

Les complications hépatiques

Défaillance hépatique chez le patient cancéreux

- infiltration néoplasique
- infections
- traitements
- maladie veino-occlusive
- maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)
- éventuelles affections associées comme une cirrhose hépatique

Définition de la défaillance hépatique selon Benhamou

	FACTEUR V	ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE	INTERVALLE ICTERE-ENCEPHALOPATHIE
modérée	50 - 75 %	-	
sévère	< 50 %	-	
fulminante	< 50 %	+	0 - 15 jours
subfulminante	< 50 %	+	15 - 90 jours

Complications potentielles

- encéphalopathie et œdème cérébral
- hypertension portale (ascite)
- CIVD, troubles coagulation
- infections bactériennes et fongiques
- insuffisance rénale
- insuffisance respiratoire
- hypotension artérielle et état hyperdynamique
- désordres métaboliques

Principes généraux de la réanimation

1. recherche de l'étiologie
2. arrêt de tout toxique
3. détection précoce et traitement des complications
4. maintien du milieu intérieur (homéostasie)
5. discussion de la transplantation hépatique

Infiltrations malignes

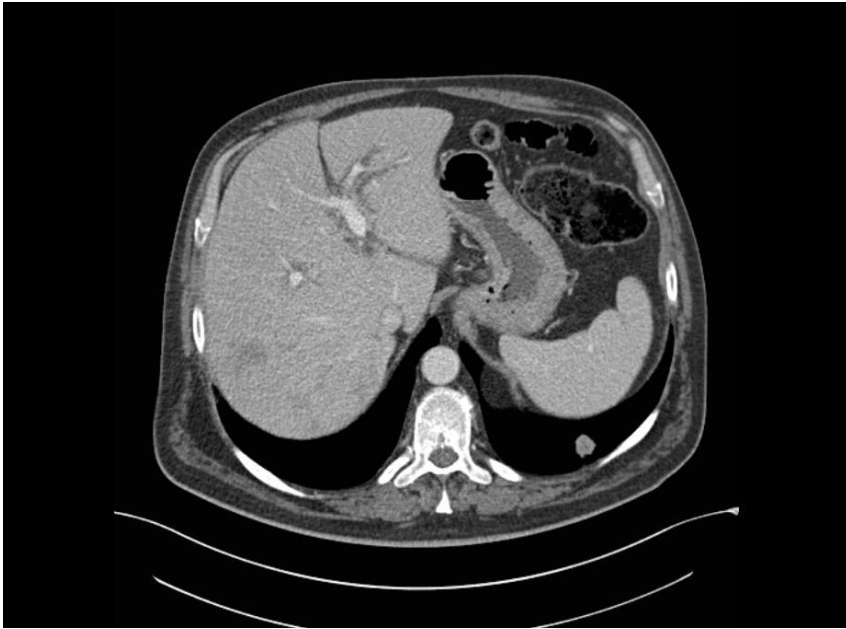
Les deux grands tableaux cliniques

- Faillite aiguë sur infiltration néoplasique diffuse
- Décompensation aiguë d'un foie métastatique

Infiltration néoplasique diffuse

- La faillite hépatique fulminante sur infiltration diffuse est **rare**
- Décrite pour divers cancers : sein, lymphome, poumon, estomac, pancréas, mélanome, colon, hépatome ...
- Tableau peu spécifique : anorexie, asthénie, perte de poids, douleurs abdominales, ictère, encéphalopathie, coagulopathie, **acidose lactique**
- Pronostic très mauvais avec souvent décès endéans les 10 jours

Exemple



- Bilirubine : 36,8 mg/dl
- SGOT : 129 UI/l
- sGPT : 177 UI/l
- Ph Alc : 1701 UI/l

- Adénocarcinome
bronchique

diagnostic

- Imagerie souvent peu contributive
- Histologie : infiltration tumorale massive des sinusoides hépatiques, des aires portales et des petits vaisseaux hépatiques >> ischémie

Décompensation aiguë d'une insuffisance hépatique métastatique chronique

- Hémorragie gastro-intestinale
- Traitement sédatif ou analgésique
- Infections
- Surcharge protéique
- Déshydratation
- Constipation

Causes infectieuses

Les principaux pathogènes

Virus

- Hépatite B et C
- Hépatite à CMV
- Adénovirus (5 et 1)
- Herpes simplex et zoster
- HHV 6
- EBV
- Parvovirus B19

Champignons

- Candida albicans, tropicalis, parapsilosis
- Aspergillus

Les virus

- Dans les 2 à 3 mois post-greffe
- Hépatites sévères sont rares
- Diagnostic : méthodes de biologie moléculaire
- Antiviraux : selon le pathogène
 - CMV : ganciclovir
 - HSV, HZV : aciclovir
 - Hépatite B : lamivudine ou famciclovir
 - Hépatite C : interféron (myélotoxicité), ribavirine
 - Adénovirus : ribavirine ou cidovindir ?
 - Human parvovirus B 19 : immunoglobulines ou corticoïdes (si GVHD)

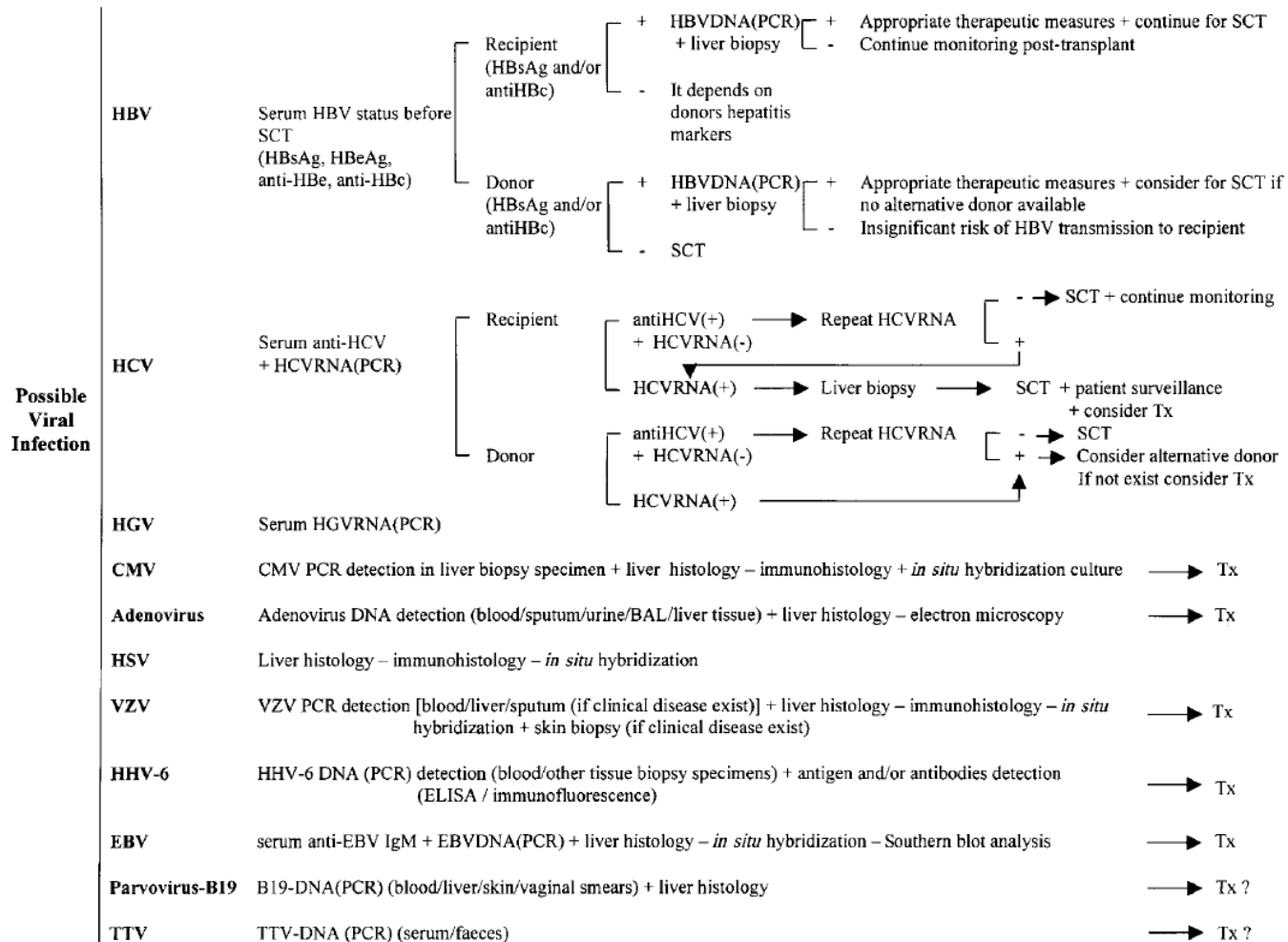


Fig 2. A proposed path when viral infection is suspected. HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HGV, hepatitis G virus; CMV, cytomegalovirus; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus; HHV-6, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibody to hepatitis B antigen; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen.

EBV

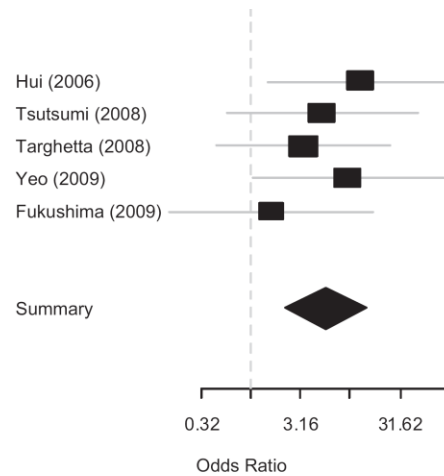
- Hépatite modérée associée à un syndrome lymphoprolifératif post-greffe
- fièvre, anorexie, douleurs abdominales et adénopathies disséminées, importante hépatosplénomégalie
- diagnostic: PCR quantitative et histologie
- traitement: injection de lymphocytes du donneur et immunothérapie par anticorps anti-CD20 (rituximab)
 - en cas d'échec et de forme tumorale : chimiothérapie, radiothérapie

Hépatites virales et traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, rituximab, chimiothérapie, transplantations) **augmentent les risques de réplication virale** dans les hépatites B et C chroniques.

Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports

A. M. Evens^{1,2*}, B. D. Jovanovic^{1,3}, Y.-C. Su⁴, D. W. Raisch⁵, D. Ganger^{1,6}, S. M. Belknap^{1,7}, M.-S. Da⁸, B.-C. C. Chiu⁹, B. Fintel^{1,7}, Y. Cheng⁵, S.-S. Chuang¹⁰, M.-Y. Lee¹¹, T.-Y. Chen¹², S.-F. Lin¹³ & C.-Y. Kuo¹⁴



Study	Rituximab-treated		No rituximab		Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total	
Hui et al, 2006 ²⁸	7	88	1	145	12.44 [1.50, 102.94]
Tsutsumi et al, 2008 ³⁰	4	25	0	22	5.24 [0.56, 48.65]
Targhetta et al, 2008 ²⁹	2	74	2	245	3.38 [0.47, 24.38]
Yeo et al, 2009 ³¹	5	25	0	25	9.37 [1.03, 85.29]
Fukushima et al, 2009 ²⁷	2	32	0	16	1.60 [0.15, 16.66]
Total (95% CI)		244		453	5.64 [2.18, 14.54]
Total events	20		3		
Heterogeneity: $\chi^2 = 2.12$, $df = 4$ ($p = 0.7145$)					
Test for overall effect: $Z = 3.65$ ($p = 0.0003$)					

Figure 1. Forest plot of case series assessing the risk of HBV reactivation in lymphoma patients treated with rituximab-based therapy compared with nonrituximab controls.

Conséquences principales

1. Réactivation virale avec risque **d'hépatite fulminante B**.
2. **Hépatite de restauration immunitaire** en cas d'hépatite B ou C après arrêt de la chimiothérapie ou des corticoïdes, avec risque d'exacerbation sévère, voire de forme (sub)fulminante.
3. **Fibrose hépatique cholestasiente** en cas de traitement immunosuppresseur dans le cadre de transplantation d'organe.

Attitude

- dépister systématiquement les hépatites asymptomatiques par des sérologies
- envisager un traitement préventif en cas d'hépatite de restauration immune chez les porteurs chroniques (adéfovir ou lamivudine si AgHBs+)

Infections fongiques

- Le plus souvent *Candida species*
- contexte:
 - en cas de neutropénie prolongée et/ou de corticoïdes
 - chez le greffé: 1ère semaine post-greffe ou si corticoïdes
- Tableau clinique: fièvre résistante aux antibiotiques, dégradation état général, altérations tests hépatiques

Candidiase hépatique

- diagnostic:
 - Echo < CT scan < RMN
 - culture sang, biopsie hépatique
- traitement : fluconazole
 - en cas d'infection à *Candida krusei* ou à *Candida* résistant in vitro au fluconazole ou de résistance clinique au fluconazole ou de contre-indication aux dérivés azolés : caspofungine avec en alternative, le voriconazole

Toxicité anticancéreux



Seminars in
Oncology

Hepatotoxicity of Chemotherapy

Justin Floyd, Irfan Mirza, Bradley Sachs, and Michael C. Perry

The selection of an antineoplastic regimen for an oncology patient is based first on the availability of effective drugs and then on a balancing of potential treatment-related toxicities with the patient's clinical condition and associated comorbidities. Liver function abnormalities are commonly observed in this patient population and identifying their etiology is often difficult. Immunosuppression, paraneoplastic phenomena, infectious diseases, metastases, and poly-pharmacy may cloud the picture. While criteria for standardizing liver injury have been established, dose modifications often rely on empiric clinical judgment. Therefore, a comprehensive understanding of hepatotoxic manifestations for the most common chemotherapeutic agents is essential. We herein review the hepatotoxicity of commonly used antineoplastic agents and regimens.

Semin Oncol 33:50-67 © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Chimiothérapie

- souvent de petites altérations des tests hépatiques
- rarement cause d'une défaillance hépatique aiguë
- agents responsables (quelques cas décrits par médicaments) : cyclophosphamide, cytarabine, étoposide, dacarbazine, flutamide, interféron α -2

Autres médicaments

- paracétamol
- antibiotiques : cotrimoxazole, isoniazide, rifampicine, fluconazole
- cyclosporine

Table 2 CTC Hepatic Toxicity Criteria

	Grade				
	0	1	2	3	4
Alkaline phosphatase	WNL	>ULN–2.5	>2.5–5.0 × ULN	>5.0–20.0 × ULN	>20 × ULN
Bilirubin	WNL	1–1.5×ULN	>1.5–3.0 × ULN	>3.0–10 × ULN	>10 × ULN
Bilirubin associated with graft-versus-host studies	Normal	≥2–<3 mg/100 mL	≥3–<6 mg/100 mL	≥6–<15 mg/100 mL	>15 mg/100 mL
GGT	WNL	>ULN–2.5 × ULN	>2.5–5.0 × ULN	>5.0–20.0 × ULN	>20 × ULN
Hepatic enlargement	Absent	—	—	Present	—
Hypoalbuminemia	WNL	<LLN–3.0 g/dL	≥2–,3 g/dL	<2 g/dL	—
Liver dysfunction/failure (clinical)	Normal	—	—	Asterixis	Encephalopathy or coma
Portal vein flow	Normal	—	Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow	—
AST	WNL	>ULN–2.5 × ULN	>2.5–5.0 × ULN	5.0–20.0 × ULN	>20.0 × ULN
ALT	WNL	>ULN–2.5 × ULN	>2.5–5.0 × ULN	5.0–20.0 × ULN	>20.0 × ULN
Hepatic — other	None	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening or disabling

NOTE. Grade of hepatic enlargement only for treatment-related adverse events including veno-occlusive disease.

Abbreviations: CTC, Common Toxicity Criteria; WNL, within normal limits; ULN, upper limit of normal; LLN, lower limit of normal.

Immunothérapie

Inhibiteurs des points de contrôle
(checkpoint inhibitors)

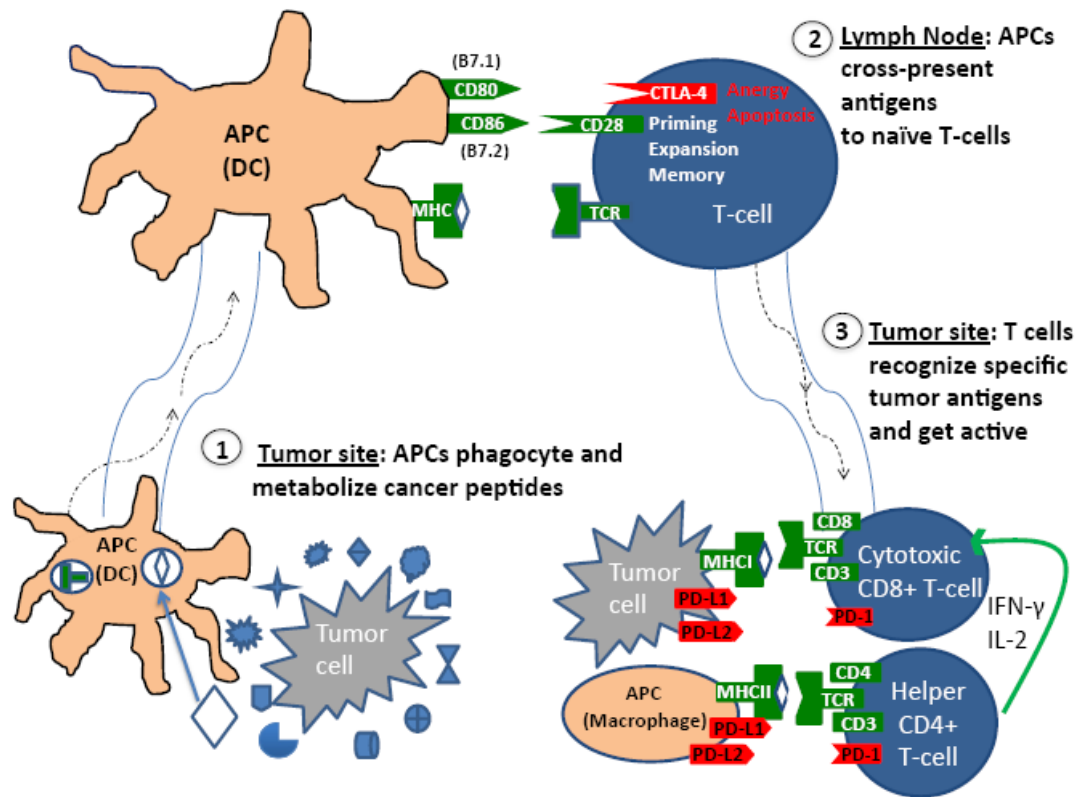


Figure 1. Graphical representation of principal mechanisms involved in adaptive T-cell-mediated immunity against tumors and in its modulation exerted by cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) and the programmed cell death-1 (PD-1)/programmed death ligand-1 (PD-L1) (programmed death ligand-2 [PD-L2]) axis. The following events are depicted here and approached in detail in the text: (1) antigen detection, internalization, and processing by antigen presenting cells (APCs), mainly represented by dendritic cells (DCs); (2) their presentation to naïve T cells; and (3) the activity of the latter at the tumor site. As seen concerning SCLC, quantitative and qualitative variability of tumor peptides leads to a wide cross-presentation of antigens to T cells, so far able to move to tumor beds. CD8⁺ T cells can therefore exert their specific cytotoxic function on malignant phenotypes assisted by cytokines such as interleukin-2 (IL-2) and interferon- γ (IFN- γ) secreted by CD4⁺ helper T cells. Processed antigens are presented by the major histocompatibility complexes (MHCs), with type I and II MHCs interacting with the antigen-specific T-cell receptors (TCRs) of CD8⁺ and CD4⁺ T cells, respectively. CD8 and CD4 act as coreceptors of the TCR, whereas CD3 mediates its intracellular positive signaling, contrasted by coinhibitory inputs driven by PD-1 once activated by its ligands PD-L1 and PD-L2.

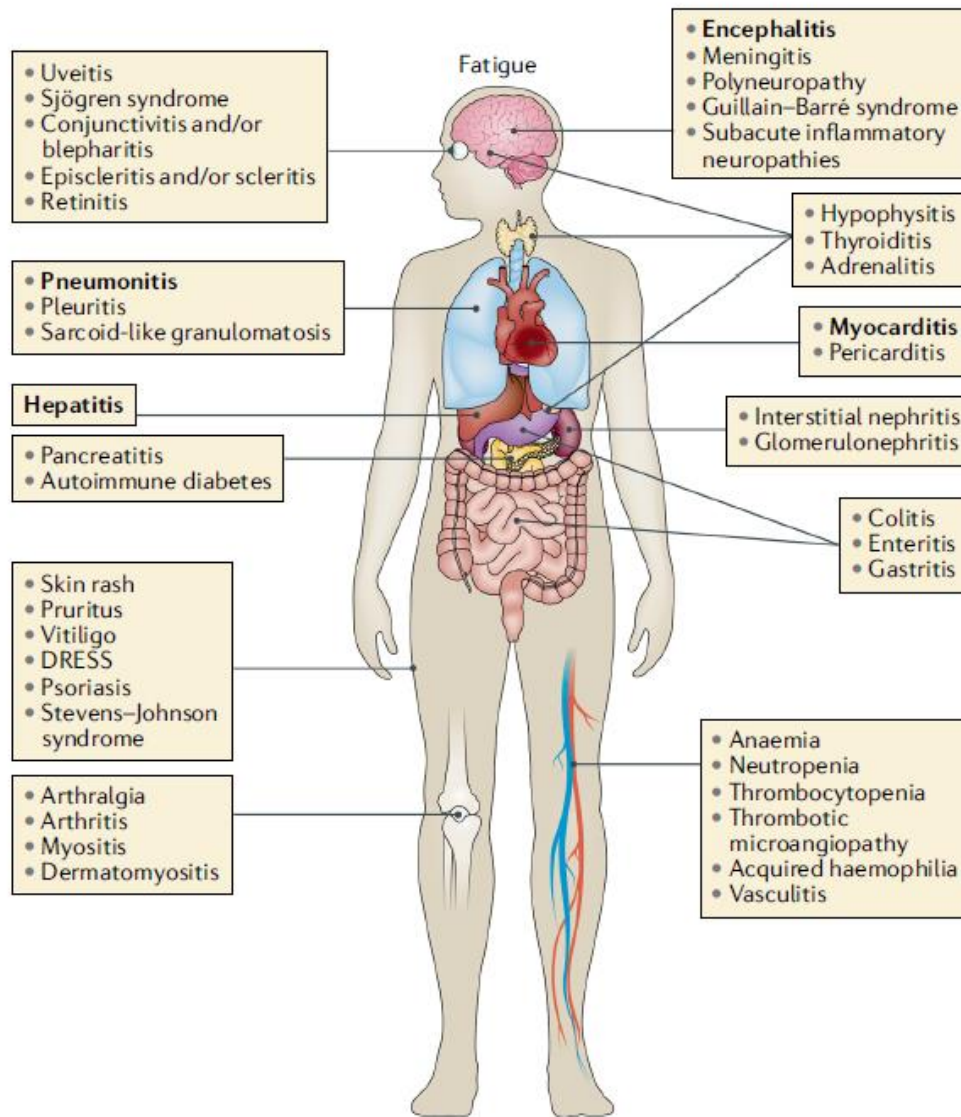


Fig. 2 | The spectrum of irAEs by affected organ or organs. Immune-checkpoint inhibitors (ICIs) promote the activation and expansion of T cells. Owing to the diversity

Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies

J. Naidoo^{1*}, D. B. Page², B. T. Li³, L. C. Connell³, K. Schindler⁴, M. E. Lacouture^{5,6},
M. A. Postow^{3,6} & J. D. Wolchok^{3,6}

¹*Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University, Baltimore;* ²*Providence Portland Medical Center and Earl A. Chiles Research Institute, Portland;*

³*Department of Medicine and Ludwig Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA;* ⁴*Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;* ⁵*Dermatology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York;* ⁶*Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, USA*

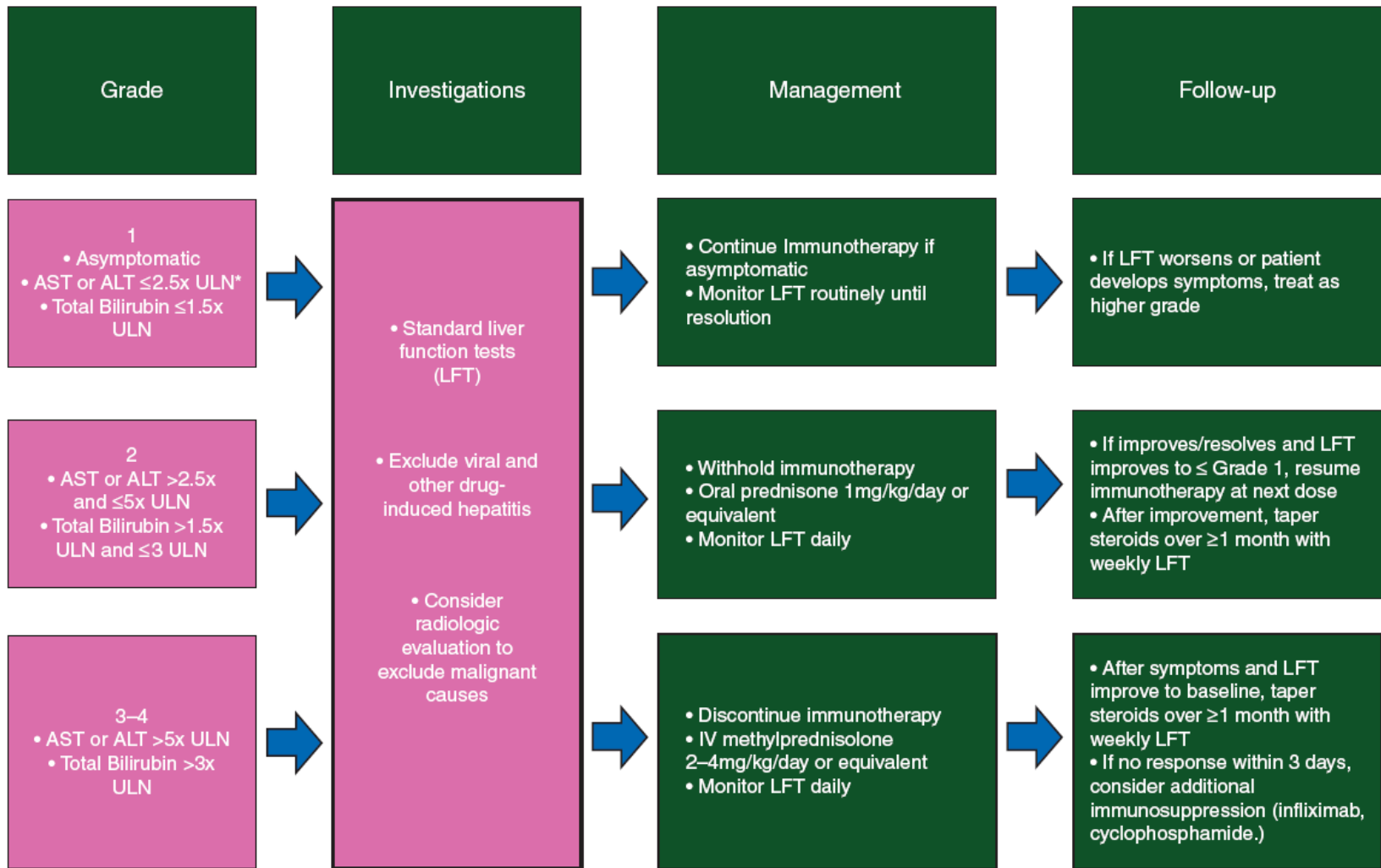


Figure 2. Adapted management algorithm for hepatitis with immune checkpoint blockade. *ULN, upper limit of normal.



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



Review

Medical anticancer treatment of lung cancer associated with comorbidities: A review



J.P. Sculier*, I. Botta, A.M. Bucalau, M. Compagnie, A. Eskenazi, R. Fischler,
J. Gorham, L. Mans, L. Rozen, S. Speybrouck, X. Wang, A.P. Meert, Th. Berghmans

Service des Soins Intensifs et Urgences Oncologiques & Thoracic Oncology, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgium

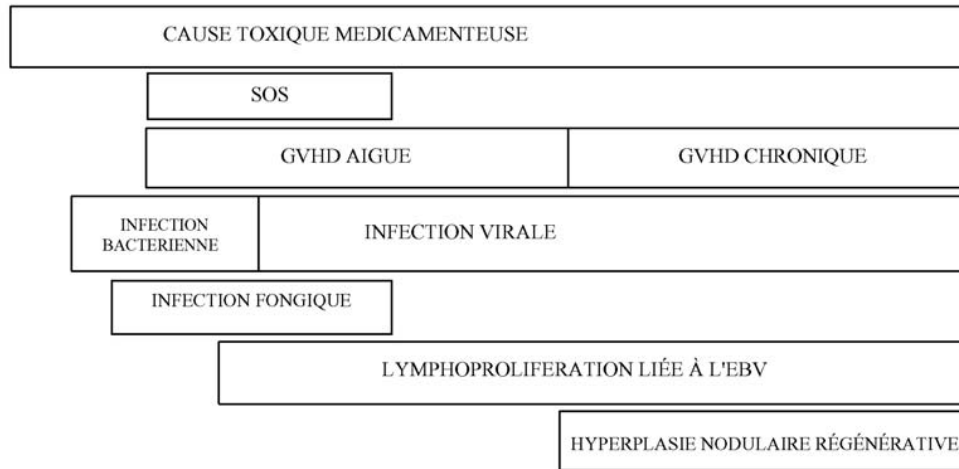
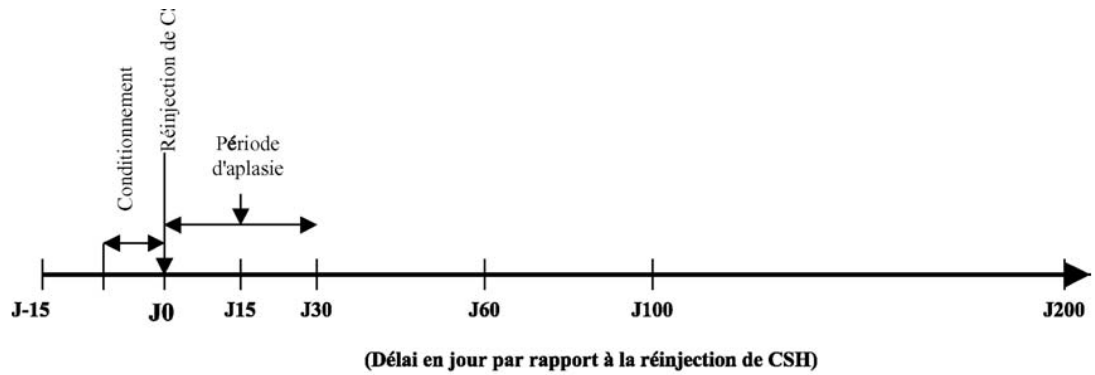
Table 4
Anticancer drug dose adaptation to liver dysfunction (adapted from [57,58]).

Agent de chimiothérapie	Dose adaptation recommended in case of liver dysfunction	Liver dysfunction: bilirubin (B) (mg/dL) or aminotransferases (AT) (xULN = upper limit normal)	% dose administered	Comments
Afatinib	No (not recommended in Child Pugh C impairment)		None	Data from manufacturer
Bevacizumab	No			
Carboplatin	No			
CCNU	No			
Cetuximab	No			
Cisplatin	No			
Crizotinib	No (no data for severe impairment)			Data from manufacturer
Cyclophosphamide	Yes	B 3.1–5.0 or AT > 3 × ULN B > 5.0	75% 0	
Docetaxel	Yes	AT 1.6–6.0 × ULN AT > 6.0 × ULN B > normal	75% To be decided by the physician 0	
Doxorubicine	Yes	AT 2–3 ULN B 1.2–3 or AT > 3 ULN B 3.1–5 B > 5 ou Child Pugh C	75% 50% 25% 0	
Epirubicin	Yes	AT < 4 ULN AT 4–6 × ULN AT 6–10 × ULN AT > 10 × ULN	100% 75% 50% 25%	
Erlotinib	No (not recommended in severe impairment)			
Etoposide	Yes	B 1.5–3.0 or AT > 3 × ULN B > 3	50% 0	
Gefitinib	No			Kim et al. [83]
Gemcitabine	Yes	B > 1.6	800 mg/m ² at start	
Ifosfamide	Yes	B > 3	25%	
Irinotecan	Yes	B 1.5–3.0	75%	200 mg/m ² every 3 weeks
Methotrexate	Yes	B 3.1–5.0 or AT > 3 × ULN B > 5	75% 0	
Mitomycine	No			
Paclitaxel	Yes	B < 1.5 or AT > 2 × ULN B 6–3.0 B 3.0 Increased AT	75% 40% 25% Reduction required	
Pemetrexed	Yes if dysfunction during treatment	AT > 5	75%	No data in case of initial dysfunction
Raltitrexed	Yes	Severe hepatic dysfunction	0	
Teniposide	No			
Topotecan	No			
Vinblastine	Yes	B 1.5–3 B > 3 or AT < 3 × ULN	50% 0	
Vincristine	Yes	B 1.5–3 B > 3 or AT < 3 × ULN	50% 0	
Vindesine	Yes	Severe hepatic dysfunction	50%	
Vinorelbine	Yes	B 2.1–3 B > 3	50% 25%	

Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

Les tableaux cliniques

- Forme aiguë: tableau d'hépatite avec ictère.
 - diagnostic différentiel : VOD, toxicités médicamenteuses, infections (surtout virales)
 - aidé par le contexte clinique et éventuellement par une biopsie hépatique.
- Forme chronique : cirrhose biliaire secondaire



Maladie veino-occlusive du foie

= syndrome d'obstruction sinusoidale

SOS

VOD

« veno-occlusive disease »

Définition

Oblitération fibreuse des veinules hépatiques (centrolobulaires et sus-lobulaires) causant une obstruction postsinusoidale et une hypertension portale intrahépatique

Tableau clinique

- prise de poids ($> 5\%$) avec développement d'ascite
- ictère (\uparrow bilirubine)
- hépatomégalie douloureuse

- souvent thrombopénie précoce et réfractaire

dans un contexte de chimiothérapie intensive avec greffe de moëlle osseuse pratiquée dans les 3 semaines précédentes

Incidence

Fréquence (10 à 60%) dépend

- des critères diagnostiques
- du type de greffe
 - autologue vs allogénique
- de la raison de la greffe
 - aplasie (5%)
 - hémopathies malignes (10-20%)

Diagnostic différentiel

- GVHD
- alimentation parentérale
- hépatite médicamenteuse
- hépatite virale (B,C)
- candidiase hépatique
- sepsis
- insuffisance cardiaque droite

Diagnostic

Diagnostic formel: **biopsie hépatique** (voie transjugulaire) permet d'avoir la confirmation histologique et de **mesurer le gradient de pression veineuse hépatique** (>10 mm Hg)

complications : 9 - 18%
(hémorragie, perforation, décès)

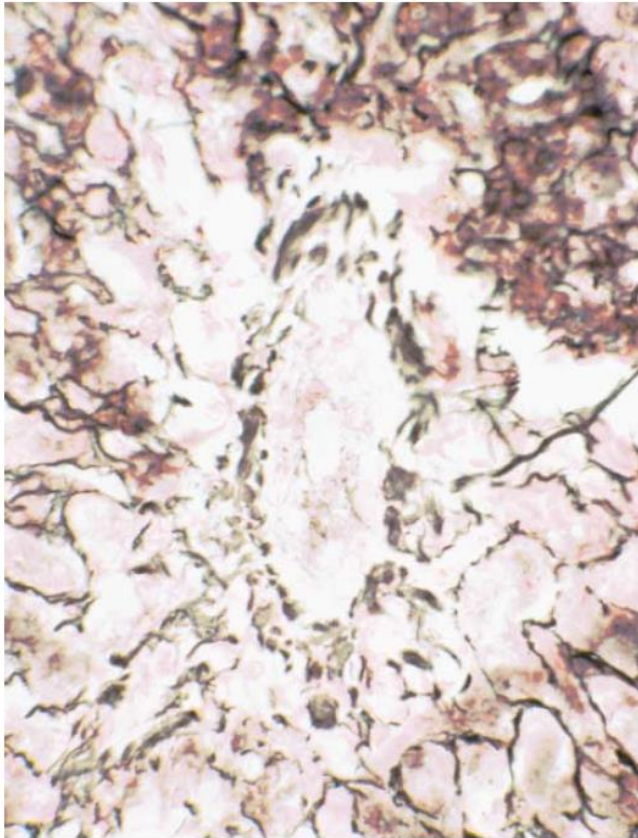


Figure 4. Hepatic Venule Showing Concentric Luminal Narrowing with Preservation of Adventitia (Reticulin Stain, $\times 120$).

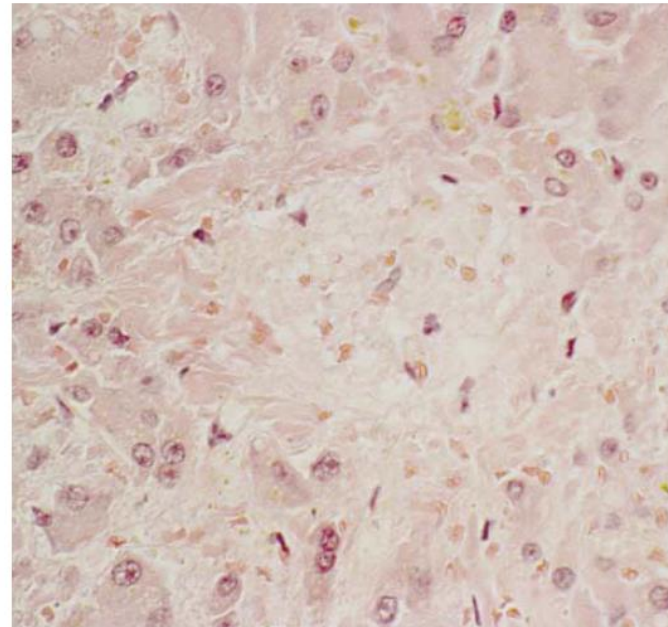


Figure 5. Hepatic Venule Showing Luminal Obliteration by Cellular Fragments, Red Cells, and Scanty Fibrin (Hematoxylin and Eosin, $\times 220$).

Grade

Se définit a posteriori selon l'importance du traitement:

- VOD légère : pas de traitement, autolimitée
- VOD modérée : traitement (diurétiques...), résolution de la VOD
- VOD sévère : non résolue au J100 post-greffe ou décès (25-30%)

Évolution

- le plus souvent régression des symptômes en 2 à 3 semaines de traitement symptomatique
- néanmoins évolution possible vers un **syndrome de défaillance multiviscérale** : syndrome hépatorénal, maladie veino-occlusive pulmonaire, pneumopathie interstitielle, hémorragie alvéolaire, hémorragies digestives, insuffisance cardiaque
- mortalité globale : 20 à 50 %

Table 4. Proportion of Patients With VOD Who Develop Multiorgan Dysfunction

Variable	No. VOD (n = 86)	Mild or Moderate VOD (n = 136)	Severe VOD (n = 54)
Renal insufficiency	13%	38%	81%
Renal failure	0%	10%	54%
Cardiac failure	14%	26%	63%
Pulmonary infiltrates	16%	36%	78%
Oxygen support	9%	31%	63%
Mechanical ventilation	1%	4%	43%

Modified and reprinted with permission.²

Prévention

J -8 à J +30 de la greffe :

- héparinothérapie : 100 U/kg/j i.v.
- héparine de bas poids moléculaire : enoxoparine 40 mg/j
- prostaglandine E1 (Prostyn): 0,3 µg/kg/h
- acide ursodéoxycholique (UDCA): 600 à 900 mg/j po (*Essel* 15 vs 40% VOD chez allogreffés avec busulphan-CPA)

Traitement

- de soutien: maintien de la perfusion rénale ,
arrêt des médicaments hépato- et
néphrotoxiques, régime hyposodé,
diurétiques, ponction d'ascite, hémodialyse,
VMI
- spécifique : aucun validé
 - thrombolyse : rtPA
 - défibrotide (= polydésoxyribonucléotide simple
brin, agoniste du récepteur à l'adénosine, avec
activités antithrombotiques et thrombolytiques).