

# à retenir

du n°3 mars 2018

## Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire : le sorafénib n'est plus seul !

*Astrid de Maissin, Jérôme Gournay, Tamara Matysiak-Budnik, Jaafar Bennouna, Mäeva Salimon, Yann Touchefeu*

- Le carcinome hépatocellulaire n'est pas éligible à un traitement curatif dans plus de 70 % des cas.
- Le sorafénib est actuellement le traitement systémique de référence du carcinome hépatocellulaire stade BCLC C et D chez les patients ayant une cirrhose Child A.
- Deux essais de phase III étudiant la radioembolisation hépatique n'ont pas mis en évidence de bénéfice de survie par rapport au sorafénib.
- Une étude de phase III a mis en évidence la non-infériorité du lenvatinib, comparé au sorafénib.
- Le régorafénib a démontré un effet sur la survie globale après progression sous sorafénib.
- Une méta-analyse sur les chimiothérapies à base d'oxaliplatine a mis en évidence un taux de réponse globale de 4 %.
- Le niveau de preuve de l'efficacité de la chimiothérapie du carcinome hépatocellulaire est faible.
- Dans la phase d'expansion d'une étude de phase II, l'utilisation du nivolumab était associée à des taux de réponse objective et de contrôle tumoral de 20 et 64 %.
- Les premières données cliniques sur l'immunothérapie sont prometteuses avec un profil de toxicité satisfaisant, notamment en cas d'hépatite virale chronique. ■

## Actualité sur l'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens

*Lucy Meunier, Dominique Larrey*

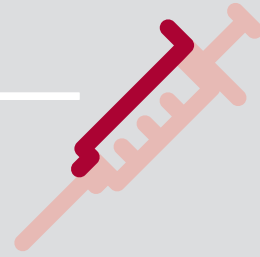
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus utilisés, certains sont disponibles sans prescription médicale.
- Les AINS sont responsables de 10 % des cas d'hépatotoxicité.
- Les AINS sont principalement responsables d'hépatites aiguës cytolytiques.
- Le mécanisme d'hépatotoxicité associé aux AINS est principalement idiosyncrasique à l'exception de l'acide acétylsalicylique qui est dose-dépendant.
- La plupart des hépatites sont asymptomatiques ou de gravité légère à modérée, les hépatites graves ou fulminantes sont rares.

- Il n'existe pas de traitement spécifique en dehors de l'arrêt de l'AINS incriminé.
- En cas d'hépatite, la réintroduction de l'AINS incriminé ou de la même classe doit être proscrite. Une autre classe d'AINS peut être utilisée.
- Le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène sont parmi les AINS les plus hépatotoxiques.
- L'hépatotoxicité de l'acide acétylsalicylique est dose-dépendante.
- Sept AINS (diclofénac, ibuprofène, sulindac, acide acétylsalicylique, naproxène, piroxicam, nimesulide) sont responsables de 99 % des cas d'hépatotoxicité.
- De nouveaux biomarqueurs permettront d'améliorer le diagnostic et la prédiction des hépatites médicamenteuses.
- Des facteurs génétiques sont associés à l'hépatotoxicité des AINS. ■

## Évolution du traitement des métastases hépatiques colorectales : vers une définition de l'épargne parenchymateuse

*Serge Evrard*

- Le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale est un modèle de l'évolution de la chirurgie oncologique ces 50 dernières années.
- Dès les années 1980, la résection d'un nombre limité de métastases hépatiques d'origine colorectale ( $\leq 3$ ) permettait d'améliorer la survie des patients.
- La résection anatomique, très consommatrice de parenchyme sain, va laisser place petit à petit à la résection oncologique fondée sur le principe d'une marge saine.
- La chirurgie d'épargne parenchymateuse se définit à la fois par un sacrifice de foie sain minimal et une moindre agressivité biologique.
- Les règles de restriction liées au nombre de métastases, à leur bilatéralité ou à leur confinement au foie seul ont disparu progressivement avec l'arrivée de la chimiothérapie d'induction permettant de rendre résécables des métastases qui ne l'étaient pas initialement.
- L'embolisation portale sélective permet d'envisager une chirurgie hépatique en deux temps ou extensive en limitant le risque d'insuffisance hépatique postopératoire.
- Le volume hépatique n'est pas forcément un bon reflet de la fonction hépatocytaire.
- Toutes les métastases sont synchrones, mais certaines micrométastases en dormance vont donner lieu ou non à des récurrences hépatiques à distance de la chirurgie colorectale selon le statut immunitaire.



- Toutes hépatectomie, ablation par radiofréquence, obstruction des veines portales ou sus-hépatiques ou complication postopératoire induisent un relargage de cytokines susceptible d'entraîner une progression tumorale.
- Toute prise en charge en un temps doit être privilégiée par rapport à une chirurgie en deux temps.
- Le recours à l'embolisation portale sélective doit être strictement limité aux patients présentant un risque élevé de défaillance hépatique postopératoire.
- L'ablation peropératoire complémentaire permet de réséquer plus de lésions hépatiques dans un souci d'épargne parenchymateuse et est associé à un faible taux de récurrence.
- La biologie permettra bientôt d'affiner les indications chirurgicales. ■

### **Toxicité gastro-intestinale induite par les inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire de type anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1**

*Clélia Coutzac, Caroline Robert, Michael Collins, Émilie Soularue, Alice de Malet, Lysiane Marthey, Patricia Lepage, Nathalie Chaput, Franck Carbonnel*

- Les inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire améliorent la survie globale des patients atteints de plusieurs types de cancer.
- Le revers de la médaille est le développement de toxicités immunologiques, communément appelées *immune-related adverse events*, similaires aux maladies dysimmunitaires.
- L'incidence des entérocolites grades 3-4 est d'environ 15 % pour les anti-CTLA-4, 1 % pour les anti-PD-1/PD-L1 ; elle peut atteindre 55 % lorsque ces molécules sont associées.
- Une flore enrichie en *Faecalibacterium prausnitzii* est associée à la survenue de colites induites par anti-CTLA-4 ainsi qu'à la réponse antitumorale induite par l'anti-CTLA-4 et l'anti-PD-1 dans le mélanome métastatique.
- Aucune donnée existe sur un lien entre microbiote et survenue d'entérocolite à anti-PD-1/PD-L1.
- Avant d'établir le diagnostic de colite induite aux inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire, il convient d'éliminer une infection gastro-intestinale.
- La confirmation diagnostique nécessite la réalisation d'une endoscopie digestive basse avec des biopsies.
- Le traitement des entérocolites induites par les inhibiteurs de *checkpoint* est basé sur la corticothérapie et sur les anti-TNF $\alpha$  en cas de corticorésistance. Le traitement par anti-TNF $\alpha$  est recommandé en cas d'échec du traitement par corticoïdes intraveineux. Une injection unique d'infliximab est le plus souvent suffisante.
- En pratique, la reprise d'un inhibiteur de *checkpoint* immunitaire peut être envisagée chez un malade qui a eu une entérocolite ; elle doit être discutée au cas par cas.
- La prévention des toxicités gastro-intestinales est un enjeu majeur afin de sélectionner les patients qui tireront bénéfice des immunothérapies. ■

### **Lymphome et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : facteurs de risque et impact sur la prise en charge**

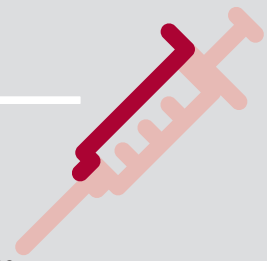
*Mathieu Uzzan, Gilles Boschetti, Gildas Phelip, Marion Chauvenet, Xavier Roblin, Bernard Flourié, Stéphane Nancey*

- Longtemps surévalué, le risque de développement d'un lymphome chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) semble légèrement supérieur à celui de la population générale.
- Indépendamment des traitements pris, les patients ayant une maladie de Crohn ont un risque accru de développer un lymphome par rapport à la population générale, contrairement aux patients ayant une rectocolite hémorragique (RCH).
- Le risque est plus marqué pour les lymphomes non hodgkinien.
- Le sexe masculin et un âge avancé constituent des facteurs de risque bien établis de lymphome au cours d'une MICI.
- L'inflammation locale semble jouer un rôle dans la survenue du lymphome chez les patients ayant une MICI comme en témoigne l'incidence accrue de lymphome primitif intestinal, touchant préférentiellement les zones atteintes par la MICI.
- Le lymphome doit être suspecté cliniquement devant l'apparition d'une altération inhabituelle de l'état général, d'une fièvre et de sueurs nocturnes et d'organomégalies ou une thrombose veineuse, une augmentation des LDH, des anomalies persistantes de la numération formule sanguine non expliquées, un syndrome inflammatoire inhabituel.
- Le risque de lymphome sous thiopurines est augmenté chez les patients atteints de MICI à partir d'une durée de prise d'un an et se normalise à l'arrêt du traitement. L'association à l'Epstein Barr Virus (EBV) est présente dans plus de la moitié des cas.
- Le lymphome post-monucléose infectieuse invite quant à lui à la prudence chez les hommes jeunes n'ayant jamais contracté l'EBV.
- Il n'existe pas d'arguments formels incriminant le méthotrexate dans la survenue de lymphomes.
- Il existe une accumulation d'études et de méta-analyses récentes allant dans le sens de l'absence de sur-risque de lymphoprolifération indépendamment lié à la prise d'anti-TNF $\alpha$ .
- Il n'existe pas d'éléments liant l'ustekinumab et le vedolizumab avec un sur-risque de lymphome.
- Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge d'une MICI dans les suites d'un lymphome et les décisions thérapeutiques doivent être prises en concertation avec les hématologues. ■

### **Traitement chirurgical de la rectocolite hémorragique**

*Antoine Cazelles, David Moszkowicz*

- La stratégie thérapeutique doit être validée par une réunion de concertation médicochirurgicale.



- En cas de colite aiguë grave, la décision opératoire doit être envisagée à toutes les étapes du traitement médical car l'augmentation de la durée d'hospitalisation avant la chirurgie induit une augmentation de la morbidité postopératoire.
- La colectomie totale avec anastomose iléorectale peut être une alternative si, et seulement si, le rectum est conservable chez des sujets âgés avec une mauvaise fonction sphinctérienne et chez des patients avec un doute diagnostique sur une maladie de Crohn.
- Avant la réalisation d'une colectomie totale avec anastomose iléorectale, il faut éliminer une rectite sévère et/ou un microrectum et/ou une dysplasie ou un cancer.
- Chez des patients traités par immunosuppresseurs, on peut discuter la réalisation première d'une colectomie subtotalaire par laparoscopie sans anastomose avant d'envisager une anastomose iléo-anale en deux temps.
- Il est recommandé de proposer une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale chez des malades ayant de la dysplasie de bas grade confirmée par deux examens anatomopathologiques.
- La colectomie subtotalaire avec iléostomie et sigmoïdostomie est la chirurgie à privilégier chez des patients à haut risque de complications postopératoires.
- Les données récentes montrent que l'anastomose iléo-anale réalisée par voie coelioscopique n'est plus liée à un sur-risque d'infertilité et doit être proposée en première intention.
- La mauvaise fonction sphinctérienne qui s'apprécie uniquement par le toucher rectal correspond à des sujets âgés et constitue une contre-indication de l'anastomose iléo-anale.
- Après une anastomose iléo-anale, le risque de perte du réservoir à terme est de 5 à 10 %.
- En cas d'anastomose iléo-anale mécanique faite pour RCH avec dysplasie ou cancer, le risque de dysplasie sur la muqueuse résiduelle sus-anale est estimé entre 4 % et 11 ans.
- Après une colectomie totale avec anastomose iléorectale, la compliance escomptée à la surveillance régulière du rectum entre en jeu dans le choix thérapeutique.
- Il est préférable de réaliser cette chirurgie dans un centre expert. ■