

Toxicité hépatique des immunothérapies antitumorales

Liver toxicity of antitumor immunotherapies

G. Malamut*

POINTS FORTS

- » La fréquence des hépatites immunomédiées consécutives à l'usage des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) est en général inférieure à 10 % mais augmente en cas de combothérapie.
- » Les atteintes histologiques hépatiques diffèrent selon le type d'IPCI : granulomateuses en cas d'utilisation des anticorps anti-CTLA-4 et plus hétérogènes avec les anti-PD-1 ou PD-L1.
- » La prise en charge doit comprendre un bilan étiologique hépatique complet pour éliminer une autre cause d'hépatite, notamment une hépatite virale ou une infiltration tumorale, et la ponction-biopsie hépatique est recommandée.
- » L'indication de la corticothérapie repose sur la présence de critères de gravité biologiques et histologiques.
- » La réintroduction d'une immunothérapie antitumorale après une hépatite immunomédiée doit être discutée en fonction de la gravité de l'atteinte hépatique antérieure et peut nécessiter un traitement préventif concomitant par budésonide et acide ursodésoxycholique.

Mots-clés : Inhibiteur de point de contrôle immunitaire – Immunothérapie antitumorale – Hépatite.

HIGHLIGHTS

Frequency of immune-related hepatitis is commonly inferior to 10% but may increase in case of association of two checkpoint inhibitors.

Liver histology depends of the type of checkpoint inhibitor : granulomatous hepatitis is observed with anti-CTLA-4 inhibitors and more heterogeneous damage with anti-PD-1 or anti-PD-L1.

Complete hepatic investigation is required with liver biopsy.

The use of steroids is based on biological and histological criteria.

The possibility of new immunotherapy after immunomediated hepatitis can be discussed in case of non-severe hepatitis and may require the concomitant use of budesonide and ursodesoxycholic acid.

Keywords : Immune checkpoint – Anti-tumor immunotherapy – Hepatitis.

L'immunothérapie antitumorale a considérablement amélioré la survie des patients atteints d'un cancer métastatique [1]. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules "checkpoint inhibitors" inhibent la tolérance immunitaire et activent l'immunité antitumorale par activation des cellules T. Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps IgG4 bloquant l'interaction entre PD-1 et les 2 ligands PD-L1 et PD-L2 par inhibition sélective du récepteur PD-1. L'ipilimumab est un anticorps IgG1 qui bloque le CTLA-4 ce qui renforce les fonctions lymphocytaires cytotoxiques. Il n'existe pas à ce jour de biomarqueur permettant de prédire le risque de survenue des effets indésirables hépatiques des immunothérapies antitumorales [2].

Épidémiologie

La fréquence des toxicités hépatiques des immunothérapies antitumorales reste mal connue. Celle des hépatites immunomédiées tous grades confondus est évaluée entre 4 et 9 % chez les patients traités par anti-CTLA-4 [3] et 18 % chez ceux traités par combothérapie anti-PD-1 et anti-CTLA-4 [4]. Les effets hépatiques immunoallergiques liés aux anti-PD-1 seuls sont moins fréquents : entre 1 et 4 % [3-5]. Parmi 536 patients traités à l'institut Gustave-Roussy par immunothérapie antitumorale, 19 (3,5 %) ont été adressés à l'hôpital Paul-Brousse pour une hépatite aiguë (mixte hépatocellulaire et cholestatique) sur une période de 2 ans (août 2015-avril 2017) [6]. Une étude

* Service d'hépatogastroentérologie, AP-HP, hôpital Cochin, Paris ; Université Paris-Descartes.

observationnelle réalisée sur 303 patients suivis par le groupe CERTIM (Centre d'études et de recours sur les thérapies immunomodulatrices du cancer) lors de leur immunothérapie antitumorale à l'hôpital Cochin entre 2010 et 2017 retrouve une toxicité hépatique de grade 3 ou 4 (cytolyse et/ou cholestase à plus de 5 fois la normale) chez 68 patients (23,1 %) [7]. La plupart des patients étaient traités par nivolumab (66,3 %), les autres l'ayant été par ipilimumab (16,8 %), pembrolizumab (32,3 %), atézolizumab (1,0 %), avélumab (1,0 %) ou par combothérapie nivolumab + ipilimumab (7,6 %). Comparé à celui de la population générale hospitalisée, le risque relatif d'une toxicité de grade 3-4 était de 2. Ce risque variait néanmoins en fonction du type d'immunothérapie antitumorale (tableau) et il était supérieur pour l'ipilimumab, mais les taux de toxicité hépatique de grade 3-4 chez les patients traités par ipilimumab restent inférieurs à 5 % dans les études de phase III [8].

Manifestations cliniques des atteintes hépatiques

Dans l'étude menée à Paul-Brousse, le délai médian d'apparition des atteintes hépatiques était de 5 semaines [1-3] après l'instauration de l'immunothérapie antitumorale succédant à environ 2 cures (extrêmes : 1-36). La fièvre était présente chez 38 % des patients et un rash cutané chez 31 %. Les pics médians des taux sériques des transaminases ASAT et ALAT étaient à environ 10 fois la normale et à 18 µmol/L pour la bilirubine (N < 17 µmol/L). La recherche des autoanticorps, facteurs antinucléaires et anticorps antimuscle lisse était négative ou ceux-ci étaient détectés à des taux faibles [6].

Histologie des atteintes hépatiques

Les lésions histologiques hépatiques des patients traités par immunothérapie antitumorale ne sont pas superposables à celles observées au cours des hépatites auto-immunes [9]. En effet, on ne retrouve pas dans ces hépatites immunomédiées l'infiltrat plasmocytaire, la nécrose parcellaire ainsi que la formation de rosettes caractéristiques des hépatites auto-immunes. Les lésions hépatiques de patients traités par anti-CTLA-4 correspondent généralement à des hépatites granulomateuses et à des lésions veineuses centrales d'endothélite. Celles observées chez les patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 apparaissent plus hétérogènes, comprenant inflammation lobulaire et périportale [6].

Tableau. Risque de toxicité de grade 3-4 en fonction du type d'immunothérapie antitumorale, d'après Parlati L et al. [7].

Immunothérapie antitumorale	Nivolumab	Pembrolizumab	Ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab
Risque de toxicité hépatique de grade 3-4 (IC ₉₅)	1,4 (0,9-2,1)	1,2 (0,7-2,2)	4,1 (1,7-9,7)	1,5 (0,4-4,9)

Conduite à tenir, traitement

Il est nécessaire de réaliser un bilan étiologique hépatique complet afin de ne pas méconnaître une hépatite virale ou des lésions secondaires tumorales hépatiques, notamment [6].

La ponction-biopsie hépatique est recommandée pour confirmer le diagnostic et évaluer l'intensité de l'atteinte hépatique [6] qui guidera l'indication thérapeutique. Les recommandations actuelles des traitements de ces hépatites sont d'introduire une corticothérapie à partir du grade 3 à la dose de 1-2 mg/kg/j ou de 2-4 mg/kg/j [10]. Même si les patients sont habituellement traités sans évaluation histologique préalable, la décision d'instaurer la corticothérapie devrait reposer sur la notion d'un ictère (bilirubine > 2,5 mg/dL) et/ou d'une insuffisance hépatocellulaire (INR ≥ 1,5) et sur la sévérité des lésions histologiques hépatiques (activité de grade 3). Dans l'étude menée à Paul-Brousse [6], les symptômes des patients sans hépatite de grade 3 et sans lésions histologiques sévères ont pu être améliorés sans corticoïdes. L'ajout d'un immunosuppresseur peut être envisagé en l'absence d'amélioration sous de fortes doses de corticoïdes (figure). L'intervention thérapeutique doit être

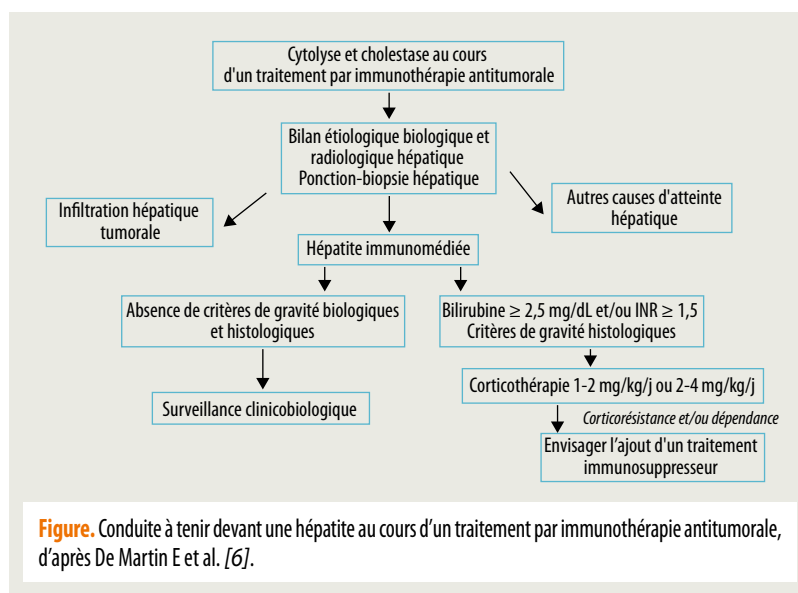


Figure. Conduite à tenir devant une hépatite au cours d'un traitement par immunothérapie antitumorale, d'après De Martin E et al. [6].

DOSSIER

suffisamment rapide pour éviter la chronicité des lésions hépatiques et l'évolution vers la fibrose hépatique [6]. La réintroduction de l'immunothérapie antitumorale après un épisode d'hépatite aiguë est toujours discutée. Des réintroductions d'immunothérapies antitumorales ont pu être réalisées sans corticothérapie associée [6]. Deux cas de réintroduction d'anti-PD-1 ont été décrits en association avec le budésone et l'acide ursodésycolique [9].

Conclusion

Une atteinte hépatique est observée chez moins de 10 % des patients traités par immunothérapie antitumorale avec une fréquence plus importante en cas

d'association de 2 inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Bien que peu fréquente, elle nécessite une évaluation complète et précise comprenant une ponction-biopsie hépatique pour confirmer le diagnostic et mettre en route, le cas échéant, la corticothérapie. La prise en charge des atteintes hépatiques et leur suivi reposent sur une approche multidisciplinaire impliquant entre autres l'hépatogastroentérologue. L'objectif est d'éviter la chronicité des lésions et l'évolution vers la fibrose hépatique. ■

G. Malamut déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

RÉFÉRENCES

1. Ribas A et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
2. Topalian SL et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16(5):275-87.
3. Larkin J et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
4. O'Day SJ et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21(8):1712-7.
5. Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
6. De Martin E et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68(6):1181-190.
7. Parlati L et al. Incidence of grade 3-4 liver injury under immune checkpoints inhibitors: a retrospective study. *J Hepatol* 2018;69(6):1396-7.
8. Eggermont AM et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
9. Ziemer M et al. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol* 2017;66(3):657-9.
10. Naidoo J et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015;26(12):2375-91.