévérité de l'inflammation, et, si elle est légère, vous pouvez envisager d'éviter les stéroïdes.

**Dr Bauml :** Il semble que, dans les situations où le diagnostic est clair et où vous connaissez la cause exacte, vous n'avez pas besoin de faire de biopsie. S'il subsiste des questions qui pourraient amener à modifier le traitement, il est certainement raisonnable d'effectuer une biopsie. Il est relativement simple d'effectuer une de ces biopsies.

## Grades d'hépatite<sup>[5]</sup>

**Dr Bauml :** Il est important d'évaluer les EI immuno-médiés, tout comme nous évaluons tout événement indésirable (EI) en médecine clinique. La raison en est qu'une hépatite très, très légère est très différente de celle qui conduit un patient dans l'unité de soins intensifs. Les grades nous permettent d'adopter un langage uniforme à partir duquel nous pouvons communiquer sur ces EI.

Lorsque nous examinons les grades d'hépatite, il est important de généraliser. Lorsque quelqu'un présente une hépatite relativement bénigne, moins de 3 fois la LSN pour l'AST/ALT, et que la bilirubine n'est pas très élevée, nous pouvons probablement surveiller cela de près. Quand commençons-nous à nous inquiéter ?

**Dr Kalman :** Nous commençons à nous inquiéter lorsque l'élévation d'AST et d'ALT est trois fois supérieure à la LSN. Plus précisément, une fois que ce stade de 5 à 20 fois la LSN est atteint, c'est à ce moment-là que nous craignons vraiment que ces patients aient besoin d'être hospitalisés. Comme nous en parlerons dans un instant, les inhibiteurs des points de contrôle peuvent être contre-indiqués à l'avenir.

## Grades d'hépatite

Grade	Hépatite
1	<ul style="list-style-type: none"><li>Asymptomatique</li><li>AST, ALT &gt; LSN -3x LSN et/ou bilirubine totale &gt; LSN -1,5x LSN</li></ul>
2	<ul style="list-style-type: none"><li>Asymptomatique</li><li>AST, ALT &gt;3 à ≤ 5x LSN et/ou bilirubine totale &gt; 1,5 à ≤ 3x LSN</li></ul>
3	<ul style="list-style-type: none"><li>Troubles hépatiques symptomatiques, fibrose par biopsie, cirrhose compensée, réactivation de l'hépatite chronique</li><li>AST ou ALT 5 à 20x LSN et/ou bilirubine totale 3 à 10x LSN</li></ul>
4	<ul style="list-style-type: none"><li>Fonction hépatique décompensée</li><li>AST ou ALT &gt; 20x LSN et/ou bilirubine &gt; 10x LSN</li></ul>

Brahmer J, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression]

## Traitement de l'hépatite de grade 1-2<sup>[5]</sup>

**Dr Bauml :** En termes de traitement, lorsque nous avons ces faibles élévations, je continue souvent l'inhibiteur des points de contrôle immunitaire et nous surveillons juste les patients de près. Peut-être qu'ils reviendront un peu plus tôt pour effectuer un autre examen et déterminer s'il y a eu un changement. Si les élévations sont légèrement plus élevées, je pourrais retirer une dose et surveiller. Avez-vous déjà recommandé des stéroïdes dans cette situation ?

**Dr Kalman :** Pour les patients présentant des EI de grade 1, il est approprié de continuer l'inhibition des points de contrôle, et vous voudrez peut-être renforcer votre surveillance à deux fois par semaine, par opposition à une fois par semaine. Pour les patients présentant des EI de grade 2, j'ai généralement vu les patients traités par la prednisone par voie orale à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/j. Ils sont ensuite suivis en ambulatoire pour mesurer les transaminases, puis éventuellement, progressivement, la dose de stéroïdes est réduite progressivement.

## Traitement de l'hépatite de grade 3-4<sup>[5]</sup>

**Dr Bauml :** Lorsque vous arrivez à des grades plus élevés d'hépatite avec des EI immuno-médiés, que faites-vous dans cette situation ?

**Dr Kalman :** Pour les patients présentant des EI de grade 3 ou 4, vous devez penser sérieusement à les faire hospitaliser. Ce sont des patients qui doivent généralement recevoir des stéroïdes par voie intraveineuse (IV) - méthylprednisolone en IV, 1 à 2 mg/kg/j, ou, pour les patients de grade 4, 2 mg/kg/j. Ce sont des patients qui devraient bénéficier d'une consultation en gastro-entérologie ou en hépatologie. Le gastro-entérologue ou l'hépatologue peut aider à déterminer si un autre facteur contribue à ce qui se passe.

**Dr Bauml :** Dans cette situation, ces patients devraient probablement stopper l'inhibiteur des points de contrôle immunitaire et ne jamais en reprendre.

**Dr Kalman :** C'est malheureux et c'est pourquoi nous essayons vraiment de trouver d'autres causes mais, si les patients souffrent d'une de ces hépatites immuno-médiées qui provoquent un événement de grade 3 ou 4, ils ne devraient jamais être inhibés de nouveau.

## Traitement de l'hépatite de grade 1-2

Grade	Hépatite
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Poursuivre l'inhibition des points de contrôle en surveillant de près (une à deux fois par semaine)</li></ul>
2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompre l'inhibition des points de contrôle temporairement et reprendre si le patient se rétablit à un grade <math>\leq 1</math> sous prednisone <math>\leq 10</math> mg/j</li><li>• Possibilité d'administrer des corticostéroïdes, de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone ou équivalent, si une élévation anormale persiste avec des symptômes cliniques dans les 3 à 5 jours</li><li>• Surveiller tous les 3 jours</li><li>• Stopper les médicaments inutiles et les médicaments dont l'hépatotoxicité est connue</li></ul>

Brahmer J, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression]

## Traitement de l'hépatite de grade 3-4

Grade	Hépatite
3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt définitif de l'inhibition des points de contrôle</li><li>• Commencer immédiatement la prise de corticostéroïde (1 à 2 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent)</li><li>• Surveiller tous les 1 à 2 jours</li><li>• Envisager la surveillance des patients à l'hôpital lorsqu'ils présentent des niveaux d'AST/ALT <math>&gt;8 \times</math> LSN et/ou une bilirubine totale élevée à <math>3 \times</math> LSN</li><li>• Consulter un hépatologue s'il n'y a pas d'amélioration</li></ul>
4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt définitif de l'inhibition des points de contrôle</li><li>• Administrer 2 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent</li><li>• Surveiller les résultats des tests quotidiennement</li><li>• Envisager la surveillance des patients à l'hôpital</li><li>• Consulter un hépatologue s'il n'y a pas d'amélioration</li><li>• Envisager une diminution des corticostéroïdes sur 4 à 6 semaines lorsque les symptômes se réduisent à un grade <math>\leq 1</math></li><li>• Envisager un transfert vers des soins tertiaires si nécessaire</li></ul>

Brahmer J, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression]

## Étude observationnelle de patients ayant développé une hépatite immuno-médiée<sup>[7]</sup>

**Dr Bauml :** Une étude récente a porté sur des patients atteints d'hépatite immuno-médiée. Il est important de se pencher sur ces études car c'est un phénomène relativement rare. Dans une étude de pharmacovigilance qui a été réalisée dans un registre en France entre 2015 et 2017, sur 536 patients recevant des inhibiteurs des points de contrôle, 19 présentaient des lésions hépatiques aiguës de grade 3 ou plus. Sur 16 patients, 9 ont reçu un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et 7 ont reçu un inhibiteur de CTLA-4. Ce que vous constatez ici dans la disparité est que l'incidence plus élevée avec l'inhibition de CTLA-4 est due au fait que les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 sont utilisés plus souvent, donc vous obtenez des incidences à peu près égales dans cette étude.

Il existait des différences selon les médicaments à l'histologie et lorsque des biopsies ont été effectuées. Les inhibiteurs de CTLA-4 ont démontré une hépatite granulomateuse tandis que les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont été caractérisés par une hépatite lobulaire. Dans cette étude, 6 patients se sont rétablis spontanément sans recevoir de stéroïdes, ce qui rappelle que cet EI peut souvent se résoudre sans intervention. Sept des patients ont reçu des corticostéroïdes par voie orale, 2 ont nécessité des corticostéroïdes à long terme, et 1 a nécessité une forte dose et l'ajout d'un second agent immunosuppresseur.

## Consultation du gastro-entérologue/hépatologue<sup>[5]</sup>

**Dr Bauml :** Quand devrions-nous consulter l'hépatologue ?

**Dr Kalman :** Le seuil pour consulter un gastro-entérologue ou un hépatologue devrait être très bas. En cas d'anomalies du test hépatique initial, il est important d'impliquer un gastro-entérologue ou un hépatologue dès le début. Si ces événements se produisent et que vous ne pensez pas qu'ils sont typiques d'une hépatite immuno-médiée, vous devriez avoir un seuil très bas pour déclencher une consultation.

## Étude observationnelle de patients ayant développé une hépatite immuno-médiée

- Entre 2015 et 2017, 19 des 536 patients (3,5 %) recevant des inhibiteurs des points de contrôle ont été dirigés vers un centre spécialisé en hépatologie pour une hépatite de grade 3 ou plus.
- Sur 16 patients, 9 ont reçu un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et 7 ont reçu un traitement inhibiteur de CTLA-4 (en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de PD-1)
  - 6 patients se sont rétablis spontanément
  - 7 patients ont reçu des corticostéroïdes par voie orale (0,5 à 1 mg/kg/j)
  - 2 patients ont été maintenus à 0,2 mg/kg/j de corticostéroïdes
  - 1 patient a nécessité une forte dose et 2,5 mg/kg/j de corticostéroïdes et l'ajout d'un second médicament immunosuppresseur (mycophénolate mofétil)

De Martin E, et al. *J Hepatol*. 2018. [Publication électronique avant impression]

## Consultation du gastro-entérologue/hépatologue

- Le seuil de consultation d'un gastroentérologue ou d'un hépatologue devrait être bas
  - Les TFH sont anormaux mais ne semblent pas typiques de l'hépatite immuno-médiée
  - Hépatite immuno-médiée de grade 3/4
  - Aucune amélioration avec le traitement par stéroïdes

Brahmer J, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression]

## Patients réfractaires aux stéroïdes<sup>[5,8]</sup>

**Dr Bauml :** L'un des problèmes est que, lorsque nous examinons les EI immuno-médiés dans l'ensemble des possibilités, le traitement habituellement administré comporte des stéroïdes, des stéroïdes à forte dose, 1 mg/kg par voie orale ou intraveineuse. Ici, l'intraveineuse est un facteur important compte tenu des préoccupations concernant l'absorption et le traitement par le foie. Mais l'un des agents de secours que nous utilisons parfois est l'infliximab. Dans le cas de l'hépatite, c'est probablement une mauvaise idée. Pouvez-vous nous dire pourquoi ?

**Dr Kalman :** L'infliximab est une cause bien connue de lésions hépatiques induites par des médicaments. Si vous allez sur ce site Web LiverTox, il est catégorisé en niveau A, ce qui signifie que c'est une cause bien établie de lésion hépatique induite par un médicament. Bien que ce soit un traitement utile pour d'autres EI immuno-médiés, ce n'est pas la meilleure chose à faire lorsqu'il est question d'hépatite immuno-médiée.

**Dr Bauml :** Que pouvons-nous utiliser si un patient est réfractaire aux stéroïdes ? Quels sont les agents que nous pouvons envisager ?

**Dr Kalman :** Les alternatives comprennent des immunomodulateurs tels que le mycophénolate et l'azathioprine. Sachez que le mycophénolate peut être associé à une colite. Vous pourriez être dans une situation complexe si une colite se produit et que vous devez déterminer si elle est liée à l'inhibiteur des points de contrôle ou à autre chose. Des cas de personnes utilisant du tacrolimus ont également été signalés.

## Sécurité générale du retraitement<sup>[9]</sup>

**Dr Bauml :** L'un des grands problèmes qui se posent chez les patients présentant des EI immuno-médiés de faible grade est de savoir si nous pouvons reprendre le traitement. C'est un peu une question ouverte. Un résumé de l'ASCO<sup>®</sup> en 2017 examinait la sécurité du retraitement en général. Les chercheurs ont découvert que, chez les patients qui présentaient un EI immuno-médié et qui avaient reçu une nouvelle exposition, la moitié d'entre eux développaient soit un nouvel EI immuno-médié, soit un EI immuno-médié récurrent, mais cela variait en fonction de l'EI immuno-médié constaté plus tôt.

Les arthralgies étaient des EI récurrents très courants. En revanche, la pneumonite récidivait moins souvent, chez environ 33 % des patients. Les chercheurs n'ont pas distingué l'incidence de la récurrence de l'hépatite et cela est probablement dû à une diminution de l'incidence en général. C'est une question importante pour l'avenir. Le point clé ici est que la majorité des patients qui ont présenté des EI immuno-médiés sont revenus au grade 1 ou moins. S'ils ne sont pas traités tôt,

## Patients réfractaires aux stéroïdes

- Éviter l'infliximab<sup>[a]</sup>
  - Bien que l'infliximab soit couramment utilisé dans d'autres cas d'immunoréactivité lorsque les patients sont réfractaires aux stéroïdes, il doit être évité chez les patients atteints d'hépatite.
  - L'infliximab est catégorisé en niveau A (cause bien établie de lésions hépatiques cliniquement apparentes) sur le site Web LiverTox<sup>[b]</sup>
- Alternatives<sup>[a]</sup>
  - Immunomodulateurs tels que le mycophénolate mofétil et l'azathioprine
  - Notez que le mycophénolate mofétil peut être associé à une colite

a. Brahmer J, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression] ; b. Site Web LiverTox.

## Sécurité générale du retraitement

- Parmi les 482 patients traités par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 pour un cancer du poumon, 71 ont vu leur traitement suspendu en raison d'un EI immuno-médié, et 39 ont été de nouveau traités plus tard avec l'inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1
  - La moitié des patients ont développé soit un nouvel EI immuno-médié soit un EI immuno-médié récurrent (19 patients sur 39)
  - Les arthralgies étaient les récurrences les plus fréquentes (80 %) et les pneumonites, les moins fréquentes (33 %)
  - Aucune hépatite n'a été signalée
  - La majorité des cas se sont rétablis à un grade  $\leq 1$  (17 sur 19), mais 2 patients sont décédés

Santini FC, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35. Résumé 9012.

la toxicité peut être importante. En effet, dans cette série qui s'est déroulée dans un centre médical universitaire avec une expérience substantielle dans la gestion des EI immuno-médiés, 2 patients sont décédés. Il est important de se rappeler que ce sont des toxicités qui sont réelles, qui doivent être notées, et qui doivent être traitées rapidement

**Dr Kalman :** Absolument.

## Redémarrage du traitement chez les patients atteints d'hépatite<sup>[5,10,11]</sup>

**Dr Bauml :** Des approches exploratoires ont-elles été prises pour réduire l'incidence de la récurrence d'un EI immuno-médié spécifique au foie ?

**Dr Kalman :** Un rapport en particulier précise que le budésone combiné à l'ursodiol a été utilisé pour réduire le risque d'hépatite immuno-médiée. L'avantage du budésone est qu'il a un métabolisme de premier passage élevé, donc il n'y a pas d'effets secondaires systémiques des stéroïdes, comme vous le verriez avec de la prednisone. Il ne peut pas être utilisé chez un patient atteint de cirrhose. Hypothétiquement, si vous envisagez de réintroduire un inhibiteur des points de contrôle chez quelqu'un qui a eu une hépatite immuno-médiée de haut grade liée à un inhibiteur des points de contrôle, vous pourriez envisager d'utiliser le budésone associé à l'ursodiol.

**Dr Bauml :** Une des choses que nous devons considérer quand nous envisageons une reprise du traitement est que toutes les données montrent que, quand un EI immuno-médié est présent, il doit être traité. Les résultats sont assez bons même si le traitement est stoppé. En fait, il existe certaines données sur le cancer du poumon dans lesquelles nous avons constaté qu'un patient présentant un EI immuno-médié est plus susceptible de bénéficier d'une inhibition des points de contrôle, et ce, même si le traitement est stoppé. Cela a maintenant été publié. Bien que nous soyons ravis des possibilités offertes par ces médicaments et que nous voulions poursuivre leur prescription, il est parfois approprié de les arrêter.

Dans l'étude du registre de pharmacovigilance que j'ai citée précédemment, 3 patients ont repris leur immunothérapie et, conformément à ce que nous avons vu dans le résumé de l'ASCO<sup>®</sup>, 1 patient est décédé en raison de la progression de la tumeur, ce qui n'est pas pertinent pour les EI immuno-médiés ; 1 patient présentait une élévation très légère des enzymes hépatiques ; et 1 patient ne présentait aucune récurrence hépatique. Cela est cohérent avec ce que nous avons vu, c'est-à-dire que, si un patient reprend le traitement, il arrive que l'EI immuno-médié se reproduise, mais ce n'est pas une raison pour arrêter complètement.

## Redémarrage du traitement chez les patients atteints d'hépatite

- Le traitement ne doit pas être repris chez les patients présentant une hépatite de grade 3/4<sup>[a]</sup>
  - Une étude de 2 patients atteints de mélanome métastatique et d'hépatite immuno-médiée de grade 3 consécutive à un traitement combiné a examiné la possibilité de reprise du traitement en utilisant du budésone, un stéroïde topique à visée hépatique, avec de la N-acétylcystéine et de l'acide ursodésoxycholique<sup>[b]</sup>
- Il est important de souligner que les EI immuno-médiés doivent être traités, que le traitement peut être stoppé en toute sécurité et que l'arrêt ne semble pas interférer avec les résultats<sup>[c]</sup>

a. Brahmer J, et al. *J Clin Oncol*. 2018. [Publication électronique avant impression] ; b. Ziemer M, et al. *J Hepatol*. 2017;66:657-659; c. Schadendorf D, et al. *J Clin Oncol* 2017;35:3807-3814.

Comme vous l'avez mentionné, il est important que les patients atteints de lésions hépatiques graves ne reprennent pas leur traitement, étant donné le caractère potentiellement mortel de cette toxicité. Pour les patients qui sont entre-deux, l'idée d'utiliser quelque chose comme le budésônide et l'ursodiol est une théorie intéressante à explorer dans de futures recherches.

## Inhibiteurs de PD-1 chez les patients atteints de CHC<sup>[12]</sup>

**Dr Bauml :** L'une des choses qui, à mon avis, vont se compliquer, c'est que, dans les études initiales sur les inhibiteurs de PD-1, les patients atteints d'une maladie du foie, plus précisément l'hépatite C, l'hépatite B et la cirrhose, ont été exclus de tous les essais. Mais nous avons maintenant des inhibiteurs de PD-1 approuvés pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. Comment pensez-vous que cela va affecter le traitement de ces maladies ?

**Dr Kalman :** Tout d'abord, il y a beaucoup d'enthousiasme dans la communauté hépatologique au sujet du nivolumab en tant que traitement du carcinome hépatocellulaire et, pour le moment, c'est un traitement de deuxième intention. Cependant, nous pourrions potentiellement voir plus d'événements liés au foie parce que nous allons traiter plus de patients qui présentent initialement une lésion hépatique. Comme vous le savez, la plupart des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire ont soit une maladie hépatique chronique soit une cirrhose. C'est un domaine dans lequel nous allons en apprendre davantage dans les années à venir.

**Dr Bauml :** Il a été rassurant de voir dans les essais du nivolumab dans le carcinome hépatocellulaire que la toxicité pouvait être réduite. Oui, nous sommes préoccupés par le risque d'élévation de ces taux de toxicité, mais ils n'étaient pas élevés au point de nous empêcher d'utiliser l'agent.

## Inhibiteurs de PD-1 chez les patients atteints de CHC

- Les études initiales avec les inhibiteurs de PD-1 excluaient les patients atteints de maladie hépatique
- Le nivolumab, un inhibiteur de PD-1, est désormais approuvé pour le traitement des patients atteints de CHC avancé qui ont déjà été traités avec du sorafénib
- On estime qu'il pourrait y avoir plus d'événements liés au foie, maintenant qu'il y aura plus de patients présentant initialement une lésion hépatique mais, à ce jour, la toxicité est contrôlée
  - Étude de phase 2 sur le nivolumab chez des patients atteints de CHC (n = 48)
    - Élévation de l'AST : 21 % tous grades confondus ; 10 % de grade 3/4
    - Élévation de l'ALT : 15 % tous grades confondus ; 6 % de grade 3/4
- Nous en saurons plus dans les années à venir

El-Khoueiry AB, et al. *Lancet*. 2017;389:2492-2502.

## Conclusion

**Dr Bauml :** Comme nous l'avons vu aujourd'hui, une hépatite immuno-médiée peut survenir avec l'utilisation d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Nous devons être vigilants chez les patients qui reçoivent ces agents pour identifier l'hépatite avant qu'elle ne progresse à des niveaux plus sévères, afin que nous puissions la traiter en toute sécurité et continuer à traiter la tumeur maligne agressive de notre patient. La bonne nouvelle est que, la plupart du temps, l'hépatite immuno-médiée peut se limiter d'elle-même, et que les résultats sont bons.

Je voudrais vous remercier, Dr Kalman, d'avoir participé à cette activité.

## Merci

Merci d'avoir participé à cette activité.

## Conclusion

---

- L'hépatite immuno-médiée peut survenir avec l'utilisation d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
- Il est important d'être vigilant et de surveiller les patients régulièrement

**Medscape** Oncology

Merci d'avoir participé à cette activité.

## Abréviations

**ACG** = American College of Gastroenterology (Collège américain de gastro-entérologie)

**ALT** = alanine aminotransférase

**ASAT** = aspartate aminotransférase

**BT** = bilirubine totale

**CBNPC** = cancer bronchique non à petites cellules

**CHC** = carcinome hépatocellulaire

**CTLA-4** = antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic T lymphocyte antigen 4)

**EI** = événement indésirable

**EI immuno-médié** = événement indésirable immuno-médié

**FDA** = Food and Drug Administration américaine (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)

**GGT** = gamma-glutamyl-transférase

**IV** = intraveineuse

**LSN** = limite supérieure de la normale

**NIH** = National Institutes of Health (Institut national de la santé américain)

**PD-1** = récepteur de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death-1)

**PD-L1** = ligand de mort cellulaire programmée 1 (programmed death-ligand 1)

**TFH** = test de la fonction hépatique

**VEB** = virus Epstein-Barr

**VPH** = papillomavirus humain (virus du papillome humain)

## Références

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
2. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv119-iv142.
3. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193-2213.
4. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18-35.
5. 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. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385. [Epub ahead of print].
6. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, 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;5:95.
7. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Liver injury from cancer immunotherapy using monoclonal immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.033. [Epub ahead of print].
8. National Institutes of Health. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://livertox.nlm.nih.gov/Infliximab.htm>. Accessed April 12, 2018.
9. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. [ASCO abstract 9012]. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl).
10. Ziemer M, Koukouloti E, Beyer S, et al. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol*. 2017;66:657-659.
11. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol*. 2017;34:3807-3814.
12. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-2502.

### **Avis de non-responsabilité**

Ce document est rédigé à des fins exclusivement éducatives. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera octroyé après la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez le site [www.medscape.org/commentary/liver-adverse-events](http://www.medscape.org/commentary/liver-adverse-events)

Pour toute question sur le contenu de cette activité, veuillez contacter le responsable de cette FMC à l'adresse suivante : [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

Pour obtenir une assistance technique, veuillez nous contacter à l'adresse suivante : [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

L'activité de formation présentée ci-dessus peut comporter des simulations de scénarios basés sur des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec des patients réels n'est voulue ou ne doit être supposée.

Le matériel présenté ici ne reflète pas nécessairement les opinions de Medscape, LLC ou des sociétés qui financent les programmes de formation offerts sur [medscape.org](http://medscape.org). Ces documents sont susceptibles de traiter de produits thérapeutiques dont l'utilisation n'a pas encore été autorisée aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) ainsi que de certaines utilisations hors indications de produits autorisés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant l'utilisation de tout produit thérapeutique ayant fait l'objet d'une discussion. Les lecteurs sont tenus de vérifier toutes les informations et données présentées avant de traiter des patients ou d'utiliser une thérapie décrite dans cette activité de formation.

Medscape Education © 2018 Medscape, LLC