

# Prise en charge de l' hépatotoxicité (inflammation des tissus hépatiques provoquée par l'immunothérapie)

## Évaluation

### Observer :

- Est-ce que le patient semble fatigué ou apathique ?
- Est-ce que le patient semble ictérique ?
- Le patient a-t-il un jaunissement des yeux ?
- Est-ce que le patient semble avoir des démangeaisons ?
- Est-ce que le patient semble avoir une hypersudation ?
- Le patient a-t-il de l'ascite ?

### Interroger :

- Modification de l'état général ?
- Modification dans la couleur de la peau ? Allant vers le jaune ?
- Modification dans la couleur des selles (plus pâle) ?
- Modification dans la couleur de l'urine (foncée/couleur du thé) ?
- Douleur abdominale : en particulier, douleur dans le quadrant supérieur droit ?
- Ecchymoses ou des saignements plus facilement ?
- Fièvre ?
- Prurit ?
- Troubles psychiatrique ?
- Hypersudation ?

### Reconnaître :

- Perturbation du bilan hépatique
  - o ASAT/SGOT
  - o ALAT/SGPT
  - o Bilirubine (totale/conjuguée)
- Troubles du transit
- Symptômes tels que douleurs abdominales, ascite, somnolence et ictère
- Autres causes potentielles (virales, toxicité du médicament, progression de la maladie)

## Classification de la toxicité : Perturbation du bilan hépatique

### Niveau 1 (Léger)

- ASAT ou ALAT : >LSN – 3,0× LSN
- ASAT ou ALAT de base : >1,5× – 3,0× LSN
- Bilirubine : >LSN – 1,5× LSN

### Niveau 2 (Modéré)

- ASAT ou ALAT : >3,0× – 5,0× LSN
- Bilirubine : >1,5× – 3,0× LSN

### Niveau 3 (Grave)

- ASAT ou ALAT : >5,0× – 20,0×ULN
- Bilirubine : >3,0× – 10,0× LSN

### Niveau 4 (potentiellement mortel)

- ASAT ou ALAT : >20× LSN
- Bilirubine : >10× LSN

### Niveau 5 (Décès)

## Prise en charge de la cytolysse hépatique (sans élévation de la bilirubine)

Prise en charge de la cytolysse hépatique de niveau supérieur ou égal à 2 avec bilirubine > 1,5x LSN : suivre les recommandations de niveau 4

### Stratégie globale :

- Le bilan hépatique doit être vérifié et les résultats examinés avant chaque perfusion d'immunothérapie
- Éliminer les causes infectieuses, non infectieuses et graves de la maladie. Rechercher les éventuelles autres causes d'hépatite : virales, médicamenteuses (acétaminophène, statines et autres médicaments hépatotoxiques ou suppléments), alcool ; Rechercher une progression de la maladie

**Les perfusions d'infliximab ne sont pas recommandées en raison des effets hépatotoxiques potentiels**

### Niveau 1 (Léger)

- L'immunothérapie peut être interrompue si les perturbations du bilan hépatique se majorent ; Contrôler le bilan hépatique dans un délai d'environ 1 semaine

### Niveau 2 (Modéré)

- Interruption de l'immunothérapie ; Surveiller le bilan hépatique tous les jours ; reprendre l'immunothérapie lorsque l'effet indésirable aura disparu complètement ou partiellement (niveau 0/1)
- Arrêt de l'immunothérapie pour les événements de niveau 2 d'une durée de ≥6 (ipilimumab) ou ≥12 semaines (pembrolizumab, nivolumab), ou en cas d'incapacité à réduire la dose de stéroïdes\* à 7,5 mg de prednisone ou l'équivalent par jour
- Discuter une corticothérapie\* 0,5 mg à 1 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent par jour (dose quotidienne totale de 125 mg de méthylprednisolone IV)
- Discuter l'hospitalisation pour l'administration d'une corticothérapie\* IV
- Si le bilan hépatique se normalise et que les symptômes disparaissent, les corticoïdes\* doivent être réduits sur une période de ≥4 semaines lorsque la fonction hépatique est rétablie
- Une fois que le patient revient à l'état de base ou au niveau 0-1, envisager de reprendre l'immunothérapie

### Niveau 3 (Grave)

- Corticothérapie\* 1-2mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent par voie orale quotidiennement
- Nivolumab doit être définitivement interrompu pour tout événement de niveau 3 L'ipilimumab doit être interrompu pour tout événement de niveau 3, ou pembrolizumab pour tout événement récurrent de niveau 3 ou de tout événement de niveau 3 persistant pendant ≥12 semaines
- Hospitalisation pour les corticoïdes IV\*
- Infection à hépatite R/O (infection aiguë ou réactivation)
- Surveillance du bilan hépatique tous les 1 à 2 jours
- En cas de persistance d'une cytolysse sévère et résistante à la corticothérapie, possibilité d'associer un immunosuppresseur :
  - o CellCept® (mycophénolate mofétil) 500 mg-1000 mg po q 12 heures OU
  - o Infusions de sérum anti-lymphocytaire
- Avis spécialisé en hépato-gastroentérologie
- Discuter d'une ponction-biopsie hépatique
- Si le bilan hépatique est stable/en amélioration pendant 5 jours consécutifs : espacer la surveillance du bilan hépatique à tous les 3 jours, puis à toutes les semaines
- Si le bilan hépatique se normalise et que les symptômes disparaissent, les corticoïdes\* doivent être diminués progressivement sur une période de ≥4 semaines

### Niveau 4 (potentiellement mortel)

- Arrêt définitif de l'immunothérapie
- Hospitalisation
- Corticothérapie\* à prendre à raison de 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent par voie intraveineuse
- Infection à l'hépatite R/O
- Surveillance quotidienne du bilan hépatique
- En cas de persistance d'une cytolysse sévère et résistante à la corticothérapie, possibilité d'associer un immunosuppresseur :
  - o CellCept® (mycophénolate mofétil) 500 mg-1000 mg po ou IV q 12 heures OU
  - o Infusions de sérum anti-lymphocytaire
- Avis spécialisé en hépato-gastroentérologie
- Réaliser une ponction-biopsie hépatique
- Si le bilan hépatique est stable/en amélioration pendant 5 jours consécutifs : espacer la surveillance du bilan hépatique à tous les 3 jours, puis à toutes les semaines
- Si le bilan hépatique se normalise et que les symptômes disparaissent, les corticoïdes\* doivent être diminués progressivement sur une période de ≥4 semaines

## En pratique :

- Vérifier l'absence d'hépatite virale active chez les patients ayant des antécédents d'hépatites
- Surveillance précoce des symptômes du patient
- Surveillance rapprochée du bilan hépatique en cas d'hépatotoxicité.
- Classer la sévérité des perturbations du bilan hépatique et des symptômes cliniques
- Tel qu'indiqué dans la stratégie globale, ne pas utiliser l'infliximab en raison des effets hépatotoxiques
- Évaluer la compréhension des recommandations par le patient et sa famille
- Identifier les obstacles au suivi

## Administration de corticostéroïdes :

- Recommandations pour la décroissance progressive des corticoïdes données à titre indicatif, à adapter au cas par cas
- La réduction doit tenir compte du profil actuel des symptômes du patient.
- Suivi étroit en consultation ou par téléphone, selon les besoins individuels et la symptomatologie.
- Administrer quotidiennement un traitement anti-acide pour prévenir les ulcères gastriques pendant la prise de stéroïdes (p. ex., inhibiteur de la pompe à protons ou antagoniste H2, si la dose de prednisone est >20 mg/jour).
- Vérifier les effets secondaires des stéroïdes : changements d'humeur (colère, réaction, hyper attention, euphorie, manie), augmentation de l'appétit, interruption du sommeil, muguet buccal, rétention hydrique.
- Surveillez l'absence de réapparition des symptômes cutanés suite à la réduction progressive des stéroïdes et signalez-les (la réduction peut être ajustée).

### Des stéroïdes à forte dose et à long terme :

- Envisager une prophylaxie antimicrobienne (sulfaméthoxazole/triméthoprime double dose 1 fois par semaine ; dose unique, si utilisée quotidiennement) ou alternative si allergique aux sulfamides
- Envisager une couverture anti-virale et anti-fongique supplémentaire.
- Éviter l'alcool/acétaminophène ou les autres hépatotoxiques.
- En cas d'utilisation prolongée de stéroïdes, il y a un risque d'ostéoporose ; prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

## SIGNES D'ALARME :

- Douleurs abdominales sévères, ascite, somnolence, ictère, troubles psychiatriques

