



HAL
open science

Caractéristiques histologiques et prise en charge des hépatites sous immunothérapie : étude descriptive rétrospective

Kennie Marcin

► **To cite this version:**

Kennie Marcin. Caractéristiques histologiques et prise en charge des hépatites sous immunothérapie : étude descriptive rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-04242309

HAL Id: dumas-04242309

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04242309>

Submitted on 26 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2021

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 27/10/2021

Par

Kennie MARCIN

**Caractéristiques histologiques et prise en charge des hépatites sous
immunothérapie : étude descriptive rétrospective**

Dirigée par M. le Professeur Stanislas Pol

JURY

M. le Professeur Philippe Sogni, PU-PH

Président

M. le Professeur Stanislas Pol, PU-PH

Directeur

M. le Professeur Benoît Terris, PU-PH

Membre du jury

Mme la Docteure Eléonora de Martin, PH

Membre du jury

Mme la Docteure Lucia Parlati, PH

Membre du jury

Remerciements

A Monsieur le Professeur Sogni,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pol, mon directeur de thèse,

Merci pour vos conseils, votre confiance, votre bienveillance. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Terris,

Merci pour vos conseils sur votre spécialité. Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Docteur Parlati,

Merci pour votre soutien, vos conseils et vos précieuses corrections.

A Madame le Dr De Martin,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir le témoignage de ma précieuse considération.

A mes parents Nadia et Jean-Marc et mon frère Allan, mes piliers. Merci pour votre soutien sans faille, tout au long de ces années d'étude, pour vos valeurs et votre amour.

A mon compagnon, Carl, merci pour ton précieux soutien et ton amour.

A mes co-internes Manon, Laurène, Téodora, Adil, Pierre-Alain, Grégoire, Alix, Elsa, Caroline, Thomas, Xavier, Joe, avec qui j'ai vaillamment traversé l'internat, merci pour ces mille moments de joie, de soutien et d'émotions.

A mes chefs, Clémence, Claire, Antoine A., Elodie, Alexandre, Liza, Catherine, Antoine M., Lysiane, Déborah, Grégoire, Georgi, Calina, Ingrid, merci pour votre apprentissage et votre amitié.

A mes amis, Bénédicte, Sunita, Mohand, Sixtine, Illias, Mossane, Stella, Nesrine, Yasmine, Sophie, Kevin, Johanna, Mathilde, Diane, Marie, Adèle, mes compagnons de route, merci pour votre soutien indéfectible, pour nos rires et nos fous-rires.

A Nathalie, Monique et Olivier V. pour votre soutien et votre chaleureuse présence.

Table des matières

Remerciements	3
Introduction	7
I. Etat des lieux sur les hépatites aiguës sous immunothérapie	9
A. Les hépatites médicamenteuses.....	9
1. Epidémiologie	9
2. Physiopathologie.....	9
3. Diagnostic	10
4. Place la biopsie hépatique dans le diagnostic.....	10
5. Pronostic	11
6. Prise en charge thérapeutique.....	12
B. L'avènement de l'immunothérapie	13
1. Rappel bref sur la physiopathologie du système immunitaire	13
2. Généralités sur l'immunothérapie	13
3. Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle	14
4. Efficacité de l'immunothérapie.....	15
5. Effets secondaires de l'immunothérapie	16
C. Un sous type d'hépatite médicamenteuse : les hépatites sous immunothérapie	19
1. Epidémiologie	19
2. Physiopathologie.....	20
3. Diagnostic	21
4. Place de la biopsie hépatique pour le diagnostic.....	24
5. Prise en charge thérapeutique.....	26
II. Patients et méthodes	30
A. Patients.....	30
B. L'immunothérapie	31
C. Evaluation histologique.....	32
D. Réponse thérapeutique.....	33
E. Analyses statistiques.....	33
III. Résultats	34
A. Caractéristiques générales	34
B. Caractéristiques biochimiques	35
C. Caractéristiques histologiques brutes.....	36
D. Caractéristiques selon le profil histologique	37
1. Profil histologique toxique	37
2. Profil histologique auto-immun	37
3. Profil histologique granulomateux.....	38
4. Evolution du bilan hépatique selon le profil histologique toxique, auto-immun ou granulomateux	38
5. Profils histologiques hors classification toxique, auto-immun ou granulomateux	39
6. Profil histologique cholangitique	39
7. Profil histologique avec stéato-hépatite	40

E.	Evaluation de la concordance de la sévérité biochimique et histologique.....	40
F.	Résultats sur la prise en charge de l'hépatite aiguë	41
1.	Arrêt, poursuite ou rechallenge de l'immunothérapie	41
2.	Corticothérapie	42
G.	Données sur le devenir.....	43
IV.	Discussion	44
V.	Conclusion	49
VI.	Bibliographie.....	50
VII.	Tableaux et figures.....	54

Introduction

L'oncologie est un domaine médical constamment en évolution et qui concerne de plus en plus de patients. Le progrès en termes de thérapeutiques peut être mis en balance avec les effets secondaires possibles. L'hépatotoxicité des chimiothérapies conventionnelles est, on le sait, rarement significative et entraîne rarement un impact sur la survie. Les hépatites aiguës sous immunothérapie sont plus rares mais il semble pertinent de les étudier compte tenu de ce domaine thérapeutique en plein essor.

Les inhibiteurs aux points de contrôle immunitaire (ICI) sont un type d'immunothérapie émergente dans la prise en charge oncologique de nombreux cancers (1), dont le mécanisme consiste à lever l'inhibition immunitaire engendrée par les cellules tumorales. Les ICI les plus utilisés sont les anti-PD1/PDL1 et les anti-CTLA4, qui sont des anticorps monoclonaux.

Leur place dans la stratégie thérapeutique oncologique est motivée par des résultats prometteurs, notamment dans le cancer pulmonaire où la survie à 5 ans sous ICI est de 25% (versus 18% avec les thérapies conventionnelles), du rein ou du mélanome (2,3). Leur efficacité remarquable peut être limitée par leurs effets secondaires immuno-médiés résultant d'une activation aberrante des lymphocytes T auto-réactifs. L'incidence des effets secondaires liés aux ICI peut aller jusqu'à 50-80% (4). Selon la molécule utilisée et la présence d'une association de molécules, ces effets secondaires peuvent menacer le pronostic vital dans 10 à 55% des cas (5,6) et peuvent concerner tous les organes, notamment le foie.

L'hépatite sous ICI peut survenir dans 1 à 17% des cas (7) et peut être sévère dans 3,5% des cas (8), soit moins fréquemment qu'avec une chimiothérapie conventionnelle. Faire le diagnostic n'est pas aisé, contrairement aux autres atteintes d'organe, car elle est souvent asymptomatique. La stratégie diagnostique repose sur l'élimination des diagnostics différentiels et questionne sur l'intérêt de la biopsie hépatique. Celle-ci ne repose pas sur des recommandations claires. Elle aide pourtant à éliminer les diagnostics différentiels et à évaluer la sévérité de l'atteinte histologique.

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite sous immunothérapie repose sur des recommandations basées sur des avis d'experts (9). Elle dépend de la sévérité de l'hépatite et posera les questions de l'arrêt ou du maintien de la molécule, de l'introduction d'une corticothérapie ou d'immunosuppresseurs, du « rechallenge » avec un ICI (le même ou une autre molécule).

L'impact pronostique sur la maladie néoplasique d'une hépatite sous ICI est également une question majeure mais il semblerait que la survie soit similaire chez les patients chez qui il a été nécessaire ou non de suspendre l'immunothérapie (10).

I. Etat des lieux sur les hépatites aiguës sous immunothérapie

A. Les hépatites médicamenteuses

1. Epidémiologie

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme de la plupart des médicaments, qui sont pour nombre d'entre eux potentiellement hépatotoxiques.

L'hépatite médicamenteuse potentielle concerne à l'heure actuelle plus de 1200 médicaments (11).

Elle reste la cause la plus courante d'insuffisance hépatique aiguë dans le monde occidental.

L'incidence des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (en anglais Drug Induced Liver Injury, DILI) a été rapportée dans les études à 2,7 à 19 pour 100 000 habitants par an (12).

Il est très difficile de prédire le risque de développer une DILI chez un patient mais l'âge et le sexe féminin semblent être associés à un sur-risque pour certains médicaments (12).

2. Physiopathologie

Il existe trois mécanismes d'hépto-toxicité possibles :

- Toxicité directe : un grand nombre de sujets prenant le médicament sont atteints, il existe une relation entre la dose et la toxicité et l'hépatite est reproductible chez l'animal, par exemple le paracétamol, l'aspirine ou le méthotrexate ;

- Idiosyncrasique : l'hépatotoxicité ne survient que chez certains individus du fait de facteurs génétiques (polymorphisme enzymatique), d'une mutation induisant ou accélérant la production de métabolites directement toxiques (l'hépatotoxicité idiosyncrasique peut s'accompagner d'un tableau immuno-allergique), par exemple les antifongiques imidazolés, l'amoxicilline-acide clavulanique ;

- Immuno-allergique : survenant après une sensibilisation de plusieurs jours, ou lors d'une nième exposition, le médicament ou son métabolite vont se fixer à une protéine pour créer un néo-antigène (haptène) qui induit une immunisation spécifique, via les lymphocytes T

cytotoxiques, responsable de l'atteinte hépatique, par exemple les bêtalactamines, la minocycline, les macrolides, les antiprotéases, les NNRTI (13).

Dans la mise au point de Larrey en 2013, les mécanismes d'hépatotoxicité sont classés ainsi :

- Les atteintes hépatiques aiguës par surdosage, dont le prototype est le paracétamol ;
- Les autres formes de survenue imprévisible sont décrites comme idiosyncrasiques.

On en distingue 3 types :

- 1) Métabolique avec une atteinte hépatique sans spécificité (antifongiques imidazolés) ;
- 2) Immuno-allergique avec des signes d'hypersensibilité (bêtalactamines, minocycline, macrolides, antiprotéases) ;
- 3) Auto-immunitaire dans lequel l'atteinte hépatique s'associe à la présence d'autoanticorps. Souvent, ceux-ci ne sont pas spécifiques.

En excluant le surdosage en paracétamol, qui représente 50% des hépatites aiguës médicamenteuses aux États-Unis (14) et jusqu'à 65% en France (15), le mécanisme le plus fréquent est idiosyncrasique, parfois avec un mécanisme immuno-médié. Les antibiotiques sont la classe médicamenteuse la plus pourvoyeuse d'hépatite médicamenteuse. Récemment les traitements à base de plantes et les compléments alimentaires sont de plus en plus associés aux hépatites médicamenteuses (16).

3. Diagnostic

Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse est un diagnostic d'exclusion et est un réel défi car il n'existe pas une seule présentation clinique, biologique ou histologique spécifique.

Le diagnostic précis, en fait, requière d'établir une relation de causalité avec le médicament en question et d'exclure toutes les autres causes d'hépatite aiguë.

4. Place la biopsie hépatique dans le diagnostic

La biopsie hépatique est une composante essentielle de la prise en charge des DILI en offrant des indices sur la pathogenèse sous-jacente, en fournissant des informations pronostiques et en guidant le traitement (14).

Le recours à la biopsie hépatique systématique pour le diagnostic histologique n'est pas recommandé et elle est pratiquée dans moins de 50% des cas (14). L'histologie permet pourtant de préciser la nature, la sévérité, le mécanisme physiopathologique, de prédire le pronostic et d'aider à la prise en charge thérapeutique, notamment par exemple lorsqu'elle permet de diagnostiquer un mécanisme immuno-médié accessible à un traitement immunosuppresseur. Elle aide aussi et surtout à éliminer les diagnostics différentiels d'hépatite aiguë, une étape clé dans la prise en charge diagnostique des hépatites médicamenteuses (14).

L'US DILIN (United States Drug-Induced Liver Injury Network), qui est un réseau collectant et analysant les cas d'hépatites aiguës graves causées par des médicaments sur ordonnance, en vente libre et des médecines alternatives, telles que les produits à base de plantes et les suppléments, reconnaît 18 profils histologiques différents : hépatite aiguë, hépatite chronique, cholestatique aiguë, cholestatique chronique, cholestatique-hépatitique, granulomateuse, macrovésiculaire stéatosique, microvésiculaire stéatosique, stéatohépatite, nécrose zonale, nécrose non zonale, lésion vasculaire, altération hépatocellulaire, hyperplasie nodulaire régénérative, atteinte mixte ou non classifiée, changements non spécifiques minimes, absolument normal et nécrose massive (17). Les profils les plus fréquents sont : hépatite aiguë, hépatite chronique, cholestatique chronique et atteinte mixte cholestatique-hépatitique (14).

Le tableau 1 résume les profils histologiques les plus fréquents, leur description et les médicaments pouvant leurs être associés.

Le profil histologique permet de comprendre le mécanisme. Par exemple l'atteinte cholestatique est probablement due à une toxicité des canalicules biliaires incluant des molécules de transport biliaire. L'atteinte stéatosique microvésiculaire est due à l'altération aiguë de la bêta-oxydation des acides gras dans les mitochondries (14).

Le profil histologique aide aussi à l'évaluation du pronostic. En effet il a été décrit que les patients présentant une nécrose hépatocellulaire pure en histologie ont un taux de mortalité plus élevé par rapport aux patients présentant des lésions cholestatiques ou mixtes (18).

5. Pronostic

L'apparition d'un ictère est associée à un risque de mortalité de 10% à 50% d'après Hyman J. Zimmermann, pionnier dans la recherche sur les hépatites médicamenteuses, dans son livre

« Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver » paru en 1978 et confirmé dans l'étude de Andrade et al en 2005 (18) .

Le pronostic pour les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë due à une hépatotoxicité idiosyncratique est généralement médiocre, avec une survie sans greffe hépatique d'environ 20% à 50% (12).

6. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique repose avant tout sur l'arrêt du médicament en cause et il existe un bénéfice de la N-acétylcystéine (NAC) aux stades précoces de l'intoxication au paracétamol (16).

Il n'y a pas de donnée exacte sur le meilleur délai pour arrêter le médicament. La surveillance des index de cytonécrose hépatique, couramment utilisée est une stratégie inefficace en dehors des essais cliniques.

Le seul antidote spécifique pour l'hépatite aiguë médicamenteuse reste la N-acétylcystéine pour le surdosage à l'acétaminophène, bien que la NAC se révèle bénéfique dans certains cas d'hépatite médicamenteuse sans acétaminophène chez les adultes (19).

Les corticostéroïdes peuvent être efficaces pour les hépatites médicamenteuses avec un mécanisme d'hypersensibilité auto-immune ou systémique (16) .

Aussi, l'acide ursodésoxycholique, la silymarine et la glycyrrhizine sont utilisés depuis des années pour traiter certaines hépatites médicamenteuses, mais le succès reste anecdotique (16).

Enfin, la cholestyramine dans un but de clairance des acides biliaires semble avoir davantage fait ses preuves, en particulier pour la toxicité du leflunomide (20).

L'utilisation de systèmes de soutien hépatique est encore à l'étude aux États-Unis et la transplantation hépatique d'urgence reste limitée de par sa disponibilité.

Au final, la prévention primaire semble être la clé pour éviter l'hépatite médicamenteuse et la nécessité d'un traitement aigu.

La pharmacogénomique, y compris le génotypage HLA et la découverte de biomarqueurs spécifiques de l'hépatite médicamenteuse, est prometteuse pour l'avenir (20).

B. L'avènement de l'immunothérapie

1. Rappel bref sur la physiopathologie du système immunitaire

Pour rappel, le système immunitaire comprend deux types de réponses :

- Une réponse immunitaire innée (ou naturelle) qui est immédiate et constitue le premier rempart de l'organisme en cas d'infection ou de maladie ;
- Une réponse immunitaire adaptative (ou spécifique) qui est activée lorsque l'organisme est exposé à certains pathogènes. Cette réponse spécifique est plus tardive et est adaptée à chaque agent infectieux avec la production d'anticorps spécifiques des antigènes de l'agent étranger. La réponse immunitaire adaptative comporte également une réponse dite « mémoire » qui permet une réaction plus rapide et plus forte en cas de nouvelle attaque par le même agent infectieux. L'immunité adaptative repose notamment sur les lymphocytes B qui produisent des anticorps spécifiques et les lymphocytes T capables de détruire les agents pathogènes ou les cellules infectées par les agents infectieux.

2. Généralités sur l'immunothérapie

L'immunothérapie a été développée pour rétablir la réponse immunitaire spécifique, adaptative. A l'inverse des traitements conventionnels anti-tumoraux qui ciblent directement les cellules tumorales, l'idée de l'immunothérapie est d'activer le système immunitaire pour qu'il reconnaisse les cellules tumorales et les détruise en stimulant certaines cellules immunitaires.

Elle regroupe différents types de molécules et donc différents types de mécanisme d'action.

Elle repose sur les anticorps monoclonaux, notamment les inhibiteurs de points de contrôle, les anticorps bispécifiques, le transfert adoptif de cellules ou encore la vaccination anti-tumorale.

Les plus couramment utilisés aujourd'hui sont les inhibiteurs de points de contrôle (ICI) mais les autres approches sont en cours de développement.

Voici quelques exemples d'AMM disponibles en France pour les ICI :

- Nivolumab : mélanome avancé (1ère ligne) en 2014, carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en 2015, cancer du rein avancé en 2017, lymphome de Hodgkin, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, cancer urothélial (2e ligne)
- Pembrolizumab : mélanome avancé (1ère ligne) en 2015, carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC), Hodgking, cancer urothélial (2e ligne).
- Ipilimumab : mélanome avancé (1ère ligne) en 2013.
- Atezolizumab : carcinome bronchique non à petites cellules (2019), à petites cellules (mai 2020), en association avec le Bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire (février 2021)

3. Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle

En ce qui concerne ces inhibiteurs de points de contrôle, leur rôle est de « déverrouiller » le système immunitaire.

Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T. L'organisme ne peut alors pas fournir une réponse adaptée pour lutter contre les cellules cancéreuses. La tumeur « freine » le système immunitaire (Inca, LyonCancer).

Des éléments clés de ces mécanismes inhibiteurs immunitaires, appelés « points de contrôle » (CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, PD-1 : programmed cell death receptor-1, PD-L1 : PD1 ligand, entre autres) peuvent être bloqués par des traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (Inca).

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée (Figure 1a ; Figure 1b).

4. Efficacité de l'immunothérapie

L'immunothérapie est une stratégie thérapeutique en plein essor pour le traitement de certains cancers et a totalement modifié et amélioré la prise en charge de ceux-ci.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont des options de traitement attrayantes. Ils présentent des taux de réponse allant de 15% à 90% dans plus de 10 types de cancers différents (1).

Par exemple, le cancer du poumon est le 4^e cancer le plus fréquent en France et reste le premier cancer le plus mortel chez l'homme et le deuxième cancer le plus mortel chez la femme. Sa survie à 5 ans était de 17% en 2018 (Institut National du Cancer). L'immunothérapie a amélioré la survie à 5 ans du cancer du poumon, notamment le Pembrolizumab avec une survie à 5 ans de 25% (2). Il en est de même pour le mélanome et le cancer du rein (3).

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire induisent souvent un contrôle durable des maladies (3). Par exemple dans une étude de phase I, le traitement par Nivolumab est associé à un taux de survie globale de 34% à 5 ans pour les patients atteints de mélanome avancé, avec des chiffres similaires observés pour d'autres cancers (3).

Dans l'étude de phase 3 CheckMate-067, le suivi à 4 ans montre qu'un bénéfice de survie durable et soutenue peut être obtenu avec le Nivolumab en première ligne en monothérapie ou en combinaison avec l'Ipilimumab chez les patients atteints de mélanome avancé (21).

Aussi, dans l'étude de phase 3 KEYNOTE-042, le profil bénéfice / risque suggère que la monothérapie par Pembrolizumab peut être proposée en traitement de première intention aux patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique même avec une proportion de cellules porteuses du ligand de PD1 faible (22).

Enfin, dans une étude de phase 3 récemment publiée, l'Atezolizumab associé au Bevacizumab présente de meilleurs résultats de survie globale et sans progression que le Sorafénib chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable (23). D'ailleurs, l'AMM dans le CHC a été précédée d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte octroyée le 30/06/2020.

En revanche en ce qui concerne le Pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-240 étudiant la survie globale et sans progression en 2^e ligne contre placebo chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative mais le rapport bénéfice / risque reste favorable pour le Pembrolizumab (24).

De nouvelles indications continuent d'émerger et le développement de nouveaux agents et combinaisons d'ICI permet d'ouvrir encore la possibilité à de multiples indications. Ce domaine évolue donc rapidement et promet de belles avancées dans le domaine de l'oncologie.

5. Effets secondaires de l'immunothérapie

A côté de cette efficacité notable, il faut évoquer les effets secondaires des immunothérapies, appelés irAEs en anglais (immune-related adverse events).

Avec l'utilisation croissante de l'immunothérapie dans les schémas de traitement du cancer, il est impératif que les cliniciens connaissent les symptômes associés à ces agents, leur prise en charge recommandée et la meilleure façon de les surveiller.

Ces effets secondaires sont uniques et différents de ceux des thérapies anticancéreuses traditionnelles. Ils résultent d'une activation aberrante des lymphocytes T auto-réactifs contre les tissus de l'hôte et peuvent se produire dans n'importe quel système organique. Ils induisent probablement également une sur-activation de l'immunité humorale (25). Ils ressemblent étroitement à diverses maladies auto-immunes notamment les maladies inflammatoires de l'intestin, l'hépatite auto-immune ou encore le syndrome de Guillain-Barré.

Pour classer la sévérité de l'effet secondaire, il est souvent utilisé dans les essais cliniques la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), du National Cancer Institute des Etats Unis, qui catégorise les toxicités en cinq degrés de symptômes ascendants et cette classification se décline pour chaque système organique, en se basant sur des données cliniques et/ou biologiques :

Grade 1 : léger, asymptomatique ou symptômes légers, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant pas de traitement

Grade 2 : modéré, nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, invalidant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : décès lié à l'effet indésirable.

L'incidence des irAEs tout grade confondu a été estimée pour les ICI dans une méta-analyse de 36 essais de phases II et III à 54 à 76% (4) mais peut aller jusqu'à 90% (26). Du fait de l'utilisation croissante de l'immunothérapie dans la prise en charge oncologique de certains cancers, le nombre annuel cumulé d'irAEs augmente de manière exponentielle avec près de 13000 cas signalés en 2018, imputés aux ICI dans deux tiers des cas et dans 60% des cas aux trois molécules suivants : Ipilimumab, Nivolumab et Pembrolizumab (25).

L'incidence globale des irAEs sévères ou menaçant le pronostic vital, c'est-à-dire de grade ≥ 3 varie de 20 à 30% pour les patients recevant l'Ipilimumab (anti-CTLA4) et de 10 à 15% pour les patients recevant des agents anti-PD1, mais semble plus élevée (55%) pour les patients recevant une combothérapie avec des anti-PD1 et des anti-CTLA4 (5)(6).

En général, les irAEs des agents anti-CTLA4 sont dose-dépendants et surviennent plus fréquemment au niveau dermatologique, gastro-intestinal ou endocrinien, alors que la toxicité des agents anti-PD1 ne semble pas être liée à la dose (6).

Les irAEs ayant les incidences les plus élevées sont dermatologiques, gastro-intestinaux, hépatiques, endocriniens et pulmonaires (6) et ceux avec un risque de mortalité le plus élevé concernent le système cardiovasculaire (6).

La médiane de survenue des irAEs est de 2 à 16 semaines à compter de l'introduction de l'immunothérapie (27) et dépend de l'organe (par exemple plus précoce pour le système dermatologique (28)). Il a cependant déjà été décrit l'apparition d'irAEs précoces dans les jours suivants l'initiation de l'ICI (29) ou tardive, parfois plus d'un an après la fin de l'immunothérapie avec les anti-PD1 (30).

Il semblerait qu'il existe certains facteurs de risque liés à l'apparition d'une irAE sous ICI chez certains patients, comme une prédisposition à l'auto-immunité. En effet, certaines études avancent que chez des patients ayant présenté un effet secondaire auto-immun rhumatologique sous ICI, 10% avaient un antécédent familial et 25% un antécédent personnel de maladie auto-immune (31).

L'âge, le sexe féminin et la combothérapie sont des facteurs de risque pour plusieurs irAEs (32).

Globalement, ces irAEs sont mieux tolérés que les effets secondaires des thérapies anticancéreuses conventionnelles et les ICI sont associés à une meilleure qualité de vie, d'après des questionnaires sur la qualité de vie (33).

Bien que la plupart des irAEs soient résolus avec l'administration de corticostéroïdes ou l'arrêt et/ou le changement de molécule, des événements fulminants entraînent parfois une morbidité sévère, voire une mortalité (34).

En effet, dans une récente méta-analyse sur 112 essais incluant 19 217 patients, les taux de mortalité liés à la toxicité des anti-PD1 étaient de 0,36%, des anti-PDL1 de 0,38%, des anti-CTLA4 de 1,08% et de la combothérapie anti-PD1 ou anti-PDL1 avec anti-CTLA4 de 1,23% (35).

Mais quel est l'impact des irAEs sur le pronostic de la maladie oncologique ?

Dans l'analyse poolée d'études de phases II et III étudiant l'efficacité et la sécurité chez des patients suivis pour un mélanome au stade avancé, ayant suspendu leur traitement par combothérapie Nivolumab-Ipilimumab pour effets indésirables, il est conclu que les données sur la survie sont similaires par rapport aux patients n'ayant pas suspendu le traitement avec une médiane de survie sans progression de 8,4 mois dans le bras arrêt du traitement versus 10,8 mois dans le bras ayant continué, sans différence significative et un taux de réponse 58,3% versus 50,2% respectivement (10).

Dans une autre étude étudiant le suivi à long terme des patients ayant suspendu leur traitement anti-PD1 pour mélanome après une réponse complète, la probabilité de rechute (nécessité d'un nouveau traitement ou le décès) à 3 ans était de 27%, et n'était pas corrélée à la durée de traitement (36).

C. Un sous type d'hépatite médicamenteuse : les hépatites sous immunothérapie

1. Epidémiologie

L'hépatite aiguë liée aux inhibiteurs aux points de contrôle immunitaire (ICI) peut être considérée comme un nouveau type d'hépatite médicamenteuse, mais avec un mécanisme immuno-médié, contrairement aux hépatites médicamenteuses « classiques » classées en toxicité directe ou idiosyncrasique. Elle survient dans 1 à 17% des cas chez les patients sous ICI (7). L'incidence précise dépend du type de molécule (37). Par exemple elle est de 3 à 9% chez les patients sous Ipilimumab seul (38), et plutôt de 1 à 4% chez les patients sous anti-PD1 seul (39).

L'atteinte hépatique est souvent de bas grade mais les grades 3 ou 4 peuvent survenir, de l'ordre de 3,5% (8).

L'atteinte sévère est beaucoup plus fréquente chez les patients sous combothérapie d'inhibiteur de points de contrôle. En effet, un traitement associant Ipilimumab et Nivolumab peut entraîner une hépatite de tous grades dans 25% à 30% des cas et a une incidence d'environ 15% de toxicité de grade 3 (40), d'autant plus si la dose d'Ipilimumab est élevée.

Le taux le plus élevé de toxicité hépatique sévère observé dans les essais cliniques concerne une association dont le développement a été arrêté, la Dacarbazine avec l'Ipilimumab, qui rapportait des toxicités de grade 3 et 4 supérieures à 17% (41).

Les patients présentant une cirrhose sous-jacente sont une population plus à risque et chez qui les classifications de sévérité de l'hépatite peuvent sous-estimer sa gravité (7).

Environ la moitié des patients présentant une hépatite sous ICI présente également un autre effet secondaire immuno-médié (42).

La médiane d'apparition de perturbations du bilan hépatique sous ICI est de 6-14 semaines, mais elle dépend du type de molécule utilisée et de la néoplasie sous-jacente (5).

Par exemple la médiane d'apparition de l'hépatite chez les patients sous Nivolumab pour un cancer du poumon diffère de celle chez les patients traités pour un mélanome (respectivement 25 versus 4 semaines) (43).

2. Physiopathologie

La physiopathologie précise de l'hépatite aiguë sous ICI reste peu claire, mais l'on comprend qu'il s'agit d'une sur-activation de l'auto-immunité contre les hépatocytes, comme expliqué plus haut dans le paragraphe « l'avènement de l'immunothérapie ».

Mais pourquoi certains patients sont plus à risque de développer une hépatite immuno-médiée sous ICI que d'autres ?

Il est probable que des facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans l'apparition de cette toxicité. En effet dans un modèle expérimental, l'utilisation d'ICI par le biais du blocage des points de contrôle immunitaires PD-1, CTLA-4 et IDO1 entraîne une surexpression de gènes associés à la migration de leucocytes, à l'activation des cellules T dans le foie et à la mort des cellules hépatocytaires (44).

Par ailleurs, certaines études suggèrent que les patients aux antécédents de maladies auto-immunes sont plus à risque de développer un effet secondaire immuno-médié sous anti-CTLA4 (Ipilimumab), notamment celle de Johnson et al, proposant d'ailleurs d'envisager dans cette population une surveillance clinique vigilante (45), d'autant plus que bien souvent, ces patients ont été exclus des essais cliniques sur les ICI. Ces patients ne présentaient pas d'antécédent d'hépatite auto-immune mais d'autres maladies auto-immunes.

Également, les patients ayant déjà présenté un irAE sous ICI sont plus à risque de développer un nouvel irAE sous une nouvelle classe d'ICI. Par exemple, dans l'étude de Menzies et al évaluant la thérapie par anti-PD1 chez les patients atteints de mélanome avancé ayant déjà présenté un irAE majeur sous Ipilimumab, il a été conclu que l'anti-PD1 induisait des toxicités immunitaires relativement fréquentes, mais souvent légères, faciles à prendre en charge et qui n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement (46).

Enfin, il n'existe pas en pratique courante de biomarqueur prédisant l'apparition d'une hépatite aiguë sous ICI (comme par exemple le dépistage de l'HLA-B*5701 permettant de repérer les patients qui présenteront une hypersensibilité à l'Abacavir et donc de prévenir la toxicité de ce médicament (47)) mais Valpione et al avancent en 2018 qu'un faible taux d'interleukine-6 est associé à un risque accru d'irAE dans une étude menée auprès de patients atteints de mélanome qui étaient sous Ipilimumab, tout comme le sexe féminin (48).

3. Diagnostic

Faire le diagnostic d'hépatite aiguë immuno-médiée sous ICI n'est pas aisé car elle est souvent asymptomatique, contrairement aux autres irAEs que l'on peut même parfois évaluer à l'aide de simples questionnaires. En effet, dans l'étude prospective de Griewing et al en 2021 étudiant l'auto-déclaration d'effets secondaires sous anti-PD1/PDL1 à l'aide d'un questionnaire de 41 questions (sur l'état général et questions spécifiques d'organe), en comparant à la déclaration du clinicien, il est conclu que ces questionnaires peuvent aider à détecter l'irAE gastro-intestinal, pulmonaire, endocrinien ou cutané, mais pas l'irAE hépatique (49).

La symptomatologie peut être variée et n'est pas spécifique : les patients peuvent être asymptomatiques, présenter de la fièvre, une asthénie, des nausées, une douleur de l'hypochondre droit (sur une obstruction biliaire ou une distension de la capsule hépatique dans les hépatites sévères ou les progressions tumorales par exemple), un prurit, un ictère (8) ou encore une atteinte hépatique fulminante. La présentation clinique la plus fréquente reste l'élévation asymptomatique des enzymes hépatiques (35,38).

L'imagerie hépatique doit impérativement faire partie du bilan d'une hépatite aiguë sous immunothérapie pour exclure des lésions secondaires hépatiques, une pathologie vasculaire ou biliaire. En cas d'hépatite aiguë sous ICI, l'examen peut être normal, décrire une hépatomégalie légère, un œdème péri-portal, une lymphadénopathie péri-portale ou un foie diffusément hypodense au scanner (50).

En revanche le taux de transaminases n'est pas toujours corrélé à l'étendue histologique de l'atteinte, en particulier chez les patients ayant une fibrose hépatique sous-jacente. Comme dit plus haut, les patients ayant une cirrhose sous-jacente sont une population vulnérable dans laquelle la classification CTCAE sous-estime probablement la sévérité de l'hépatite, du fait d'un plus petit nombre d'hépatocytes et donc d'une élévation moins marquée des enzymes hépatiques (7). Ceci est d'autant plus parlant depuis que la Food and Drug Administration (FDA) a donné son approbation pour le Nivolumab chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire, en 2^e ligne après le Sorafenib. Chez ces patients, le changement du score de CHILD est sans doute le facteur pronostic plus important (7).

Il est recommandé de réaliser un bilan hépatique initial avant d'initier le traitement par ICI pour aider à différencier les maladies hépatiques préexistantes des nouvelles anomalies induites par le traitement, ainsi qu'une imagerie hépatique. Il est également recommandé de recueillir l'historique de l'exposition aux toxiques hépatiques (alcool, médicaments, antécédent d'hépatite virale, facteur de risque de syndrome métabolique...). S'il y a des indices cliniques ou biologiques d'hépatopathie chronique sous-jacente, il est recommandé de compléter le bilan par une élastographie hépatique (Fibroscan) (7).

Les patients cirrhotiques connus devraient bénéficier d'une surveillance plus rapprochée.

Le diagnostic d'hépatite sous ICI est en fait surtout un diagnostic d'exclusion et repose dans un premier temps sur l'élimination des diagnostics différentiels :

- Hépatites aiguës virales : avec la réalisation d'un bilan viral complet, sérologies VIH, VHA, VHB, VHC, VHE et PCR HSV, VZV, ZBV, CMV,
- Hépatite aiguë alcoolique, en recueillant la consommation déclarée en alcool,
- Hépatite aiguë stéatosique non alcoolique (NASH),
- Hépatite auto-immune, par le dosage des anticorps (FAN, anticorps anti-muscle lisse ou anti-LKM1),
- Progression tumorale, avec la réalisation d'imageries (échographie, scanner, IRM),
- Thrombose portale ou syndrome de Budd-Chiari, motivant la réalisation d'un écho-doppler hépatique,
- Hépatite ischémique,
- Hépatite aiguë dans le cadre d'un sepsis,
- Toxicité hépatique d'un autre médicament, en recueillant les médicaments pris par le patient, notamment les nouvelles molécules introduites,
- Myosite ou myocardite, caractérisée par une élévation plus importante des ASAT par rapport aux ALAT, sans élévation des gamma-GT, phosphatase alcaline ou de la bilirubine, d'autant plus qu'elles sont des effets secondaires possibles des ICI. On peut s'aider dans ce cas du dosage des CPK.

Le Roussel Uclaf Causality Assessment Methode (RUCAM), est une méthode validée d'évaluation de la causalité, utilisant des caractéristiques cliniques, biochimiques, sérologiques et radiologiques permettant d'évaluer la probabilité que l'hépatite soit due à un médicament spécifique (51).

Comme vu plus haut, la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) est utilisée pour évaluer la sévérité de l'hépatite aiguë et se base sur le taux des transaminases, la gamma-GT, la phosphatase alcaline et le taux de bilirubine totale (Tableau 2).

Il faut cependant retenir que la classification CTCAE peut ne pas refléter de manière optimale la gravité clinique. Par exemple, l'élévation de l'ASAT > 5 la limite supérieure de la normale (LSN) seule sans ictère, un rapport international normalisé (INR) élevé ou des symptômes peuvent ne pas être considérés comme une hépatotoxicité sévère sur le plan clinique dans ce score. Le système de notation CTCAE est différent de l'indice de gravité DILIN (Drug Induced Liver Injury Network), qui est plus familier aux hépatologues. L'indice de gravité DILIN est plus holistique, prenant en compte la bilirubine totale, l'INR, l'hospitalisation, les symptômes (ascite ou encéphalopathie) et d'autres défaillances d'organes (52).

Le R-facteur est un outil biochimique recommandé par l'American College of Gastroenterology (ACG) utilisé chez les patients suspects d'hépatite médicamenteuse permettant d'identifier le type de lésion hépatique de manière objective et d'orienter vers l'imputabilité de tel ou tel médicament en fonction du type de lésion hépatique.

En effet si ce ratio est ≥ 5 , il s'agit plutôt d'un profil hépatitique, s'il est < 2 il s'agit plutôt d'un profil cholestatique et entre ces deux valeurs d'un profil mixte.

Il se calcule de la manière suivante : $ALAT (xN) / PAL (xN)$ (53).

Il est à noter que chez les patients ayant une hépatite virale B ou C chronique, l'influence des ICI sur ces infections est encore incomprise. Les patients ayant un anticorps anti-HBc isolé sont à faible risque de réactivation et réaliser une surveillance du dosage de l'anticorps anti-HBs chez ces patients est important si apparition d'une élévation des enzymes hépatiques (7).

Une fois les diagnostics différentiels écartés, il convient de confirmer le diagnostic d'hépatite sous ICI et donc se poser la question de l'indication de la biopsie hépatique.

4. Place de la biopsie hépatique pour le diagnostic

L'intérêt de la biopsie hépatique dans ce contexte n'est pas clair et les recommandations reposent sur des avis d'experts.

Elle aide pourtant à éliminer les diagnostics différentiels et à évaluer la sévérité de l'atteinte histologique.

Il n'est pas connu d'atteinte histologique pathognomonique des hépatites aiguës sous ICI mais certains critères histologiques peuvent orienter le diagnostic.

Dans les études, le profil histologique est parfois classé comme suit : hépatitique (atteinte plutôt lobulaire), cholangitique (atteinte portale, biliaire) ou mixte hépatite-cholangite (54). Puis on décrit la densité de l'inflammation et le type de cellule, l'atteinte biliaire, le degré et la zone de lésion lobulaire, la présence, le type et l'emplacement des granulomes, la présence et la localisation de l'endothélite, le grade de stéatose, sa zone et son association avec la stéatohépatite.

Il existe plusieurs descriptions histologiques dont par exemple l'hépatite lymphocytaire panlobulaire « classique », une hépatite de zone 3 avec lésion de la veine centrale et inflammation endothéliale, une cholangite, une stéato-hépatite non alcoolique ou encore la présence de granulomes en anneau de fibrine.

Ces différentes descriptions histologiques représentent probablement des manifestations de pathologies immunitaires distinctes et on ne sait pas si celles-ci ont des réponses différentes au traitement, notamment aux corticoïdes.

Par exemple, le type d'atteinte histologique peut varier selon qu'il s'agit d'une toxicité d'un anti-PD1/DL1 ou d'un anti-CTLA4. Dans l'hépatite aiguë aux anti-CTLA4, il peut être retrouvé des granulomes avec dépôts de fibrine, ou encore une nécrose lobulaire et l'infiltration lymphocytaire est plutôt CD8+. Dans l'hépatite aiguë aux anti-PD1/PDL1, l'atteinte histologique est plus hétérogène, sans profil spécifique. On peut y retrouver une hépatite lobulaire avec activité péri-portale et nécrose centro-lobulaire, des lésions microgranulomateuses sans dépôt de fibrine et l'infiltration lymphocytaire est plutôt CD8+ et CD4+ (8).

Pour Kim et al en 2013, étudiant le profil histologique de 6 patients ayant présenté une hépatite aiguë sous Ipilimumab, il était retrouvé autant un profil hépatitique que cholangitique (55).

Dans l'étude de Johncilla et al en 2015, étudiant 11 biopsies de patients ayant présenté une hépatite aiguë sous Ipilimumab, il avait été conclu que le profil histologique était le plus souvent une hépatite panlobulaire active qui ressemblait à une hépatite auto-immune, avec des infiltrats histiocytaires sinusoidaux proéminents et des lésions veineuses centrales associées à une endothélite, et que ce profil histologique devait orienter vers une toxicité de l'Ipilimumab chez les patients biopsiés chez qui l'on avait un doute sur la cause de l'hépatite (56).

Dans l'étude de Zen et al en 2019, étudiant le profil clinico-pathologique de 7 patients sous ICI (5 sous Nivolumab et 2 sous Ipilimumab), toutes les biopsies retrouvaient une hépatite lobulaire avec inflammation portale plus légère. Dans un seul cas a été retrouvée une nécrose confluyente centro-lobulaire avec plasmocytose mais cette atteinte était moins fréquente et plus bénigne que celle de l'hépatite auto-immune. Des lésions des voies biliaires, des micro-abcès et une hématopoïèse extra-médullaire ont également été retrouvés dans chacun un cas. On retrouvait un grand nombre de lymphocytes CD3 +/CD8 +, tandis que les lymphocytes B CD20 + et les lymphocytes T CD4 + étaient moins nombreux par rapport aux hépatites auto-immunes ou aux hépatites médicamenteuse (57).

Dans une autre étude publiée récemment, sur 60 biopsies hépatiques de patients ayant présenté une hépatite aiguë sous ICI, les profils histologiques les plus fréquents étaient l'hépatite, qui était le plus probablement lié à la toxicité de l'ICI (pas de présence d'autre facteur favorisant) et l'atteinte mixte hépato-cholangitique. Plus rarement, l'atteinte était cholangitique pure.

Dans le profil hépatite, une inflammation portale était généralement présente, légère à modérée, la plupart du temps mononucléée avec des éosinophiles, plus rarement avec des neutrophiles. Plus rarement, s'ajoutaient une lésion du canal biliaire et une réaction ductulaire permettant de classer le pattern comme mixte hépatocytaire et cholangitique. Certaines biopsies comportaient des granulomes, parfois avec de la fibrine. La localisation des granulomes différait entre le groupe hépatite (granulome dans les lobules) et le groupe mixte hépatite et cholangitique (granulomes à base portale). Dans certains cas, on retrouvait des lésions d'endothélite avec atteinte centrale et portale. La stéatose hépatique était présente dans 44% des cas, était plutôt de localisation lobulaire et traduisait plutôt une inflammation due aux ICI que des lésions de stéatohépatite non alcoolique (NASH). D'ailleurs, les patients présentant des lésions stéatosiques n'avaient pas tous des facteurs de risque de syndrome dysmétabolique.

Le profil cholangitique (inflammation portale sans composante lobulaire, avec des lésions des voies biliaires et de la péri-cholangite neutrophile principalement), correspondait à des patients ayant reçu un anti-PD1 ou anti-PDL1 seul ou en combothérapie avec un anti-CTLA4 et ce groupe était plus susceptible d'avoir des imageries pathologiques notamment avec une dilatation ou un rétrécissement des voies biliaires. Le type d'infiltrat était plutôt neutrophilique. L'atteinte des canaux biliaires pouvait toucher les petits ou les gros canaux biliaires et on y retrouvait des lymphocytes intra-épithéliaux. Il était rarement retrouvé des granulomes et il n'a pas été retrouvé d'endothélite dans ce groupe. Dans ce profil histologique, il est précisé qu'il y avait possiblement d'autres facteurs favorisant, notamment le sepsis, et que l'infiltrat neutrophilique n'orientait pas vers une toxicité spécifiquement due aux ICI (54).

Dans de précédentes études, le profil cholangitique prédisait une mauvaise réponse aux corticoïdes. En effet, dans l'étude de Doherty et al en 2017 étudiant trois cas d'hépatite sous anti-PD1, il était retrouvé qu'en présence de lésions biliaires, notamment dans les cas de syndrome de disparition des voies biliaires, il y avait une mauvaise réponse à une immunosuppression à long terme (corticostéroïdes et mycophénolate mofétil) et la balance bénéfice/risque était marquée par les complications de l'immunosuppression (58).

Dans l'étude de Cohen et al en 2020 en revanche, le profil hépatitique ou cholangitique ne préjuge pas de la corticosensibilité ou de la nécessité d'un immunosuppresseur. Parmi les cas présentant un profil hépatitique, le degré de lésion lobulaire n'est pas corrélé avec le degré corticosensibilité. De même, ni la présence d'une endothélite, ni de granulomes ne prédisent la durée nécessaire d'une corticothérapie. En fait, dans cette étude les patients qui ne répondaient pas à la corticothérapie présentaient une progression manifeste de la maladie néoplasique au niveau hépatique (54).

La biopsie apparaît donc comme une étape clé dans la prise en charge diagnostique et le recours à celle-ci peut aiguiller la prise en charge thérapeutique.

5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite sous immunothérapie repose sur des recommandations basées sur des avis d'experts (9).

La corticothérapie apparait comme un traitement potentiel de première ligne mais il n'est pas recommandé d'utiliser la corticothérapie de manière empirique avant d'avoir éliminé une autre cause possible.

Il est à noter que bien que l'impact des corticostéroïdes sur la réponse anti-tumorale n'ait pas été rigoureusement examiné, il est probable que les corticostéroïdes et les médicaments immunosuppresseurs ciblant les lymphocytes T aient des effets délétères sur celle-ci, sur la base de résultat d'analyses rétrospectives et de modèles animaux.

La prise en charge dépend du grade de sévérité de l'atteinte hépatique et les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) proposent une prise en charge basée sur une revue systématique de la littérature (35,39,57)

Elles recommandent que :

-Pour les grades 1 : le traitement par ICI doit être poursuivi avec une surveillance étroite, par exemple un bilan hépatique prélevé une ou deux fois par semaine.

-Pour les grades 2 : le traitement par ICI doit être suspendu temporairement pour la plupart des patients. Des corticostéroïdes peuvent être administrés à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/ jour si les anomalies du bilan hépatique persistent au bout de 3 à 5 jours de suspension de l'ICI. Il peut être envisagé de reprendre l'immunothérapie lorsque les anomalies biochimiques reviennent au moins à un grade 1 ou si l'on atteint une dose de corticoïdes de moins de 10 mg par jour, après une diminution d'au moins un mois.

-Pour les grades 3 : on suspend définitivement l'ICI et on instaure immédiatement des corticostéroïdes à forte dose (prednisone 1 à 2 mg / kg / j ou méthylprednisolone 1 à 2 mg / kg / j). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement sur une période d'au moins 4 à 6 semaines. La surveillance du bilan hépatique doit être réalisée tous les jours à tous les deux jours, et peut nécessiter une hospitalisation si les enzymes hépatiques dépassent 8N ou la bilirubine 3N. Certains cas réfractaires peuvent nécessiter un traitement immunosuppresseur.

-Pour les grades 4 : en général, l'arrêt définitif de l'ICI est recommandé et introduction des corticostéroïdes à forte dose (prednisone 1 à 2 mg / kg / j).

Il est récemment suggéré qu'une dose de 1 mg/kg/ jour est suffisante dans la plupart des cas (8).

Une hospitalisation est recommandée pour les hépatites de grade 3 ou plus avec une consultation par une équipe d'hépatologie et une biopsie du foie. Il faut savoir que l'hépatite sévère sous ICI est mieux gérée par une équipe multidisciplinaire qui comprend un hépatologue.

La plupart des patients répondent à la corticothérapie. En moyenne la durée du traitement par corticoïdes est d'un mois et demi (59).

Dans l'étude de Miller et al parue en 2020 (59), la durée médiane entre le début de l'hépatotoxicité et l'amélioration des ALAT jusqu'au grade 1 était de 23 jours (IQR, 14–35). En comparant ceux traités par corticoïdes versus ceux sans corticoïdes, le délai médian entre le début de l'hépatotoxicité et l'amélioration au grade 1 ou moins était significativement plus long pour ceux qui recevaient des stéroïdes. Ceci peut s'expliquer par le fait que ceux chez qui l'on introduit une corticothérapie sont plus sévères.

Quatorze pourcents des patients sous corticoïdes vont présenter une rechute de l'hépatite aiguë à l'arrêt/ décroissance des corticoïdes (59) et cette recrudescence survient en moyenne dans les 35 jours. Souvent, ce sont les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie longue qui récidivent à l'arrêt.

Notons que le Budésônide, ce corticostéroïde à action « locale » avec un effet de premier passage hépatique de près de 90% est une option thérapeutique intéressante. En effet, comparativement aux corticoïdes systémiques classiques, il présente moins d'effet indésirable systémique notamment moins de risque infectieux. Son effet immunosuppresseur topique ciblé sur le foie est un moyen de continuer l'ICI de manière sûre et efficace dans un contexte où l'arrêt définitif des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est à ce jour recommandé (pour les grades 3-4) et où la stratégie parfois utilisée de reprise de ceux-ci sous couverture de corticoïdes systémiques est contre intuitive. Il serait un moyen de traitement à long terme attrayant, permettant de poursuivre l'ICI tout en contrôlant les réactions auto-immunes hépatiques (60).

Certains patients ayant une hépatite aiguë sous ICI de grade 3 ou 4 peuvent présenter une résolution de l'hépatite sans corticoïdes, de l'ordre de 38% dans l'étude de De Martin (8).

Pour les patients qui ne s'améliorent pas avec le traitement stéroïdien après 3 jours, nous avons vu selon les recommandations de l'ASCO qu'il faut envisager d'utiliser des agents de deuxième ligne tels que le Mycophénolmofétil (6), l'Azathioprine (1–2 mg / kg), le Tacrolimus (dosé sur

la base de concentrations sanguines minimales de 8–10) (7), le Tocilizumab (61) ou encore le sérum anti-lymphocytaire avec l'étude d'un cas d'hépatite fulminante sous Ipilimumab résolutive après administration de sérum anti-lymphocytaire (41).

En revanche, l'Infliximab peut être associé à une hépatite « auto-immune like » ou idiosyncrasique et pour cette raison n'est pas proposé dans la prise en charge de la toxicité hépatique sous ICI.

L'utilisation de ces immunosuppresseurs de deuxième ligne n'est elle aussi pas encore basée sur des recommandations et leur efficacité n'est pas encore claire.

Parce qu'il s'agit d'une population présentant des néoplasies au stade avancé, la transplantation hépatique n'est pas une option envisageable.

Se pose la question de la réintroduction de l'immunothérapie (le rechallenge). On sait qu'il peut être envisagé de reprendre l'immunothérapie lorsque les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal au grade 1. Le traitement peut être repris avec la même molécule (pour les grades initialement strictement inférieurs à 3) ou une autre. Les patients initialement sous combothérapie sont parfois repris avec une monothérapie. Les patients initialement sous monothérapie sont rarement rechallengés avec une combothérapie.

Le taux de récurrence après un rechallenge de l'immunothérapie est de 26% dans l'étude de Miller et al et tous les patients avaient initialement présenté une hépatite de grade au moins égal à 3. La latence médiane entre le moment de la reprise de l'ICI et la récurrence était de 27 jours (59).

Ici, nous proposons une étude rétrospective et monocentrique qui s'inscrit dans ce contexte afin d'évaluer les caractéristiques démographiques, biochimiques, histologiques et la prise en charge diagnostique et thérapeutique de 28 cas d'hépatites sous inhibiteurs aux points de contrôle immunitaire et de préciser l'intérêt de l'histologie dans la stratégie diagnostique.

II. Patients et méthodes

A. Patients

Il a été rapporté 303 patients qui ont présenté une hépatite aiguë sous inhibiteur des points de contrôle entre 2010 et 2017 à l'hôpital Cochin - APHP. Dans notre cohorte nous avons analysé 33 patients qui ont été biopsiés.

A noter que les patients n'étaient pas systématiquement adressés à un hépatologue.

Le recueil de ces 33 patients biopsiés a été réalisé de Juin 2015 à Janvier 2021.

Les patients consultant ou étant hospitalisés à l'APHP sont au courant que leurs données peuvent être utilisées à des fins de recherche.

Les critères d'inclusions étaient : patient de > 18 ans, suivi pour une maladie néoplasique, chez qui il a été introduit une immunothérapie, ayant présenté une hépatite aiguë sous immunothérapie et ayant été biopsiés.

Les critères d'exclusions étaient : absence de maladie néoplasique, absence d'immunothérapie, patient finalement non biopsié au cours du suivi.

Les caractéristiques cliniques telles que l'âge, le sexe, le type de cancer, le stade du cancer, l'antécédent de chimiothérapie ou de radiothérapie, la ligne de traitement et les facteurs de risque d'hépatopathie tels que la consommation d'alcool ou le syndrome métabolique ont été recensées.

Les caractéristiques biochimiques telles que l'aspartate aminotransférase (ASAT ; normale à 10-45 UI/L), l'alanine aminotransférase (ALAT ; normale à 10-35 UI/L), la gammaglutamyl-transférase (GGT ; normale à 7-35 UI/L), les phosphatases alcalines (PAL ; normale à 35-120 UI/L), la bilirubine totale (normale à 3-17 $\mu\text{mol/L}$), la bilirubine conjuguée (normale à 0-2 $\mu\text{mol/L}$), le temps de prothrombine (TP ; normale à 70-125 %), le facteur V (normale à 70-140%), les plaquettes (normale à 150-450 $\times 10^9$) ont également été recensées.

Le bilan hépatique avant le diagnostic d'hépatite aiguë sous immunothérapie n'était pas disponible pour tous les patients, il était anormal chez 2 patients.

La sévérité de l'hépatite aiguë était évaluée selon le score CTCAE de l'institut national du cancer (v5.0).

Le profil biochimique hépatitique ou cholestatique était évalué par le R-facteur (selon l'American College of Gastroentérology), avec un profil hépatitique si R-facteur \geq à 5, cholestatique si R-facteur $<$ 2 et mixte pour les valeurs intermédiaires.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique recherchant les différentes étiologies d'hépatite aiguë dont les sérologies virales (hépatite A, B, C, E, HSV, CMV, EBV, VZV), le bilan auto-immun avec les FAN et les anticorps anti-muscle lisse.

Tous les patients ont bénéficié d'un interrogatoire recherchant la présence de co-toxiques dont la prise de nouveaux médicaments et la consommation d'alcool.

La recherche de facteurs de risque de stéato-hépatite non alcoolique a été effectuée chez chaque patient avec la recherche de diabète, d'un surpoids ou d'une obésité et d'une dyslipidémie.

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie hépatique (au moins une échographie hépatique) à la recherche d'une pathologie vasculaire, d'une dilatation des voies biliaires ou encore de lésions hépatiques d'allure secondaires.

Le score de RUCAM n'a pas pu être calculé chez tous les patients en raison du manque d'information lors de la recherche rétrospective des données (donnée sur 6 patients).

B. L'immunothérapie

Les patients de cette étude ont reçu différents types d'immunothérapie :

- Un inhibiteur des points de contrôle immuns :
 - o Une monothérapie par un anti-PD1, le Nivolumab ou le Pembrolizumab ;
 - o Une combothérapie par un anti-PD1 avec un anti-PDL1, le Durvalumab ou avec un anti-CTLA4, l'Ipilimumab ;

- Une autre immunothérapie, en monothérapie ou combothérapie :

- Anti MAP Kinase
- Anti MEK
- Anti ALK
- Inhibiteur des tyrosines kinases
- Anti interleukine-6.
- Anti HER 2
- Anti CD20

Le cycle de traitement à partir duquel est apparue l'hépatite aiguë a été renseigné. A noter que pour l'immunothérapie de type inhibiteur de point de contrôle, la fréquence d'administration était toutes les 3 semaines.

Trois patients (11%) ont bénéficié de l'immunothérapie en association avec de la chimiothérapie conventionnelle.

C. Evaluation histologique

Tous les patients inclus dans cette étude ont bénéficié d'une biopsie hépatique pour une analyse histologique de l'hépatite aiguë sous immunothérapie, après exclusion des autres causes d'hépatite aiguë.

Cette biopsie a été réalisée au diagnostic ou dès la suspicion de l'hépatite sous immunothérapie (dans les quinze jours).

Aucun patient n'a été biopsié à deux reprises.

L'analyse histologique a été réalisée par un anatomopathologiste en ouvert (à la lumière du dossier médical).

Les critères histologiques recensés étaient les suivants : la localisation de l'inflammation, le type d'inflammation (type de cellules : plasmocyte, éosinophile, lymphocyte, neutrophile), la présence ou non de fibrose, la présence ou non de nécrose, le grade de la nécrose (minime, intense), la présence ou non d'une atteinte cholangiocytaire (cholangite, ductopénie...) ou endothéliale, la présence ou non de cellules tumorales. Il n'a pas été réalisé d'étude immunohistochimique en première intention.

Dans cette étude, il a été décidé de classer les patients comme suit :

- Hépatite aiguë dite granulomateuse définie par la présence de granulomes,
- Hépatite aiguë de profil auto-immun définie par la présence de plasmocytes,
- Hépatite aiguë de profil toxique définie par la présence de polynucléaires éosinophiles.

L'hépatite aiguë était dite mixte lorsqu'il était retrouvé sur les biopsies des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles sans granulome.

Aucun patient n'a présenté de complication secondaire au geste de biopsie hépatique.

D. Réponse thérapeutique

Chez les patients ayant bénéficié d'un traitement de l'hépatite aiguë sous immunothérapie (suspension du traitement oncologique, corticothérapie), la réponse au traitement était définie par une amélioration des tests hépatiques inférieure ou égale au grade 1 dans la classification CTCAE, comme le suggèrent les recommandations de la Société Américaine d'Oncologie Clinique (l'ASCO), c'est-à-dire pour les ASAT/ALAT une élévation à 1 à 3 fois la normale. Il n'a pas été réalisé de seconde biopsie afin d'évaluer l'évolution histologique de l'hépatite.

E. Analyses statistiques

Pour l'analyse statistique nous avons utilisé le programme IBM SPSS Statistics pour Windows, Version 21.0. Des analyses statistiques descriptives ont été effectuées pour résumer les données. Les variables continues ont été exprimées par des médianes et « écarts », alors que les variables catégorielles ont été exprimées par le nombre des patients et pourcentages. Le Mann-Whitney U test a été utilisé pour les variables continues. Le test du χ^2 avec la correction de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles. Un p d'une valeur $<0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

III. Résultats

A. Caractéristiques générales

Sur les 28 patients inclus biopsiés, 13 patients (46%) appartenait au groupe « monothérapie anti-PD1 », 6 patients (21%) appartenait au groupe « combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 » et 9 patients (32%) appartenait au groupe « autre immunothérapie » (Figure 2).

L'âge moyen était de 55 ans (23-80 ans) et était comparable dans les 3 groupes (Tableau 3). Il y avait 18 patients de sexe féminin soit 64% de la population à l'étude.

Quatre patients (soit 15%) présentaient un éthylysme chronique, 3 patients un diabète de type 2 avec dyslipidémie.

Douze patients (43%) étaient suivis pour un mélanome, 9 patients (32%) pour un cancer pulmonaire, 4 patients (14%) pour une hémopathie, 2 patients (7%) pour un cancer du sein, et 1 patient (4%) pour un corticosurrénalome.

Vingt-neuf pourcents des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie conventionnelle avant l'introduction de l'immunothérapie et celle-ci s'inscrivait en moyenne en 1,6^e ligne de traitement (IC 95%, 0-4).

Un patient a bénéficié d'une première ligne d'immunothérapie et avait déjà présenté une hépatite aiguë sous cette première ligne (Nivolumab puis Ipilimumab)

Treize patients (46%) ont bénéficié d'une combo-immunothérapie dont 6 patients (19%) d'une combothérapie anti-PD1 avec anti-CTLA4.

En moyenne, l'hépatite aiguë survenait au bout de la 8^e cure d'immunothérapie (IC 95%, 1-60), et survenait de manière statistiquement significative plus tardivement dans le groupe « autre immunothérapie » que dans les groupes « monothérapie anti-PD1 » et « combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 » (18,6 cycles [IC 95%, 1-60] vs 4 [IC 95%, 1-28] et 3 [IC 95%, 1-4] respectivement, $p = 0,047$) (Tableau 3).

Cinq patients (20%) ont présenté un autre effet secondaire immuno-médié sous immunothérapie (2 toxidermies, 1 vascularite musculaire, 1 colite non sévère et un patient ayant présenté une toxidermie et une néphrite) et il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes ($p=0,799$).

B. Caractéristiques biochimiques

Le bilan hépatique était anormal avant l'introduction de l'immunothérapie chez 2 patients : l'un dans un contexte d'allogreffe de moelle (pour une LAL B) avec une cytolysse prédominante sur les ALAT à 2N, l'autre avec une cytolysse prédominante sur les ALAT à 2N et une cholestase anictérique.

Le taux moyen d'ASAT au diagnostic d'hépatite aiguë était de 330 UI/L (IC 95%, 35-1440), d'ALAT de 461 UI/L (IC 95%, 61-2327), de PAL de 217 UI/L (IC 95%, 31-764) et de GGT de 357 UI/L (IC 95%, 29-1453).

Le taux moyen de bilirubine totale au diagnostic d'hépatite aiguë était de 20 $\mu\text{mol/L}$ (IC 95%, 3,2-120).

Aucun patient n'a présenté d'insuffisance hépatocellulaire.

Tous ces résultats étaient comparables entre les différents groupes (Tableau 3).

La sévérité biochimique, évaluée selon le score CTCAE (v5.0) retrouvait une hépatite aiguë de grade 1 chez 4 patients (13%), de grade 2 chez 8 patients (29%), de grade 3 chez 11 patients (39%) et de grade 4 chez 5 patients (18%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes (Tableau 4), mais nous avons observé une tendance à une augmentation de la fréquence d'hépatite de grade 3-4 chez les patients sous combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 (83%) par rapport aux patients sous monothérapie anti-PD1 (61%) et aux patients sous autre immunothérapie (33%) ($p=0.095$) (Tableau 4).

Le R-facteur moyen était de 12,3 (IC 95%, 0,44-62,8) soit en faveur d'un profil hépatitique (versus cholestatique) sans différence statistiquement significative entre les groupes ($p=0,186$).

L'information sur la présence d'auto-anticorps de type anti-nucléaire (FAN) et anti-muscle lisse était disponible pour 27 patients. Seize patients, soit 59% présentaient des anticorps anti-nucléaires positifs $> 1/80$ et 2 patients (soit 7%) présentaient des anticorps anti-muscle lisse $> 1/80$. L'information sur le type d'anticorps anti-muscle lisse n'était pas disponible. Ces résultats étaient également comparables entre les groupes (Tableau 3).

Aucun des patients ne présentait de sérologie virale B ou C positive.

Un patient présentait une PCR CMV positive à 2,4 log et un patient présentait une PCR EBV positive à 3,6 log sans signification clinique et sans argument histologique pour une hépatite virale.

C. Caractéristiques histologiques brutes

Les 28 patients biopsiés ont eu un diagnostic histologique d'hépatite aiguë secondaire à l'immunothérapie ; un patient présentait également une atteinte tumorale hépatique.

Aucun patient n'avait débuté de corticothérapie au moment de la biopsie.

Les données histologiques des 28 patients et selon le groupe de traitement sont disponibles dans le Tableau 5.

Six patients soit 21% présentaient des granulomes et nous avons observé une tendance à une augmentation des hépatites granulomateuses chez les patients sous combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 (50%) par rapport aux patients sous monothérapie anti-PD1 (23%) ou sous autre immunothérapie (0%) ($p = 0,075$).

Il n'y avait pas de différence en termes d'infiltrat plasmocytaire ou polynucléaire éosinophile dans les trois groupes.

Une fibrose était présente chez 7 patients, soit 25% de la population. Elle était non ou discrètement extensive.

La nécrose hépatocytaire était présente chez 25 patients (soit 89%) et était décrite comme minime ou intense. Elle était minime chez 13 patients (soit 46%) et intense chez 12 patients (soit 43%). Là encore il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, mais on observe une tendance à plus de nécrose sévère dans le groupe combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 versus monothérapie anti-PD1 (67% vs 23%).

Ont également été décrit la présence de stéatose, d'endothélite, de cholangite, d'une ductopénie, d'une dilatation sinusoidale, le type d'atteinte portale ou lobulaire (Tableau 5).

En suivant la classification des hépatites décrite dans « II. Patients et méthode, c. Evaluation histologique », 8 patients présentaient un profil toxique dans la population générale, soit (29%),

4 dans le groupe monothérapie anti-PD1, 1 dans le groupe combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 et 3 dans le groupe autre immunothérapie.

Six patients présentaient un profil granulomateux, soit (21%), 3 dans le groupe monothérapie anti-PD1 et 3 dans le groupe combothérapie anti-PD1 anti-CTLA4.

Un patient présentait un profil auto-immun et appartenait au groupe combothérapie anti-PD1 avec un anti-CTLA4. Un patient présentait une hépatite mixte (profil auto-immun et toxique) et appartenait au groupe monothérapie anti-PD1. Douze patients, soit 43% n'avaient pas de profil histologique précis selon cette classification (Tableau 4). Il n'y avait pas de différence significative des profils histologiques retrouvés en fonction du traitement (Tableau 4) (même si, comme décrit plus haut, il y avait une tendance à une augmentation des hépatites granulomateuses dans le groupe combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4).

Le profil histologique est décrit pour chaque patient dans le tableau 6.

Les figures 3.a, 3b, 3c, 3d représentent des exemples de lame en histologie.

D. Caractéristiques selon le profil histologique

1. Profil histologique toxique

Dans le groupe d'hépatite aiguë de profil toxique pur, sur le plan de la sévérité biochimique, il y avait majoritairement des patients présentant une hépatite aiguë de grade 3 selon la classification CTCAE, à savoir 6 patients soit 75%, 1 patient présentait une hépatite de grade 2 et 1 patient présentait une hépatite aiguë de grade 4. Aucun patient n'a présenté d'hépatite aiguë de grade 1.

Sur le plan de la sévérité histologique, 63% des patients présentaient une nécrose intense, sans différence significative dans les 3 groupes ($p=0.141$).

Tous les patients ont répondu aux corticoïdes et la médiane de réponse aux corticoïdes était de 79 jours (IC 95%, 30-180) (Tableau 7).

2. Profil histologique auto-immun

Dans le groupe auto-immun pur, soit pour rappel un patient, il présentait une hépatite aiguë de grade 4, une nécrose intense à l'histologie, une réponse aux corticoïdes au bout de 60 jours.

A noter, dans le groupe mixte (toxique et auto-immun), soit pour rappel un patient, il présentait une hépatite aiguë de grade 4, une nécrose intense à l'histologie, une réponse aux corticoïdes au bout de 120 jours.

3. Profil histologique granulomateux

Dans le groupe granulomateux, un tiers des patients présentaient une hépatite aiguë de grade 2, un tiers de grade 3, un tiers de grade 4 et aucun patient n'a présenté d'hépatite aiguë de grade 1.

Soixante-sept pourcents des patients présentaient une nécrose minime.

Cinq patients sur les 6 ont répondu aux corticoïdes, dans un délai moyen de 92 jours (IC 95%, 30-150). Le patient n'ayant pas répondu à la corticothérapie, présentait une nécrose sévère et des lésions de cholangite marquées en histologie. Il était sous combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 et a bénéficié d'un changement d'immunothérapie pour une monothérapie anti-PD1 (avec un autre anti-PD1), permettant la résolution de l'hépatite aiguë.

4. Evolution du bilan hépatique selon le profil histologique toxique, auto-immun ou granulomateux

Selon ces profils histologiques, l'amélioration du bilan hépatique était différente et notamment selon l'introduction ou non d'une corticothérapie.

Dans la figure 4a représentant l'évolution des ALAT et des PAL dans le groupe granulomateux, l'évolution est favorable sur la diminution des ALAT avec ou sans corticoïdes mais le delta d'amélioration est plus important dans le groupe avec corticoïdes.

Dans la figure 4b qui regroupe le groupe toxique et auto immun, soit les non granulomateux, les données biochimiques sont insuffisantes sur l'évolution des ALAT mais la tendance des courbes de J0 à J7 des groupes avec et sans corticoïdes semble être la même.

A noter, qu'une patiente du groupe toxique pur a présenté une localisation mésentérique de sa maladie néoplasique avec compression des voies biliaires et angiocholite, concomitante de

l'apparition de l'hépatite aiguë sous immunothérapie, expliquant en partie l'aggravation du bilan hépatique et a été retirée de l'analyse.

Nous n'avons pas observé de différence significative du délai de normalisation du bilan hépatique en fonction de ces profils histologiques ($p=0,362$).

5. Profils histologiques hors classification toxique, auto-immun ou granulomateux

Douze patients ne présentaient pas un profil histologique selon la classification sus-décrite. Chez ces patients, 42 % présentaient une hépatite aiguë de grade 2, 33% de grade 1, 25% de grade 3 et aucun n'a présenté d'hépatite aiguë de grade 4. La nécrose était majoritairement minime (50%). La réponse aux corticoïdes s'observait avec une moyenne de 126 jours (IC 95%, 30-365).

6. Profil histologique cholangitique

Treize patients soit 46% présentaient une cholangite dont un patient avec ductopénie.

Chez ces patients, 9 ont bénéficié d'une corticothérapie avec un délai moyen de normalisation du bilan hépatique de 120 jours (IC 95%, 30-350).

Chez les 4 patients n'ayant pas bénéficié d'une corticothérapie, le délai moyen de normalisation du bilan hépatique était de 110 jours (IC 95%, 60-180)

Chez les 15 patients ne présentant pas de cholangite, 8 ont bénéficié d'une corticothérapie et le délai de normalisation était de 54 jours.

Un patient du groupe monothérapie anti-PD1 ne correspondant pas à un profil histologique spécifique de la classification auto-immun, toxique ou granulomateux, mais avec des lésions de cholangite marquée a présenté une aggravation de l'hépatite aiguë, malgré une corticothérapie réalisée jusqu'à 2 mg/kg/jour. Il avait bénéficié également d'une antibiothérapie par Tazocilline, pouvant participer à l'hépatotoxicité. Les données disponibles pour ce patient ne permettent pas de connaître l'évolution de l'hépatite aiguë au-delà de 15 jours.

7. Profil histologique avec stéato-hépatite

Notons que chez les patients présentant une stéato-hépatite (6 patients), un tiers présentait une hépatite aiguë de grade 4, un tiers de grade 3 et un tiers de grade 2. La nécrose était minime dans la majorité des cas. L'immunothérapie avait été arrêtée chez 5 de ces patients, réduite chez un patient. Quatre patients ont bénéficié d'une corticothérapie de 1 mg/kg/jour en moyenne. Deux patients ont été rechallengé par une autre molécule. En moyenne ces patients répondaient aux corticoïdes en 52 jours (IC 95%, 30-90).

E. Evaluation de la concordance de la sévérité biochimique et histologique

Dans la Figure 5a, on peut observer que chez les patients présentant une nécrose minime, la majorité avait une sévérité biochimique évaluée de grade 2 (46%), puis de grade 3 (31%), puis de grade 4 (15%) et de grade 1 (8%).

Dans la Figure 5b, on observe que chez les patients présentant une nécrose dite intense, 58% présentaient une hépatite aiguë de grade 3 au niveau biologique, 25% de grade 4 et 17% de grade 2. Aucun n'a présenté d'hépatite aiguë de grade 1.

Trois patients ne présentaient pas de nécrose histologique. 2 de ces patients présentaient une sévérité biochimique de grade 2 et 1 patient de grade 1.

En analyse univariée, on a retrouvé une corrélation entre le taux d'ALAT ou d'ASAT et la nécrose, et également en analyse multivariée avec comme facteurs correctifs l'âge au diagnostic, le sexe, la présence en histologie de polynucléaires éosinophiles, de plasmocytes, la présence d'autres médicaments hépatotoxiques, la consommation d'alcool, l'antécédent de chimiothérapie, la ligne de traitement, le traitement par anti-PD1 ou une autre immunothérapie (Tableau 8).

En revanche, on n'a pas retrouvé de corrélation entre le taux de phosphatases alcalines et la nécrose sévère.

Enfin, il est retrouvé une corrélation en analyse univariée entre le taux de bilirubine totale et l'antécédent de chimiothérapie et le degré de fibrose, mais cette corrélation ne se confirmait pas en analyse multivariée.

F. Résultats sur la prise en charge de l'hépatite aiguë

Dans cette étude, la prise en charge était statistiquement comparable entre les groupes (Tableau 9).

1. Arrêt, poursuite ou rechallenge de l'immunothérapie

Quinze pourcents des patients ont poursuivi leur immunothérapie (4 patients) et ceci ne différait pas selon le type de traitement, un patient a suspendu provisoirement son traitement (rechallenge avec la même molécule) et l'immunothérapie causale a été arrêtée de manière définitive chez 79% des patients (22 patients).

Chez les 4 patients de l'étude ayant poursuivi leur immunothérapie, deux d'entre eux ont bénéficié de corticoïdes (un grade 1 et un grade 3).

Les deux autres n'ayant pas bénéficié de corticoïdes présentaient une hépatite aiguë de grade 2 et 3, une nécrose minimale à l'histologie et ont normalisé leur bilan hépatique en 50 et 365 jours.

Le patient ayant suspendu provisoirement son traitement présentait une hépatite aiguë de grade 4 et a bénéficié d'une corticothérapie à la dose de 2 mg/kg/jour.

Parmi les 22 patients ayant arrêté définitivement la molécule responsable de l'hépatite aiguë, 11 ont été rechallengés par une autre molécule et 8 patients n'ont pas repris d'immunothérapie et sont passés dans le cadre d'une surveillance simple devant une maladie néoplasique stable.

Nous avons observé une tendance à plus rechallenger dans le groupe sous autre immunothérapie (75%) par rapport aux patients sous combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 (40%) ou sous monothérapie anti-PD1 (38%) ($p=0,082$).

Il n'est pas renseigné, dans cette étude le taux de rechute de l'hépatite après un rechallenge.

2. Corticothérapie

Soixante et un pourcents des patients ont bénéficié d'une corticothérapie (soit 17 patients). Nous avons observé une tendance à la mise sous corticoïdes dans le groupe combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 (100%) par rapport au groupe sous monothérapie anti-PD1 (54%) et au groupe sous autre immunothérapie (44%) ($p=0.084$).

Quatre-vingt-huit pourcents (soit 15 patients) ont répondu à la corticothérapie. Comme vu plus haut, un patient n'a pas répondu à la corticothérapie du fait d'un profil granulomateux avec diagnostic in fine de sarcoïdose, et un autre patient avec un profil histologique cholangitique avec des lésions marquées.

Chez ces patients, 5 patients présentaient une hépatite de grade 4 (29%), 6 patients une hépatite de grade 3 (35%), 2 patients de grade 2 (12%) et 4 patients de grade 1 (24%).

Quatre-vingt-huit pourcents de ces patients avaient arrêté l'immunothérapie (Tableau 10).

La corticothérapie était prescrite avec une posologie moyenne de 1 mg/kg/jour (IC 95%, 0,5-2).

Aucun patient n'était déjà sous corticoïdes pour un autre motif avant l'apparition de l'hépatite aiguë.

Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave aux corticoïdes et aucun patient n'a nécessité de recourir à un immunosuppresseur de 2^e ligne.

En moyenne, le délai de réponse aux corticoïdes (c'est-à-dire au moins un retour au grade 1 de la classification CTCAE) était de 85 jours (IC 95%, 30-350).

Chez les 11 patients n'ayant pas reçu de corticoïdes (39%), 6 patients présentaient une hépatite aiguë de grade 2 et 5 patients de grade 3. Huit de ces patients présentaient en histologie une nécrose minimale et 2 une nécrose sévère. L'immunothérapie causale a été arrêtée chez 8 d'entre eux et ce de manière définitive. Trois patients ont bénéficié d'un rechallenging avec une autre molécule d'immunothérapie. Un des patients a poursuivi la même immunothérapie mais avec

une réduction de dose. Le délai de régression jusqu'à un grade 1 chez ces patients était en moyenne de 127 jours (Tableau 7). Il y avait une tendance à une amélioration plus rapide chez les patients sous corticoïdes (85 jours, IC 95% 30-350) par rapport aux patients sans corticoïdes (127 jours, IC 95% 45-365) ($p=0.091$).

Il y avait une tendance à plus rechallenger les patients sous corticoïdes versus sans corticoïdes (47 % vs 27%, $p= 0,731$) (Tableau 10).

Il n'est pas renseigné si la réintroduction de l'immunothérapie se faisait sous couverture de la corticothérapie ou à distance de celle-ci.

Il n'est pas non plus renseigné la durée de la corticothérapie pour les patients.

L'introduction d'une corticothérapie est corrélée avec la présence de nécrose qu'elle soit minime ou sévère. En revanche la posologie n'est pas corrélée à la nécrose minime ou sévère.

La nécrose sévère est corrélée avec la progression à 3 mois mais pas à 1 mois, à 6 mois, à 1 an ni au décès alors que la nécrose minime n'est pas corrélée à la progression ou au décès.

Le fait d'arrêter l'immunothérapie n'est pas corrélée avec la progression néoplasique.

L'introduction d'une corticothérapie n'est pas non plus corrélée la progression de la maladie oncologique.

G. Données sur le devenir

Les données sur le devenir des patients dans cette étude rétrospective sont peu nombreuses.

On peut tout de même décrire que la progression néoplasique à un et trois mois de l'hépatite aiguë est significative chez 4 patients (sur 14 patients), à six mois et un an chez 1 patient.

Chez les 4 patients présentant une progression à 1 et 3 mois, l'immunothérapie avait été arrêtée, 2 patients avaient bénéficié d'une corticothérapie et 3 ont été rechallengé pour une autre immunothérapie dans un second temps. A 1 an en revanche, ces patients étaient stabilisés sur le plan oncologique.

Le patient ayant progressé à un an avait bénéficié d'un arrêt définitif de l'immunothérapie sans rechallenge et avait bénéficié d'une corticothérapie.

Sept patients sont décédés au moment de l'étude (information sur 22 patients).

IV. Discussion

Cette étude décrit les données cliniques, biologiques, histopathologiques et de prise en charge de ces 28 patients ayant présenté une hépatite aiguë sous immunothérapie. Il s'agit de la plus grande série française de biopsies hépatiques d'hépatites aiguës sous immunothérapie.

Nous n'avons pas identifié de facteur de risque immunologique prédisposant à l'hépatite aux ICI, ce qui est cohérent avec le fait qu'aucun biomarqueurs n'a encore été identifié pour prédire l'apparition d'évènements indésirables immuno-médié chez les patients sous immunothérapie.

Le taux d'hépatite grave (grade 3-4) dans cette étude est de 57%, contrairement à l'étude de De Martin (8) où ce taux est de l'ordre de 3,5%. Ceci s'explique par le fait que cette étude se concentre sur les patients biopsiés et donc ceux déjà les plus sévère.

Aucun patient n'a présenté d'insuffisance hépatocellulaire, ce qui rejoint les données de la littérature où l'on sait que l'hépatite est rarement fulminante.

Ici, on montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative selon le type d'immunothérapie pour la sévérité biochimique de l'hépatite aiguë, pour la sévérité histologique (degré de nécrose), pour le profil histologique (auto-immun, toxique ou granulomateux), ni même pour la prise en charge thérapeutique.

Nous notons tout de même une tendance à une augmentation de la fréquence d'hépatite sévère, de grade 3-4 chez les patients sous combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 (83%) par rapport aux patients sous monothérapie anti-PD1 (61%), ce qui corrobore les résultats de Brahmer et al (40) ainsi qu'une sévérité histologique plus importante sous combothérapie versus monothérapie (67% de nécrose sévère versus 23%).

Par ailleurs, il y a une tendance à plus de profil granulomateux dans le groupe combothérapie anti-PD1 anti-CTA4 versus la monothérapie anti-PD1 (50% vs 23%), comme le décrit Everett et al avec 2 cas, sans être certain que les granulomes soient spécifiques de la combinaison de l'anti-CTLA4 avec l'anti-PD1 (62).

Dans notre cohorte, le profil histologique n'entraîne pas de différence significative en termes de sévérité de l'hépatite. La réponse à la corticothérapie est significativement similaire entre les groupes histologiques comme l'avait décrit Cohen et al (54). On notera tout de même qu'un patient du groupe granulomateux n'a pas répondu à la corticothérapie haute dose (2 mg/kg)

avec un diagnostic in fine de sarcoïdose sous immunothérapie avec atteinte cutanée, ganglionnaire, hépatique et choroïdienne.

Ici, dans le groupe granulomateux, même s'il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative de délai d'amélioration du bilan hépatique avec ou sans corticoïdes, on a observé une amélioration plus rapide dans le groupe avec corticoïdes.

En analysant nos données, on s'est posé la question du choix de la classification histologique en profil auto-immun, granulomateux et toxique. Cette classification se base sur l'hypothèse que le profil auto-immun (présence de plasmocyte) serait plus sensible à un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur que les deux autres profils (granulomateux et toxique) et donc d'identifier les patients qui bénéficierait mieux de la corticothérapie. Dans cette étude, on montre qu'en fait le profil histologique selon cette classification n'influe pas de manière significative la réponse aux corticoïdes.

Il existe d'autres classifications histologiques notamment hépatitique versus cholestatique, ou encore dans l'étude de Cohen et al (54) une classification comme suit : hépatique, cholangitique, mixte hépatique et cholangitique (à la fois une lésion lobulaire significative ainsi qu'une inflammation portale avec une lésion des voies biliaires et/ou une réaction canalaire plus que minimale), stéatosique ou comme modifications légères non spécifiques.

Mais celles-ci répondaient moins à une question clinique d'aide à la prise en charge thérapeutique (corticoïdes ou non).

Dans notre étude, les patients qui présentaient un profil cholangitique en histologie et qui bénéficiaient d'une corticothérapie avaient un délai de normalisation deux fois plus important que les patients sous corticothérapie ne présentant pas de lésion de cholangite (120 vs 54 jours). Notamment un des patients présentant un profil cholangitique avec des lésions de cholangite très marquées et peu de nécrose hépatocytaire n'a pas répondu aux corticoïdes haute dose. Le délai de normalisation chez les patients cholangitiques avec ou sans corticoïdes est quasiment le même (120 et 110 jours). Ici donc les patients avec un profil cholangitique n'ont pas de bénéfice à la corticothérapie car semblent peu corticosensibles. Ces résultats appuient ceux de Doherty et al qui affirme que les patients présentant un profil cholangitique sont moins corticosensibles (58), mais contredisent ceux de Cohen et al (54) .

Par ailleurs, la sévérité histologique dans cette étude était évaluée selon l'intensité de la nécrose hépatocytaire, comme dans l'étude de Cohen et al (54) avec une lésion lobulaire évaluée comme légère si elle consistait en des foyers occasionnels ou peu nombreux de lésions lobulaires tachetées ou de nécrose unicellulaire, comme modérée s'il y avait une augmentation du nombre ou de la taille des foyers nécro-inflammatoires, et comme marquée s'il y avait une nécrose confluyente ou une nécrose zonale.

Dans notre étude, cette sévérité était intense dans 43% des cas et celle-ci, nous l'avons vu ne dépendait ni du type d'immunothérapie (même si tendance à être plus importante avec une combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4), ni du type histologique et n'influçait pas la prise en charge de l'hépatite aiguë (corticothérapie, arrêt de l'immunothérapie...).

Il existe, dans notre cohorte, une certaine concordance entre la sévérité histologique et la sévérité biochimique. En effet les patients ne présentant pas de nécrose histologique présentaient des hépatites aiguë de grade 1 et 2 biologiquement. La nécrose minime correspondait à une hépatite aiguë majoritairement de grade 2 et 3. Lorsque la nécrose était sévère, elle correspondait à une hépatite aiguë majoritairement de grade 3 et 4.

Ces résultats contredisent ceux de Cohen et al (54) qui avance que le degré de lésion lobulaire n'est pas corrélé avec le niveau d'anomalie des ALAT.

En revanche, le degré de nécrose n'est pas corrélé à la corticosensibilité, ce qui concorde avec les résultats de Cohen et al (54).

On peut donc dire qu'ici la biopsie ne modifie pas l'évaluation de la sévérité de l'hépatite aiguë et qu'elle ne doit pas être réalisée dans ce seul but, mais plutôt pour exclure d'autre cause d'hépatite en cas de suspicion clinique.

On voit aussi que le type histologique n'influe pas significativement la corticosensibilité, sauf pour le profil cholangitique.

On peut se poser la question si on peut donc sursoir à l'analyse histologique dans un premier temps dans la prise en charge d'une hépatite aiguë sous immunothérapie, quand l'imputabilité de l'immunothérapie est évidente et qu'il n'y a pas de doute sur un diagnostic différentiel. La biopsie hépatique pourrait en effet être réservée aux patients qui ne présentent aucun bénéfice à l'arrêt du traitement ou à la corticothérapie. Cette dernière attitude doit être évaluée en fonction de la sévérité de l'hépatite mais aussi de l'histoire oncologique du patient.

Il serait de toute évidence intéressant de réaliser d'autres études plus larges, évaluant les données pronostiques de l'intérêt de la biopsie à un stade précoce dans la prise en charge.

En termes de prise en charge, la majorité des patients bénéficient d'une corticothérapie (61%). Même si les résultats ne sont pas significatifs, on remarque que les patients mis sous corticoïdes présentent plus d'hépatite aiguë biochimiquement sévère (64% de grade 3-4, versus 45% dans le groupe sans corticoïdes) et histologiquement sévère (59% versus 18%), ce qui appuie le fait que les praticiens suivent les recommandations de l'ASCO.

Il y a également une tendance à la mise sous corticoïdes dans le groupe combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 (100%) par rapport au groupe sous monothérapie anti-PD1 (54%) et au groupe sous autre immunothérapie (44%). En revanche le profil histologique ne semble pas influencer la décision de l'introduction d'une corticothérapie, qui en général dans notre centre est introduit après la biopsie mais avant que le rapport histologique de la biopsie hépatique ne soit disponible.

Dans cette étude il n'est pas établi de façon claire que la corticothérapie est un indispensable à l'évolution favorable de l'hépatite aiguë et que le simple arrêt de l'immunothérapie semble suffisant. En effet la résolution de l'hépatite aiguë est obtenue en 85 jours chez les patients sous corticoïdes versus 127 jours chez les patients sans corticoïdes (39% des patients n'ont pas bénéficié de corticoïdes), mais sans différence significative. Ce constat rejoint celui de De Martin qui avance que 38% des patients ayant une hépatite aiguë sous ICI de grade 3 ou 4 peuvent présenter une résolution de l'hépatite sans corticoïdes (8).

En termes de données pronostiques, l'apparition de l'hépatite aiguë, l'arrêt de l'immunothérapie et la mise sous corticoïdes n'ont pas d'impact pronostique sur la maladie néoplasique, comme le montrent les analyses de corrélation. Ces résultats vont dans le sens de l'étude de Schadendorf et al (10).

Nous n'avons pas pu, dans notre cohorte, analyser le taux de récurrence d'hépatite aiguë après un rechallenge et ceci peut faire l'objet d'une étude plus approfondie.

La force de notre étude est que nous avons collecté des données histologiques, biochimiques, de prise en charge et de suivi des patients qui ont été biopsiés dans notre centre pour une hépatite

liée à immunothérapie. Il s'agit, à notre connaissance, de la plus grande série de patients ayant eu une biopsie pour une hépatite secondaire à l'immunothérapie.

Cependant, cette étude présente des limites. Tout d'abord, celle-ci est rétrospective avec les conséquences de ce type d'étude, notamment le biais de sélection et les données manquantes. En outre, il s'agit d'une étude monocentrique. Le petit nombre de patient peut expliquer le manque de puissance et donc parfois le manque de significativité statistique des résultats. Cette étude peut donc ouvrir la voie à des études avec un plus grand échantillon, multicentrique, prospective, afin de préciser les données pronostiques.

V. Conclusion

Cette étude rétrospective décrit que l'hépatite aiguë sous immunothérapie est une pathologie de bon pronostic, dont l'étude histologique précise le diagnostic et peut orienter la prise en charge, notamment devant un profil cholangitique. Cependant, la biopsie hépatique ne doit pas faire retarder la prise en charge thérapeutique, c'est-à-dire l'introduction d'une corticothérapie ou non et surtout la suspension, voire l'arrêt définitif de l'immunothérapie. Il n'est pas démontré que la corticothérapie est un indispensable à la bonne évolution de l'hépatite aiguë mais que peut-être la seule suspension de l'immunothérapie suffit. Dans notre cohorte, la survenue de l'hépatite aiguë ne modifie pas le pronostic de la maladie néoplasique et ne doit pas faire retarder la prise en charge spécifique de celle-ci.

VI. Bibliographie

1. Wolchok JD. PD-1 Blockers. *Cell*. août 2015;162(5):937.
2. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn M-J, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 1 oct 2019;37(28):2518-27.
3. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non–Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol*. 1 oct 2019;5(10):1411.
4. Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 8 nov 2018;k4226.
5. Spain L. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016;10.
6. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep*. avr 2020;22(4):39.
7. Reynolds K, Thomas M, Dougan M. Diagnosis and Management of Hepatitis in Patients on Checkpoint Blockade. *The Oncologist*. sept 2018;23(9):991-7.
8. De Martin E, Michot J-M, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. juin 2018;68(6):1181-90.
9. on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, 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*. déc 2017;5(1):95.
10. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, 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*. 1 déc 2017;35(34):3807-14.
11. Biour M, Ben Salem C, Chazouillères O, Grangé J-D, Serfati L, Poupon R. Hépatotoxicité des médicaments 14e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroentérologie Clin Biol*. août 2004;28(8-9):720-59.
12. Björnsson ES. Epidemiology, Predisposing Factors, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. févr 2020;24(1):1-10.
13. Larrey D. Hépatotoxicité des médicaments anti-infectieux. *Mise Au Point*. :4.
14. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:12.
15. Louvet A, Wandji LCN, Lemaître E, Lafforgue C, Artru F, Quesnel B, et al. Acute liver injury with therapeutic doses of acetaminophen: a prospective study. :27.
16. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. :6.
17. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. févr 2014;59(2):661-70.

18. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology*. août 2005;129(2):512-21.
19. Lee W, Hynan L, Rossaro L, Fontana R, Stravitz R, Larson A, et al. INTRAVENOUS N-ACETYLCYSTEINE IMPROVES TRANSPLANT- FREE SURVIVAL IN EARLY STAGE NON-ACETAMINOPHEN ACUTE LIVER FAILURE. 2011;18.
20. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2 avr 2016;10(4):517-36.
21. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. nov 2018;19(11):1480-92.
22. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. mai 2019;393(10183):1819-30.
23. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 14 mai 2020;382(20):1894-905.
24. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 20 janv 2020;38(3):193-202.
25. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primer*. déc 2020;6(1):38.
26. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. févr 2016;54:139-48.
27. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
28. Sandigursky S, Mor A. Immune-Related Adverse Events in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Rheumatol Rep*. oct 2018;20(10):65.
29. Yoest J. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *ImmunoTargets Ther*. oct 2017;Volume 6:73-82.
30. Parakh S, Cebon J, Klein O. Delayed Autoimmune Toxicity Occurring Several Months After Cessation of Anti-PD-1 Therapy. *The Oncologist*. juill 2018;23(7):849-51.
31. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot J-M, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*. sept 2017;82:34-44.
32. Molina GE, Zubiri L, Cohen JV, Durbin SM, Petrillo L, Allen IM, et al. Temporal Trends and Outcomes Among Patients Admitted for IMMUNE-RELATED Adverse Events: A SINGLE-CENTER Retrospective Cohort Study from 2011 to 2018. *The Oncologist*. 31 mars 2021;onco.13740.

33. Hall ET, Singhal S, Dickerson J, Gabster B, Wong H, Aslakson RA, et al. Patient-Reported Outcomes for Cancer Patients Receiving Checkpoint Inhibitors: Opportunities for Palliative Care—A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* juill 2019;58(1):137-156.e1.
34. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations: Immune Therapy in Difficult Populations. *Cancer.* 1 juin 2017;123(11):1904-11.
35. Wang DY, Salem J-E, 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.* 1 déc 2018;4(12):1721.
36. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, Goldman DA, Panageas KS, Hayes SA, et al. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. *J Clin Oncol.* 20 mai 2020;38(15):1655-63.
37. Regev A, Avigan MI, Kiazand A, Vierling JM, Lewis JH, Omokaro SO, et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. *J Autoimmun.* nov 2020;114:102514.
38. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol.* 20 juill 2012;30(21):2691-7.
39. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
40. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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.* 10 juin 2018;36(17):1714-68.
41. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, Nankivell B, Ibrahim R, Bautista C, et al. Resolution of Severe Ipilimumab-Induced Hepatitis After Antithymocyte Globulin Therapy. *J Clin Oncol.* 20 mars 2011;29(9):e237-40.
42. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol.* août 2018;41(8):760-5.
43. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* janv 2018;29(1):250-5.
44. Affolter T, Llewellyn HP, Bartlett DW, Zong Q, Xia S, Torti V, et al. Inhibition of immune checkpoints PD-1, CTLA-4, and IDO1 coordinately induces immune-mediated liver injury in mice. Mukhopadhyay P, éditeur. *PLOS ONE.* 21 mai 2019;14(5):e0217276.
45. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* 1 févr 2016;2(2):234.
46. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* févr 2017;28(2):368-76.
47. Simon M, Elizabeth P, Giampiero C, Jean-Michel M, Cassy W, Janez T, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med.* 2008;12.
48. Valpione S, Pasquali S, Campana LG, Piccin L, Mocellin S, Pigozzo J, et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *J Transl Med.* déc 2018;16(1):94.
49. Griewing LM, Schweizer C, Schubert P, Rutzner S, Eckstein M, Frey B, et al.

- Questionnaire-based detection of immune-related adverse events in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer*. déc 2021;21(1):314.
50. 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 centre: chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clin Radiol*. juill 2017;72(7):521-33.
51. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 24 déc 2015;17(1):14.
52. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study. *Drug Saf*. 2009;14.
53. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. juill 2014;109(7):950-66.
54. Cohen JV, Dougan M, Zubiri L, Reynolds KL, Sullivan RJ, Misdraji J. Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors. *Mod Pathol*. févr 2021;34(2):426-37.
55. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, Jagannathan JP, Tirumani SH, Srivastava A, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs*. août 2013;31(4):1071-7.
56. Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS, Agoston AT, Lauwers GY, Srivastava A, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*. août 2015;39(8):1075-84.
57. 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*. juin 2018;31(6):965-73.
58. Doherty GJ, Duckworth AM, Davies SE, Mells GF, Brais R, Harden SV, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000268.
59. Miller ED, Abu-Sbeih H, Styskel B, Nogueras Gonzalez GM, Blechacz B, Naing A, et al. Clinical Characteristics and Adverse Impact of Hepatotoxicity due to Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. févr 2020;115(2):251-61.
60. Ziemer M, Koukouloti E, Beyer S, Simon JC, Berg T. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol*. mars 2017;66(3):657-9.
61. Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract*. avr 2019;25(3):551-7.
62. Everett J, Srivastava A, Misdraji J. Fibrin Ring Granulomas in Checkpoint Inhibitor-induced Hepatitis. *Am J Surg Pathol*. janv 2017;41(1):134-7.

VII. Tableaux et figures

Tableau 1. Profils histologiques les plus fréquents d'hépatite médicamenteuse (copyright Kurt Fischer (14)).

Profil histologique	Description	Exemples de médicaments
Hépatite aiguë	Inflammation prédominante au niveau lobulaire et lésions qui éclipsent l'inflammation portale. Pas de fibrose.	Fluoroquinolones ; nitrofurantoïne et méthyl dopa (auto-immune aiguë)
Hépatite chronique	Inflammation prédominant au niveau portal avec divers degrés d'inflammation lobulaire. Pas de cholestase. Degrés variables de fibrose portale.	Nitrofurantoïne, méthyl dopa
Cholestase aiguë	Dépôt de bile selon un schéma hépatocellulaire ou canalaire avec une inflammation minime	Oestrogènes, stéroïdes androgènes
Cholestase chronique	Dépôt de bile avec signes de lésion canalaire, telle qu'une prolifération canalaire ou une ductopénie.	Floxuridine
Hépatite cholestatique	Une combinaison des patterns hépatiques et cholestatiques.	Amoxicilline-clavulanate, fluoroquinolones
Inflammation granulomateuse	Granulomes épithélioïdes non nécrosants.	Phénytoïne
Stéatose macro vasculaire	Degrés variables d'accumulation de grosses gouttelettes de graisse avec déplacement périphérique du noyau sans inflammation ou cholestase ou autre lésion	Méthotrexate, tamoxifène
Stéatose microvasculaire	Accumulation diffuse dans l'hépatocytes de petites gouttelettes de graisse avec un placement central du noyau sans inflammation ou cholestase importante ou autre pattern	Acide valproïque, tétracycline
Stéato-hépatite	Stéatose avec ballonnement des hépatocytes, degrés variables d'inflammation et de fibrose.	Amiodarone, tamoxifène, méthotrexate
Nécrose zonale	Nécrose coagulante des hépatocytes dans une des 3 zones du lobule hépatique (la zone 3 est la plus fréquente).	Acétaminophène
Nécrose massive ou submassive	Nécrose multi-acineuse confluyente avec inflammation variable.	Isoniazide, nitrofurantoïne, méthyl dopa
Syndrome d'obstruction sinusoidale/maladie veino-occlusive	Dilatation et congestion sinusoidales, occlusions des veinules centrales, fibrose périsinusoidale.	Chimiothérapie, greffe de moelle osseuse.
Lésion mixte ou inclassable	Une combinaison de 2 autres modèles ou plus	Pas de médicament spécifique
Modifications minimales non spécifiques	Modifications mineures telles qu'une inflammation minimale ou une stéatose qui ne sont pas considérées comme normales ou pour un autre motif.	Pas de médicament spécifique

Tableau 2. Classification CTCAE de la sévérité des hépatites aiguës sous ICI (source : National Cancer Institute).

Grade	1 : bénin	2 : modéré	3 : sévère	4 : pronostic vital engagé
ASAT (xN)	>1-3x	> 3-5x	>5-20x	>20x
ALAT(xN)	>1-3x	> 3-5x	>5-20x	>20x
PAL (xN)	>1-2,5x	>2,5-5x	>5-20x	>20x
GGT (xN)	>1-2,5x	>2,5-5x	>5-20x	>20x
Bilirubine totale (xN)	>1-1,5x	>1,5-3x	>3-10x	>10x

ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : Alanine aminotransférase, GGT : gammaglutamyl-transférase, PAL : phosphatases alcalines, N : normal

Tableau 3. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Population n = 28	Monothérapie anti-PD1 n = 13 (46 %)	Combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4 n = 6 (21 %)	Autres immunothérapies n = 9 (32 %)	p-value
Age, années (IC)	55 (23-80)	58 (28-76)	56 (33-80)	51 (23-76)	0,556
Sexe, hommes, n (%)	10 (36)	4 (31)	3 (50)	3 (33)	0,716
Type de cancer, n(%)	Mélanome 12 (43) Poumon 9 (32) Sein 2 (7) Corticosurrénalome 1 (4) Hémopathies 4 (14)	4 (31) 7 (54) 1 (8) 1 (8) 0 (0)	6 (100) 0 0 0	2 (22) 2 (22) 1 (11) 0	
Antécédent de chimiothérapie, n (%)	8 (29)	6 (46)	0	2 (28)	0,138
Ligne de traitement, n (IC)	1,6 (0-4)	1,5 (1-4)	1,5 (1-2)	1,7 (1-3)	0,826
Nombre de cycle d'immunothérapie, n (IC)	8 (1-60)	4 (1-28)	3 (1-4)	18,6 (1-60)	0,047
Combinaison, n (%)	Total 13 (46)	0 (0)	6 (19)	4 (44)	
Autre IRAES, n (%) *	Total 5 (20) Toxidermie 2 (8) Vascularite musculaire 1 (4) Colite (non sévère) 1 (4) Toxidermie + Néphrite 1 (4)	3/12 (25) 1 (8) 1 (8) 0 1 (8)	1/5 (20) 1/5 (20) 0 0 0 (0)	1/8(13) 0 0 1 (13) 0 (0)	0,799
ASAT, UI/ml (IC)	330 (35-1440)	465 (35-1440)	343 (137-775)	143 (70-257)	0,258
ALAT, UI/ml (IC)	461 (61-2327)	595 (70-2327)	569 (123-1101)	210 (61-551)	0,062
PAL, UI/ml (IC)	217 (31-764)	218 (73-470)	120 (31-182)	357 (74-764)	0,206
GGT, UI/ml (IC)	357 (29-1453)	313 (29-1303)	145 (31-541)	658 (52-1453)	0,283
Bilirubine totale, umol/L (IC)	20 (3,2-120)	13,7 (3,2-65)	12,6 (7,6-25)	38 (5-120)	0,127
TP, % (IC)	86 (56-118)	86 (56-118)	88 (80-102)	86 (76-95)	0,978
Plaquettes G/L (IC)	220 (66-385)	244 (151-315)	230 (143-247)	176 (66-385)	0,549
Auto-anticorps, n (%) [£]	FAN > 1/80 16 (59) ASMA > 1/80 2 (7)	9 (69) 1 (8)	4 (66) 0	3 (38) 1 (13)	0,34 0,686
Autre type d'immunothérapie, n (%)	ITK 3 (11) Anti MAPK 2 (7) Anti ALK 2 (7) Anti MEK 1 (4) Anti HER 2 1 (4)				

* disponible pour 25 patient ; [£] disponible pour 27 patients

ASMA : anticorps anti muscle lisses ; FAN : anticorps anti nucléaires ; ITK : anti-tyrosine kinase ; MAPK : mitogen activated proteins kinase ; ALK : AL kinase du lymphome anaplasique ; MEK : mitogen-activated extracellular kinase ; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 ; ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : Alanine aminotransférase, GGT : gammaglutamyl-transférase, PAL : phosphatases alcalines ; TP : taux de prothrombine

Tableau 4. Résultats sur le type d'hépatite (sévérité, profil biochimique, histologique).

Caractéristiques	Population n = 28	Monothérapie anti-PD1 n = 13 (46 %)	Combinaison anti- PD1 + anti-CTLA4 n = 6 (21 %)	Autres immunothérapies n = 9 (32 %)	p-value
Délai d'apparition de l'hépatite, moyenne du n de cycle (IC)	8 (1-60)	4 (1-28)	3 (1-4)	18,6 (1-60)	0,047
Degré de sévérité, score CTCAE des ALAT, n (%)	Grade 1 4 (13) Grade 2 8 (29) Grade 3 11 (39) Grade 4 5 (18)	2 (15) 3 (23) 5 (38) 3 (23)	0 1 (17) 3 (50) 2 (33)	2 (22) 4 (44) 3 (33) 0	0,095
Insuffisance hépatocellulaire n (%)	0	0	0	0	
R-facteur, moyenne (IC)	12,3 (0,44-62,8)	8,9 (1,1-33,2)	21,7 (4,8-62,8)	9,8 (0,44-25,9)	0,186
Profil histologique, n (%)	Toxique 8 (29) Auto-immun 1 (3,5) Granulomateux 6 (21) Mixte (toxique + auto-immun) 1 (39) Aucun 12 (43)	4 (30) 0 3 (23) 1 (8) 5 (38)	1 (17) 1 (17) 3 (50) 0 1 (17)	3 (33) 0 0 0 6 (66)	0,246

Insuffisance hépatocellulaire définie par TP < 50%

Tableau 5. Caractéristiques histologiques brutes.

Caractéristiques histologiques n (%)	Population n = 28	Monothérapie anti- PD1 n = 13 (46 %)	Combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4 n = 6 (21 %)	Autres immunothérapies n = 9 (32 %)	p-value
Granulome	6 (21)	3 (23)	3 (50)	0 (0)	0,075
Plasma cells	2 (7)	1 (8)	1 (17)	0 (0)	0,481
Eosinophiles	12 (43)	6 (46)	3 (50)	3 (33)	0,78
Stéatose	6 (21)	4 (31)	1 (17)	1 (11)	0,528
Fibrose	7 (25)	2 (15)	3 (50)	2 (22)	0,275
Endothéliose	8 (29)	3 (23)	3 (50)	2 (22)	0,453
Cholangite	13 (46)	5 (38)	4 (67)	4 (44)	0,526
Ductopénie	1 (4)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0,16
Dilatation sinusoidale	3 (11)	1 (8)	1 (17)	1 (11)	0,846
Nécrose	oui minime intense	11 (85) 8 (62) 3 (23)	5 (83) 1 (17) 4 (67)	9 (100) 4 (44) 5 (56)	0,463 0,199 0,141
Atteinte portale	27 (96)	12 (92)	6 (100)	9 (100)	0,562
Atteinte lobulaire	27 (96)	12 (92)	6 (100)	9 (100)	0,562
Atteinte tumorale	1 (4)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0,16

Tableau 6. Caractéristiques par patient.

Patte	Sexe	Age	Type de cancer	Auto-anticorps	ASMA	Immunothérapie	Délai d'apparition de l'hépatite In de	Grade de l'hépatite	R-Ratio	Granulome	Plasmocytes	Eosinophiles	Cholangite	Intensité de la nécrose	Profil histologique	Réponse aux corticoïdes (CS)	Délai de réponse (I)	Rechallenge, mono ou combothérapie	
Combothérapie anti-PD1 + anti-CTLA4:																			
1	H	48	Mélanome	oui	non	Ipilimumab + Nivolumab	3	4	27,8	oui	non	oui	oui	minime	granulomateux	oui	90	non, arrêt	
2	H	33	Mélanome	non	non	Ipilimumab + Nivolumab	4	3	15,3	non	non	oui	oui	Sévère	toxique	oui	30	même monothérapie	
3	H	49	Mélanome	oui	non	Ipilimumab + Nivolumab	3	4	62,8	non	oui	non	non	sevère	auto-immun	oui	60	même monothérapie	
4	F	80	Mélanome	oui	non	Ipilimumab + Nivolumab	1	2	13,6	oui	non	oui	oui	aucune	granulomateux	oui	90	non, arrêt	
5	F	62	Mélanome	non	non	Ipilimumab + Nivolumab	4	3	5,9	non	non	non	non	sevère	aucun	oui	60	non, arrêt	
6	F	62	Mélanome	oui	non	Ipilimumab + Nivolumab	3	3	4,8	oui	non	non	oui	sevère	granulomateux	non	150	même monothérapie	
Monothérapie anti-PD1:																			
7	H	28	Mélanome	non	non	Nivolumab	3	4	33,2	oui	non	non	non	minime	granulomateux	oui	30	monothérapie (Ipilimumab)	
8	F	65	Poumon	non	non	Pembrolizumab	1	3	21,3	non	non	oui	non	sevère	toxique	oui	>30	non, arrêt	
9	F	52	Poumon	oui	non	Pembrolizumab	1	2	4,7	oui	non	non	non	minime	granulomateux	Pas de CS	>30	non, arrêt	
10	F	55	Poumon	oui	non	Pembrolizumab + Durvalumab	2	4	5,8	non	oui	oui	oui	sevère	mixte toxique + auto-immun	oui	>120	non, arrêt	
11	F	65	Mélanome	oui	non	Nivolumab	28	2	2,3	non	non	non	non	aucune	SOS	Pas de CS	180	même monothérapie	
12	F	60	Poumon	non	non	Pembrolizumab	4	2	5,5	non	non	non	non	minime	aucun	Pas de CS	45	non, arrêt	
13	F	66	Mélanome	non	non	Nivolumab	3	3	NR	oui	non	oui	non	minime	granulomateux	Pas de CS	150	non, arrêt	
14	F	55	Sein+Ovaire	oui	non	Nivolumab	1	3	9,1	non	non	oui	oui	minime	toxique	Pas de CS	<90	NR	
15	F	47	Poumon	oui	oui	Pembrolizumab	1	3	9,8	non	non	non	non	minime	aucun	Pas de CS	50	poursuite	
16	F	73	Poumon	oui	non	Pembrolizumab	1	4	1,8	non	non	non	oui	minime	cholangitique	oui	NR	non, arrêt	
17	H	58	Mélanome	oui	non	Nivolumab	7	1	1,1	non	non	non	oui	aucune	cholangitique	oui	350	non, arrêt	
18	H	76	Poumon	oui	non	Pembrolizumab	1	3	3,7	non	non	oui	oui	minime	toxique	oui	60	non, arrêt	
19	H	55	Corticosurrénaïome	oui	non	Pembrolizumab	1	4	8,7	non	Non	oui	non	sevère	toxique	oui	40	oui, autre monothérapie	
Autres immunothérapies:																			
20	F	51	LAL B	oui	non	Ponatinib + Blinatumomab	4	2	0,43	non	non	non	non	minime	aucun	Pas de CS	>355	poursuite, réduction de dose	
21	F	50	Mastocytose digestive	non	non	Inatinib	30	3	8,2	non	non	oui	oui	sevère	toxique	Pas de CS	180	non, arrêt	
22	F	74	LMC	non	non	Inatinib	60	3	21,6	non	non	oui	non	sevère	toxique	oui	120	oui, autre monothérapie	
23	F	34	Poumon	oui	non	Alectinib	1	3	NR	non	non	non	non	sevère	aucun	oui	>60	oui, autre monothérapie	
24	F	76	Poumon	oui	oui	Alectinib	30	3	NR	non	non	non	non	sevère	aucun	Pas de CS	60	oui, autre monothérapie	
25	H	44	Mélanome	non	non	Dabrafenib	1	3	NR	non	non	oui	oui	minime	toxique	oui	NR	oui, autre monothérapie	
26	H	53	LAL B	non	non	Rituximab	NR	4	1,7	non	non	non	oui	minime	cholangitique	Pas de CS	60	oui, autre monothérapie	
27	F	55	Sein	NR	NR	Trastuzumab	NR	2	0,9	non	non	non	oui	minime	cholangitique	Pas de CS	NR	non, arrêt	
28	H	23	Mélanome	non	non	Dabrafenib + Trametinib	25,9	4	4	non	non	non	non	sevère	aucun	oui	30	oui, autre monothérapie	

ASMA : anticorps anti muscle lisse ; CS : corticostéroïdes

Tableau 7. Données de sévérité et de délai de réponse aux corticoïdes selon le profil histologique.

Caractéristiques	Toxique n = 8	Auto-immun n = 1	Granulomateux n = 6	Mixte n = 1	Aucun n = 12	p-value
Gravité biochimique (score CTCAE), n (%)	Grade 1	0	0	0	0	0,304
	Grade 2	1 (13)	0	2 (33)	0	
	Grade 3	6 (75)	0	2 (33)	0	
	Grade 4	1 (13)	1(100)	2 (33)	1 (100)	
Gravité histologique (nécrose), n (%)	minime	3 (38)	0	4 (67)	0	0,717
	intense	5 (63)	1 (100)	1 (17)	1 (100)	0,842
Réponse aux corticoïdes, n (%)	8 (100)	1 (100)	5 (83)	1 (100)	12 (100)	0,214
Délai de réponse aux corticoïdes, moyenne en jour (IC)	79 (30-180)	60	92 (30-150)	120	126 (30-365)	0,362

Tableau 8. Analyses multivariées.

Coefficients a			
Model		t	Sig.
1	(Constant)	-1,343	0,206
	Âge au diagnostic	1,711	0,115
	Sexe, homme, 1	1,812	0,097
	Médicament hépatotoxique	-1,423	0,183
	Alcool	0,703	0,497
	Chimiothérapie conventionnelle	-0,738	0,476
	Ligne de traitement	1,184	0,262
	Eosinophiles	1,811	0,098
	Plasmocytes	1,902	0,084
	Monothérapie anti-PD1	0,789	0,447
	Autre immunothérapie	-0,035	0,973
	Nécrose	2,625	0,024

a. variable dépendante: grade de sévérité des ASAT à J0

Coefficients a			
Model		t	Sig.
1	(Constant)	0,376	0,714
	Âge au diagnostic	0,982	0,347
	Sexe, homme, 1	1,222	0,247
	Médicament hépatotoxique	-1,736	0,11
	Alcool	-0,941	0,367
	Chimiothérapie conventionnelle	-1,153	0,273
	Ligne de traitement	0,937	0,369
	Eosinophiles	1,268	0,231
	Plasmocytes	0,842	0,418
	Monothérapie anti-PD1	-0,071	0,944
	Autre immunothérapie	-1,376	0,196
	Nécrose	2,49	0,03

a. variable dépendante: grade de sévérité des ALAT à J0

Tableau 9. Caractéristiques de prise en charge de l'hépatite aiguë.

Caractéristiques		Population n = 28	Monothérapie anti- PD1 n = 13 (46 %)	Combothérapie anti-PD1 + anti-CTLA4 n = 6 (21 %)	Autres immunothérapies n = 9 (32 %)	p-value
Arrêt de l'immunothérapie, n (%)	Non	4/27 (15)	2/12 (17)	1 (17)	1 (11)	0,936
	Oui	1/25 (4)	0	1/5 (20)	0	
	Provisoire	22/25 (79)	9/10 (90)	4/5 (80)	8 (89)	
	Permanent					
Corticothérapie, n (%)		17 (61)	7 (54)	6 (100)	4 (44)	0,084
Posologie moyenne des corticoïdes, mg/kg/j (IC)		1 (0,5-2)	1,1 (0,5-2)	1,2 (0,75-2)	0,9 (0,5-1)	0,819
Réponse aux corticoïdes, n (%)		15 (88)	6 (86)	5 (83)	4 (100)	0,16
Immunosuppresseur, n (%)		0	0	0	0	
Délai de réponse (retour grade CTCAE ≤ 1), moyenne des jours (IC)		85 (30-350)	103 (30-350)	72 (30-150)	125 (30-365)	0,692
Rechallenge de l'immunothérapie, n (%)	Même immunothérapie	1/23 (4)	0	1/5 (20)	0	0,081
	Autre immunothérapie	11/18 (61)	3/8 (38)	1/5 (20)	6/8 (75)	
	Non	8/18 (44)	5/8 (63)	3/5 (20)	0	

Tableau 10. Caractéristiques des patients et de prise en charge selon la mise sous corticothérapie ou non.

Caractéristiques		Corticothérapie n = 17	Sans corticothérapie n = 11	p-value
Profils de patient:				
Type d'immunothérapie, n (%)	Monothérapie anti-PD1	7 (41)	6 (55)	0,578
	Combothérapie anti-PD1 anti-CTLA4	6 (35)	0	0,122
	Autre immunothérapie	4 (24)	5 (45)	0,353
Sévérité biochimique (score CTCAE), n (%)	Grade 1	4 (24)	0	0,507
	Grade 2	2 (12)	6 (55)	
	Grade 3	6 (35)	5 (45)	
	Grade 4	5 (29)	0	
Sévérité histologique (nécrose), n (%)	Pas de nécrose	2 (12)	1 (9)	0,926
	Minime	5 (29)	8 (73)	0,059
	Intense	10 (59)	2 (18)	0,458
Profil histologique n, (%)	Toxique	6 (35)	2 (18)	0,458
	Auto-immun	1 (6)	0	0,817
	Granulomateux	4 (24)	2 (18)	0,817
	Mixte	1 (6)	0	0,817
Caractéristiques de prise en charge:				
Arrêt de l'immunothérapie, n (%)		15 (88)	8 (73)	0,749
Rechallenge, n (%)		8 (47)	3 (27)	0,731
Amélioration biochimique (retour grade ≤ 1), moyenne en jour (IC)		85 (30-350)	127 (45-365)	0,091

Figure 1a : mécanisme d'action des anticorps anti PD1 ou anti PDL1 (source : InCa.

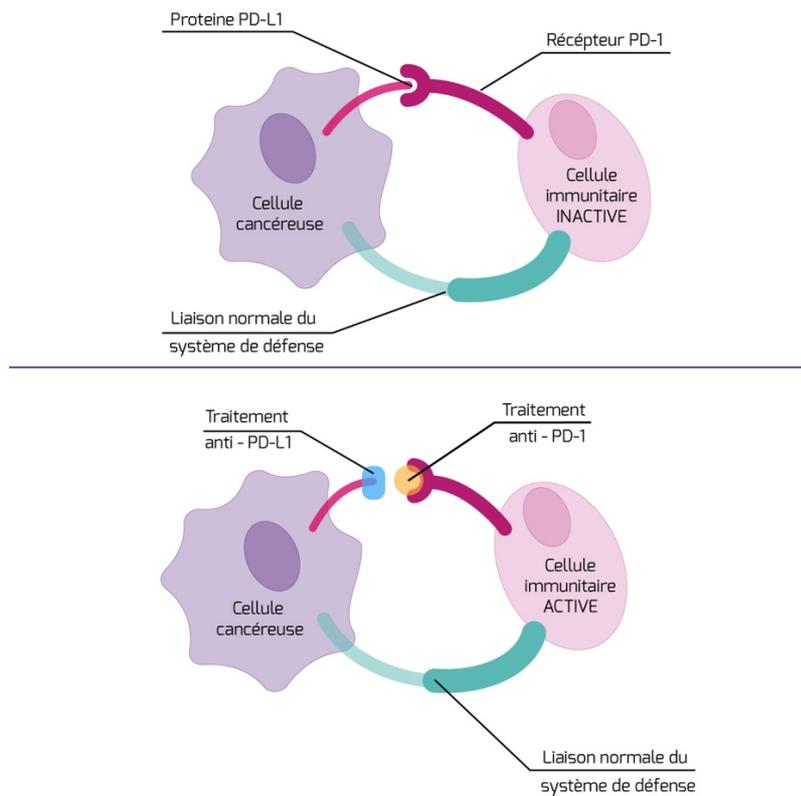


Figure 1b : mécanisme d'action des anticorps anti PD1, anti PDL1 ou anti CTLA4 (source : InCa).

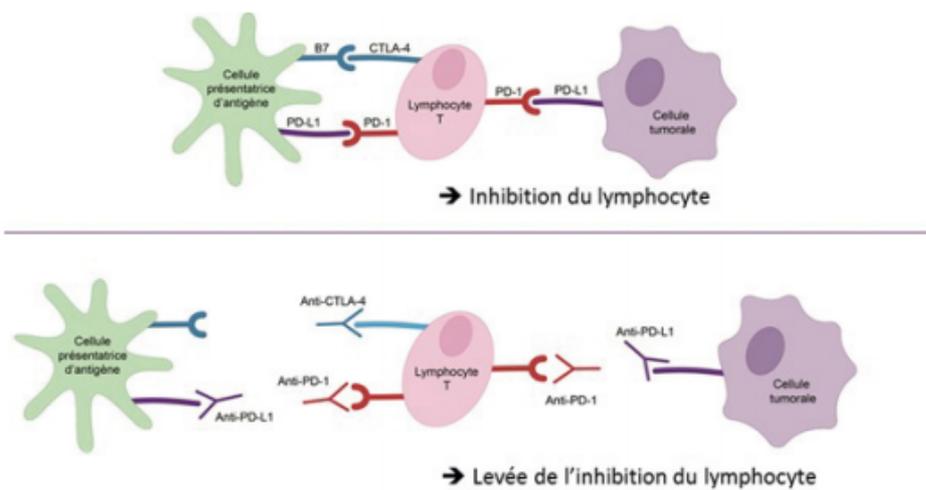
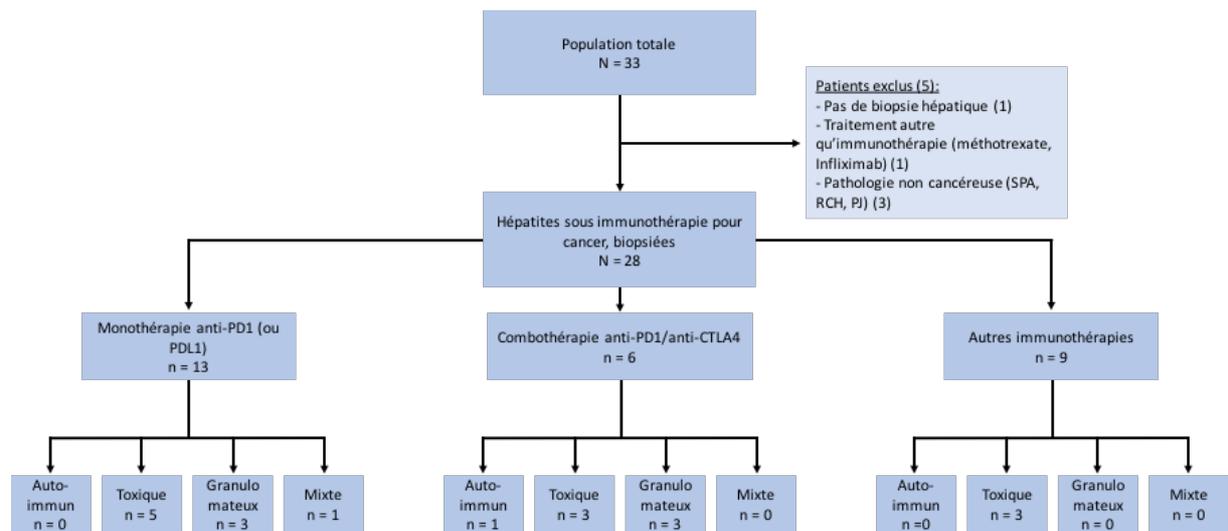


Figure 2. Flow chart.



(SPA : spondylarthrite ankylosante ; RCH : rectocolite hémorragique ; PJ : polyarthrite juvénile)

Figure 3a. Micro-granulome épithélioïde intra-lobulaire (flèche)

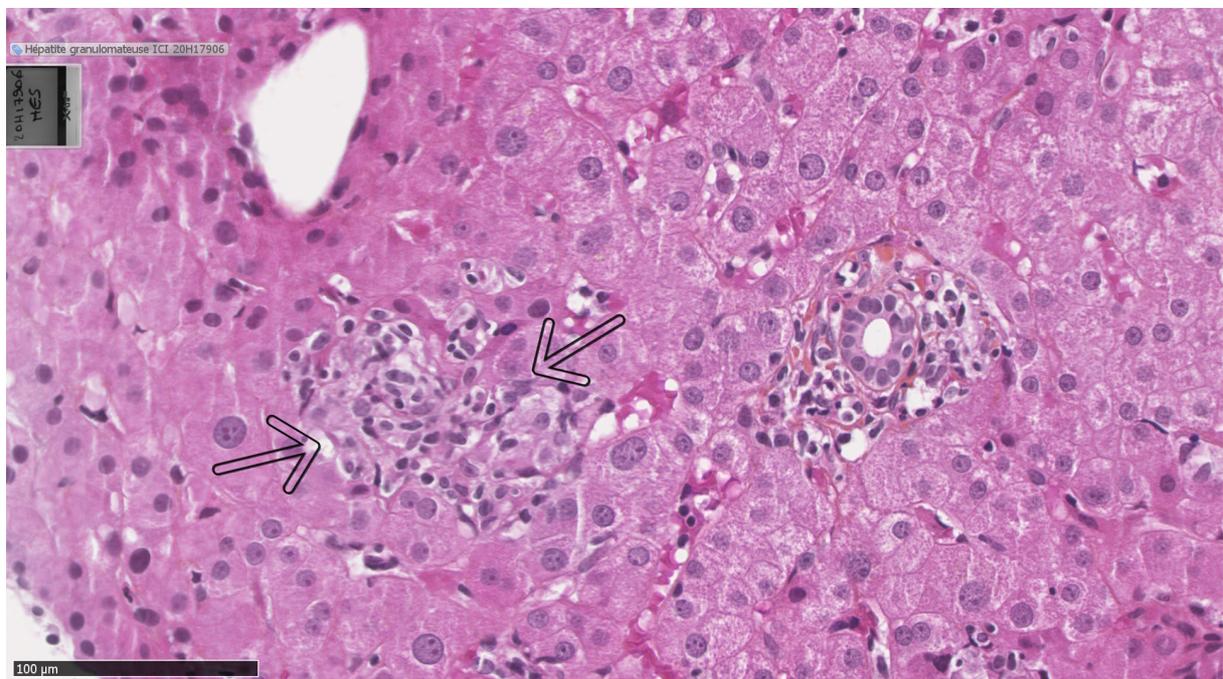


Figure 3b. Espace porte montrant un micro-granulome épithélioïde juxta-biliaire (flèche)

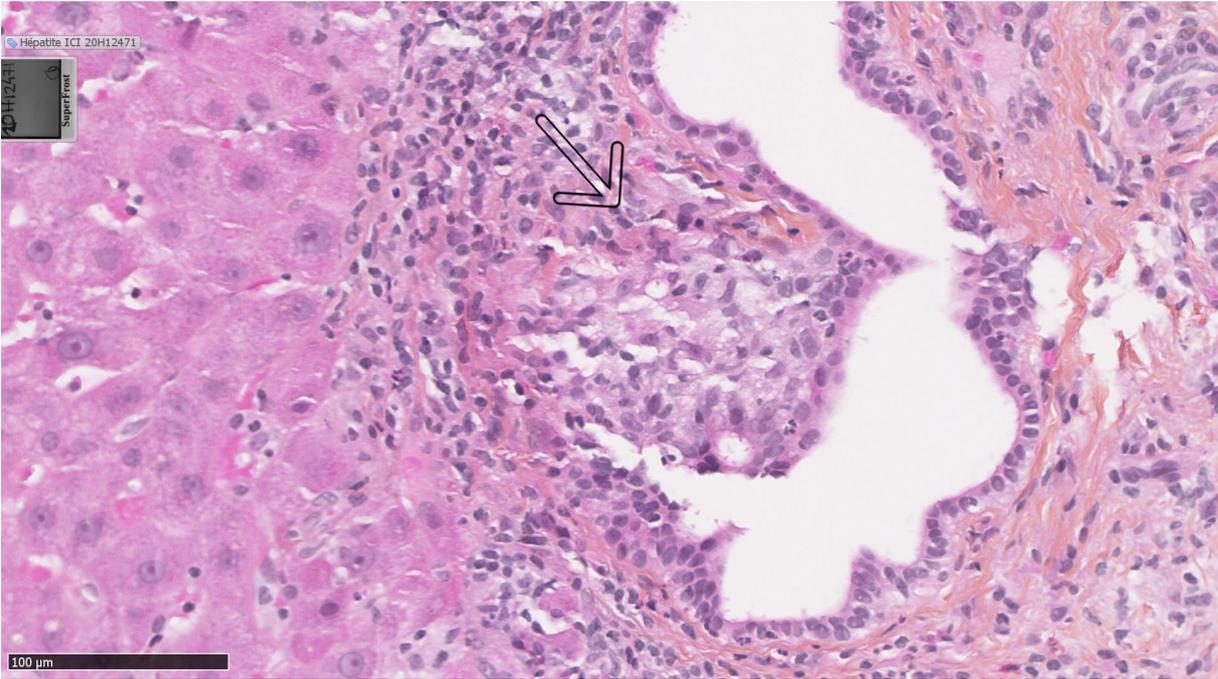


Figure 3c. Micro-granulome épithélioïde centro-lobulaire.

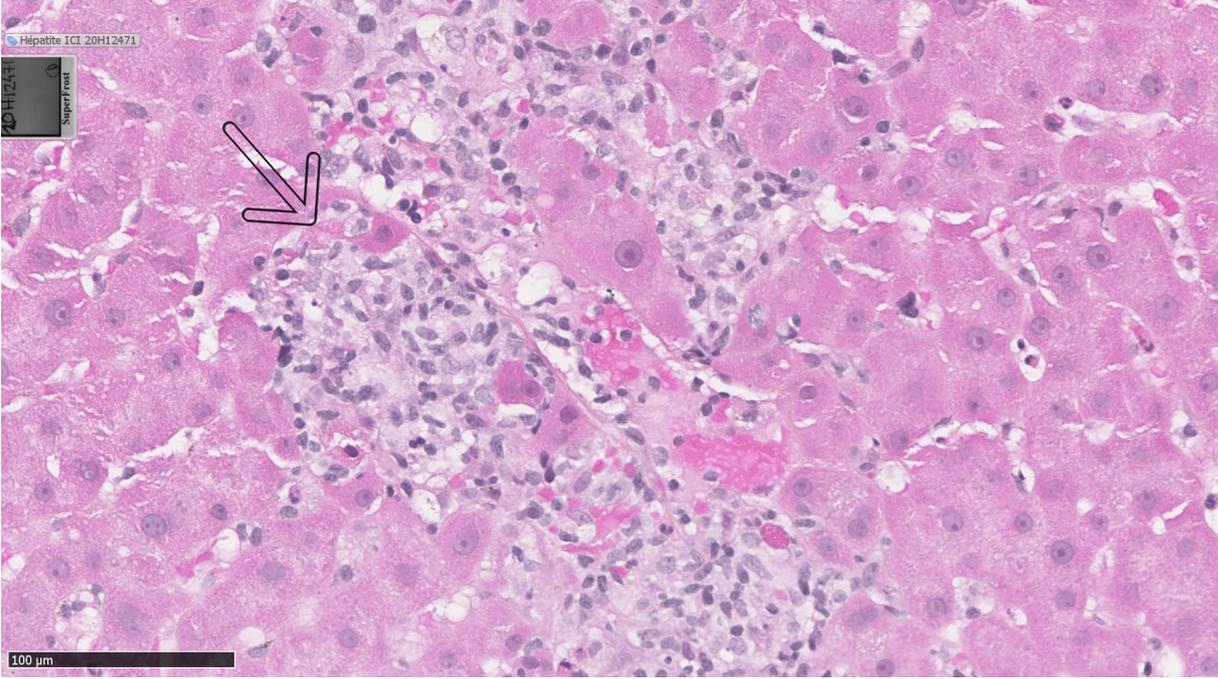


Figure 3d. Espace porte renfermant un infiltrat inflammatoire polymorphe avec quelques polynucléaires éosinophiles à l'origine de nécroses hépatocellulaires péri-portales (flèches)

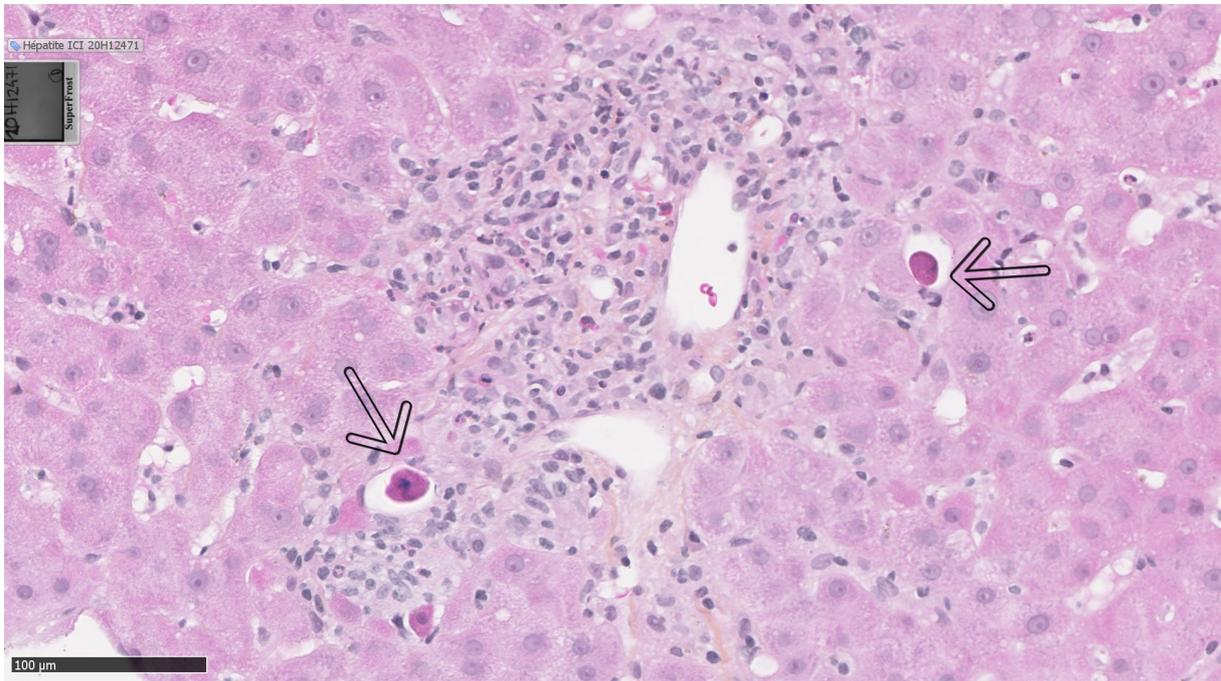


Figure 4a. Evolution du bilan hépatique dans le groupe granulomateux, avec ou sans corticoïdes.

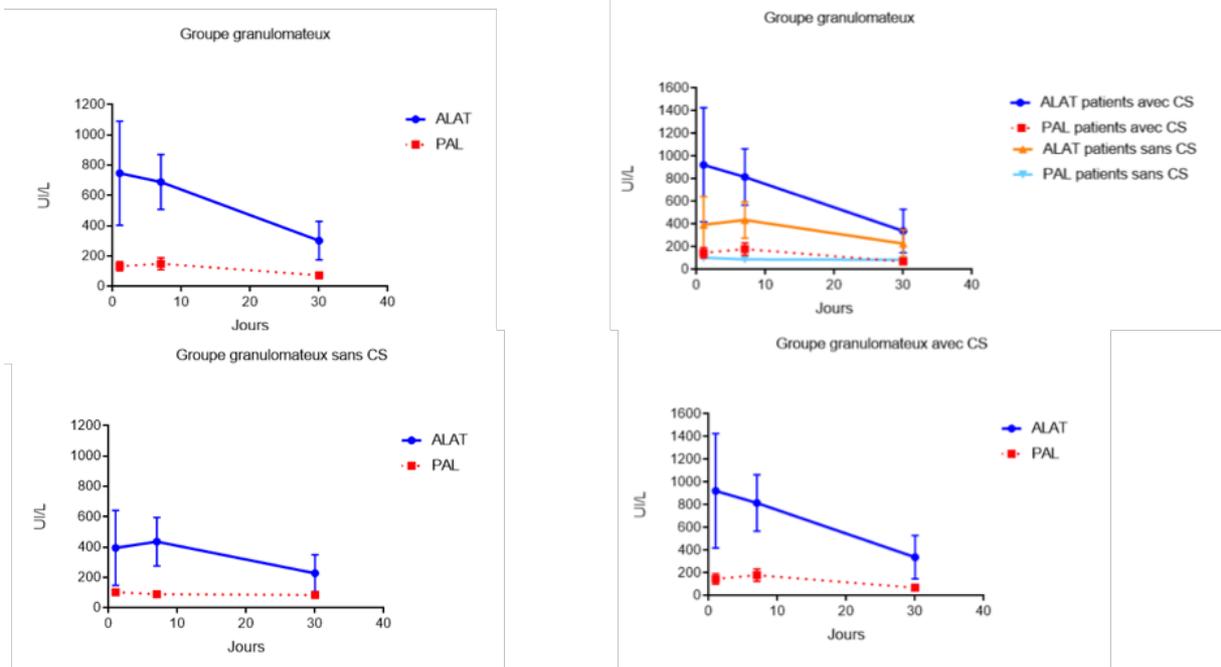


Figure 4b. Evolution du bilan hépatique dans le groupe non granulomateux (toxique et auto-immun), avec ou sans corticoïdes.

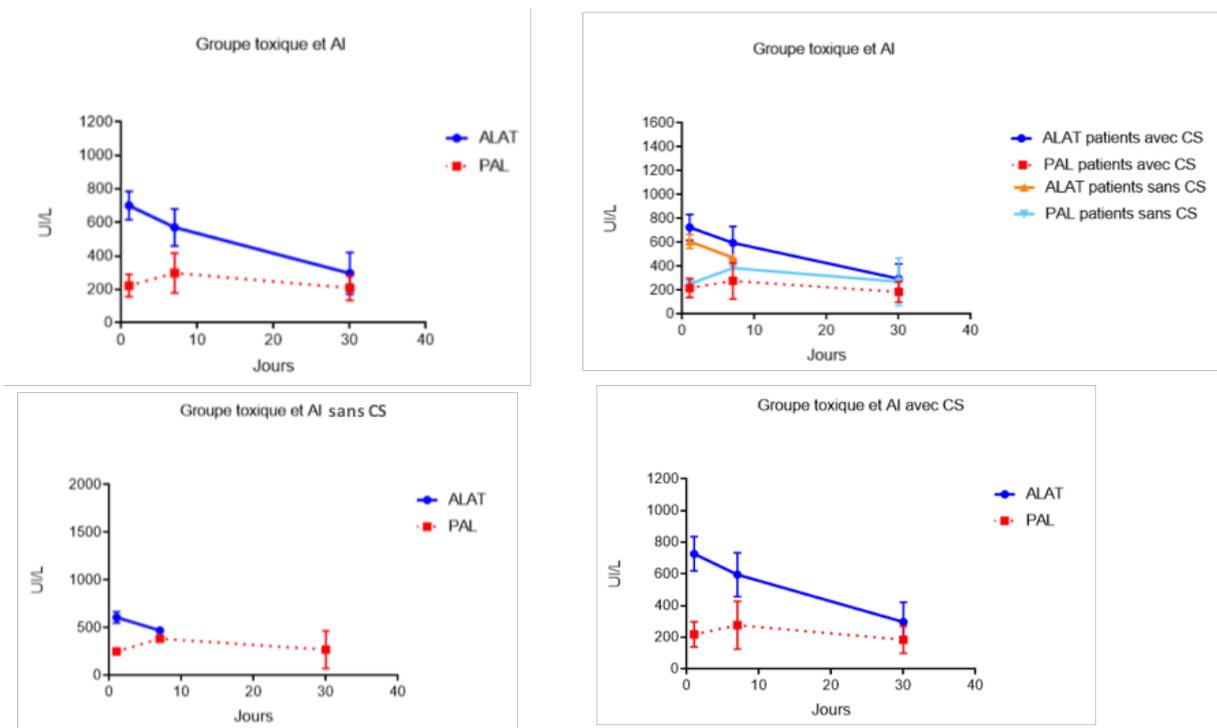


Figure 5a. corrélation biochimie et histologie : grades biochimiques selon le score CTCAE chez les patients avec nécrose minime.

Figure 5b. corrélation biochimie et histologie : grades biochimiques selon le score CTCAE chez les patients avec nécrose intense.

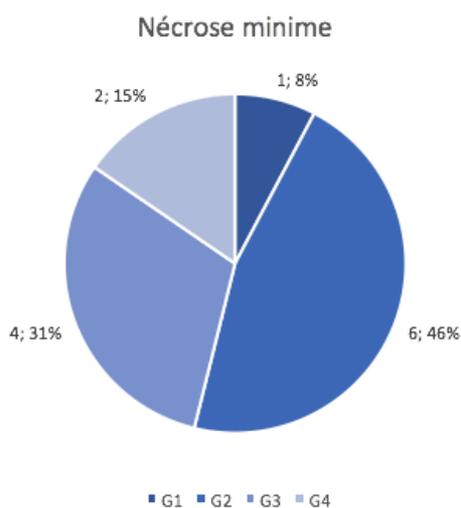


Figure 5a

G1 : grade 1, G2 : grade 2, G3 : grade 3, G4 : grade 4

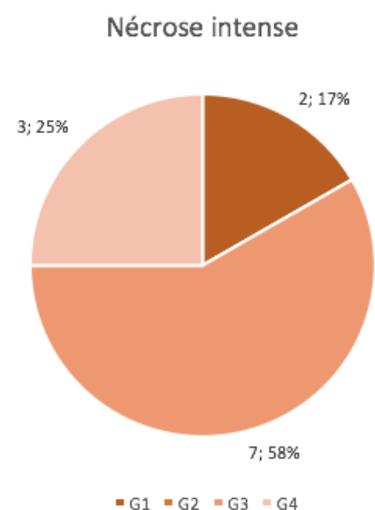


Figure 5b

Titre en anglais : Histological characteristics and management of hepatitis under immunotherapy: retrospective descriptive study

Abstract (english) :

Immune checkpoint inhibitors have promising efficacy in oncology which may be limited by their side effects, including acute hepatitis which can be severe. Its precise diagnosis raises questions about the value of a liver biopsy. Its management will concern the discontinuation or not of immunotherapy, corticosteroid therapy and the rechallenge of immunotherapy. This retrospective and single-center study describes the clinical, biochemical, histological, management and prognostic data of 28 patients who presented with hepatitis under immunotherapy and who were biopsied, between June 2015 and January 2021. In this study, the type of immunotherapy does not influence the severity or the histological profile of the hepatitis, but patients receiving anti-PD1 and anti-CTLA4 combination therapy have a tendency to more severe hepatitis with a granulomatous profile. The response to corticosteroids is statistically similar according to the histological profile except for the cholangitic profile which seems to have a poorer response. It cannot be said that corticosteroid therapy is essential for the resolution of hepatitis (85 days in patients on corticosteroid therapy versus 127 days, $p = 0.09$). Acute hepatitis or stopping immunotherapy has no prognostic impact on neoplastic disease. In conclusion, hepatitis under immunotherapy has a good prognosis. The histological study can guide management, especially in the face of a cholangitic profile, but should not delay it. Perhaps suspending immunotherapy alone without corticosteroid therapy is sufficient. The prognosis of neoplastic disease does not appear to be affected by the onset of hepatitis.

Keywords (english) : hepatitis, immunotherapy, anti-PD1 antibody, anti CTLA4 antibody, Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, immune-related adverse events, liver biopsy, histology, corticosteroid therapy

Titre en français : Caractéristiques histologiques et prise en charge des hépatites sous immunothérapie : étude descriptive rétrospective.

Résumé (français) :

Les inhibiteurs aux points de contrôle immunitaire ont une efficacité prometteuse en oncologique qui peut être limitée par leurs effets secondaires, dont l'hépatite aiguë qui peut être grave. Son diagnostic précis questionne sur l'intérêt de la biopsie hépatique. Sa prise en charge concernera l'arrêt ou non de l'immunothérapie, la corticothérapie et le rechallenge de l'immunothérapie. Cette étude rétrospective et monocentrique décrit les données cliniques, biochimiques, histologiques, de prise en charge et pronostiques de 28 patients ayant présenté une hépatite sous immunothérapie et ayant été biopsiés, entre Juin 2015 et Janvier 2021. Dans cette étude, le type d'immunothérapie n'influe ni la sévérité ni le profil histologique de l'hépatite mais on observe chez les patients sous combothérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 une tendance à plus d'hépatites sévères et de profil granulomateux. La réponse aux corticoïdes est statistiquement similaire selon le profil histologique sauf pour le profil cholangitique qui semble avoir une moins bonne réponse. On ne peut affirmer que la corticothérapie est indispensable à la résolution de l'hépatite (85 jours chez les patients sous corticothérapie versus 127 jours, $p = 0,09$). L'hépatite aiguë ou l'arrêt de l'immunothérapie n'ont pas d'impact pronostic sur la maladie néoplasique. En conclusion, l'hépatite sous immunothérapie est de bon pronostic. L'étude histologique peut orienter la prise en charge, notamment devant un profil cholangitique mais ne doit pas la retarder. Peut-être que la suspension seule de l'immunothérapie sans corticothérapie suffit. Le pronostic de la maladie néoplasique ne semble pas modifié par la survenue de l'hépatite.

Mots clés (français) : hépatite, immunothérapie, anticorps anti-PD1, anticorps anti CTLA4, Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, immune-related adverse events, biopsie hépatique, histologie, corticothérapie

**Université de Paris
UFR de Médecine de Paris Centre
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**