

Toxicité des immunothérapies en dermatologie

Immune checkpoint inhibitors cutaneous adverse events

B. Baroudjian¹, J. Delyon^{1,2}, M. Jebali³, F. Herms¹, C. Lebbé¹⁻³

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires tels que les anticorps anti-PD-1 et les anticorps anti-CTLA-4 ont radicalement changé le paysage thérapeutique en cancérologie. Initialement développés dans le traitement du mélanome avancé, ces anticorps monoclonaux disposent désormais d'AMM dans de multiples types de cancers solides et d'hémopathies. Autrefois uniquement utilisés en situation métastatique, ces traitements sont aujourd'hui prescrits en situation adjuvante, notamment chez les patients atteints de mélanome de stade III à haut risque de rechute. Ainsi, un nombre grandissant de patients seront amenés, au cours de leur parcours de soins, à recevoir une immunothérapie. Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents, touchant près d'un tiers des patients. Ils sont de faible grade dans la grande majorité des cas (rash maculopapuleux, prurit), ne nécessitant pas d'interruption de l'immunothérapie. Cependant, la survenue de toxicités graves ou irréversibles est possible (dermatoses bulleuses, nécrolyse épidermique, vitiligo). L'impact des effets indésirables cutanés sur la qualité de vie étant important, une prise en charge spécialisée par le dermatologue devra systématiquement être proposée aux patients.

Mots-clés: Anti-PD-1 – Anti-PD-L1 – Anti-CTLA-4 – Toxicités cutanées.

SUMMARY

Inhibitors of immune checkpoints such as anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies have radically changed the therapeutic landscape of oncology. Initially developed in the treatment of advanced melanoma, these monoclonal antibodies are now approved in multiple solid cancers and hemopathies. Once only used in a metastatic situation, these molecules are nowadays approved in adjuvant situations, particularly in stage III melanoma patients with a high risk of relapse. Thus, a growing number of patients will be treated with immunotherapy. The cutaneous adverse events are the most frequent, affecting nearly one-third of patients. These toxicities are of low grade in the vast majority of cases (maculopapular rash, pruritus) not requiring interruption of immunotherapy. However the occurrence of serious or irreversible toxicities is possible (bullous dermatoses, epidermal necrolysis, vitiligo). As the impact of cutaneous adverse effects on the quality of life is important, specific treatment by the dermatologist should be systematically offered to patients.

Keywords: Anti-PD-1 – Anti-PD-L1 – Anti-CTLA-4 – Cutaneous adverse events.

Les inhibiteurs des *checkpoints* immunologiques sont des traitements anticancéreux majeurs, ils permettent dans certaines pathologies comme le mélanome d'obtenir des taux de réponse inégaux jusqu'ici et parfois extrêmement durables. Leur utilisation croissante expose de plus en plus de patients à des toxicités à médiation immunologique. Ces immunothérapies permettent de restaurer une immunité antitumorale en bloquant des récepteurs inhibiteurs du système immunitaire. Ainsi, tous les organes peuvent être atteints (colites, thyroïdites, hypophysites, hépatites...). Dans cet article, nous nous intéresserons plus particulièrement aux toxicités cutanées des anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1.

Les toxicités cutanées sont fréquentes, généralement de faible grade, mais entravent parfois la qualité de vie des patients. Dans la majorité des cas, l'immunothérapie sera poursuivie avec un traitement local de la toxicité. Les toxicités sévères menaçant le pronostic vital et nécessitant une interruption permanente de l'immunothérapie sont rares. Le grade de sévérité est déterminé par la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) qui repose sur la surface corporelle atteinte et la présence de critères de gravité, comme des décollements bulleux.

Ces toxicités cutanées surviennent généralement dans les 6 premiers mois de traitement, bien que des formes

¹ Centre d'oncodermatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris.

² Université de Paris, Inserm U976, Paris.

³ Centre d'investigation clinique, AP-HP, hôpital Saint-Louis, Paris.

plus tardives aient été rapportées. Leurs mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement connus et font certainement intervenir l'immunité à médiation cellulaire T. La signification d'autoanticorps retrouvés, par exemple, dans certaines dermatoses bulleuses auto-immunes survenant sous anti-PD-1 n'est pas connue. Environ 45 % des patients traités par anti-CTLA-4 [1] et 34 % de ceux traités par anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) [2] auront une toxicité cutanée. Ces toxicités pourront mimer des dermatoses auto-immunes telles que le vitiligo ou la pemphigoïde bulleuse. L'association des 2 molécules (ipilimumab + nivolumab) est responsable de toxicités à la fois plus fréquentes et plus sévères.

Rash maculopapuleux

Le terme anglais "rash" cutané est largement utilisé dans la plupart des essais thérapeutiques. Il fait généralement référence à un exanthème maculopapuleux. L'exanthème est la plus fréquente des toxicités cutanées observées sous immunothérapie : 25 % avec les anti-CTLA-4, 15 % avec les anti-PD-1 et 40 % avec la combinaison. Les rashes de grade 3 et 4 surviennent dans moins de 2 % des cas avec chacune des 2 monothérapies et dans 5 % des cas avec la combinaison [3]. La présentation clinique est généralement non spécifique, caractérisée par un exanthème maculopapuleux morbilliforme débutant sur le tronc. Le visage est fréquemment épargné [4]. L'éruption est le plus souvent prurigineuse. Ce rash pourra être isolé ou être la manifestation initiale d'une toxicité cutanée plus spécifique telle qu'une dermatose bulleuse, lichénoïde ou psoriasiforme.

La biopsie d'une lésion élémentaire montrera des modifications souvent frustes à type de remaniements spongiotiques eczématiformes, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire T et des polynucléaires éosinophiles [5]. Elle n'est pas requise systématiquement pour faire le diagnostic.

Dans la très grande majorité des cas, l'immunothérapie sera poursuivie, associée à un traitement spécifique et à une surveillance rapprochée. Il conviendra d'informer le patient des objectifs du traitement : diminution de l'intensité des symptômes et amélioration de la qualité de vie. L'obtention d'une régression complète n'est pas la règle. La prise en charge fait intervenir l'éducation thérapeutique, les antihistaminiques à visée antiprurigineuse, les dermocorticoïdes de classe élevée (bétaméthasone, propionate de clobétasol) ainsi que des émoullients.

La corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg) est rarement utilisée, réservée aux formes sévères de grades 3 et 4.

Éruptions lichénoïdes

La biopsie cutanée peut parfois révéler une dermatite de l'interface avec des altérations lichénoïdes de la jonction dermo-épidermique (vacuolisation de la basale, apoptose kératinocytaire suprabasale, hypergranuleuse, parakératose, infiltrat lymphocytaire T CD4+ et CD8+, etc.) [6]. Ces éruptions surviennent plus fréquemment avec les anti-PD-1 qu'avec l'anti-CTLA-4. La présentation clinique est variable pouvant aller du lichen classique (papules prurigineuses érythémateuses ou violines avec stries de Wickham) à des formes plus frustes ou des atteintes muqueuses ou unguéales qui semblent être plus rares [7] (figure A). Le prurit est souvent invalidant altérant considérablement la qualité de vie des patients.

La prise en charge, calquée sur ce qui est proposé dans le lichen hors contexte d'immunothérapie, associera des dermocorticoïdes et des émoullients. Plus rarement, un rétinoïde (acitrétine) ou une corticothérapie générale seront proposés.

Éruption psoriasiforme

La survenue d'une éruption psoriasiforme sous anti-PD-1 est rapportée, de même que le risque d'exacerbation d'un psoriasis cutané antérieur à l'immunothérapie (figure B) [8].

Il s'agit le plus souvent d'une éruption érythémato-squameuse en plaques touchant le tronc et les 4 membres (région lombaire, coudes, nombril, cuir chevelu...). Des psoriasis en gouttes, palmoplantaires, inversés ou pustuleux ont également été décrits.

Là encore, la biopsie n'est pas systématiquement requise si le tableau est évocateur. Lorsqu'elle est réalisée, elle montrera à des degrés variables des troubles de la différenciation kératinocytaire (parakératose) associés à un renouvellement excessivement rapide de l'épiderme (hyperacanthose, hyperpapillomatose). À ces anomalies, s'associe un infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytes, neutrophiles...).

La prise en charge sera similaire à ce qui est proposé dans le psoriasis commun, selon la sévérité de l'atteinte (surface corporelle, PASI, impact sur la qualité de vie...) et un traitement par dermocorticoïdes sera proposé. Dans certains cas, des traitements systémiques le moins immunosuppresseurs possible pourront être prescrits (acitrétine, aprémilast) [9].

Dans notre expérience, le recours aux anti-TNF dans cette indication n'a jamais été nécessaire. Les atteintes rhumatologiques associées sont possibles mais semblent rares.

Prurit

Le prurit est un symptôme subjectif pouvant altérer significativement la qualité de vie des patients (insomnie, irritabilité...), ainsi le clinicien devra être vigilant et le rechercher systématiquement. C'est un des effets indésirables le plus fréquemment observé sous immunothérapie. Son incidence tous grades confondus est estimée entre 25 et 35 % sous ipilimumab, 13 % sous nivolumab, 20 % sous pembrolizumab et 40 % avec la combinaison [2].

Dans notre expérience, le prurit est souvent associé à une xérose cutanée, il peut accompagner un rash maculopapuleux, le précéder ou être isolé.

Vitiligo

Le vitiligo est rapporté uniquement chez les patients traités par immunothérapie dans l'indication mélanome (figure C), et non dans les autres cancers, et semble être associé à une meilleure réponse thérapeutique [10]. Il survient chez environ 8 % des patients traités par anti-PD-1 ou par la combinaison ipilimumab + nivolumab, et moins fréquemment chez ceux traités par anti-CTLA-4 seul. Les lésions s'installent le plus souvent progressivement après plusieurs mois de traitement. L'hypopigmentation peut être précédée d'une phase inflammatoire érythémateuse. Le vitiligo pourra être localisé autour de métastases cutanées de mélanome, de naevus bénins, de cicatrices anciennes (curage ganglionnaire). Les cheveux et les poils (cils, sourcils...) pourront aussi être atteints.

Du fait du caractère souvent irréversible et parfois très affichant de cet effet indésirable, les patients doivent systématiquement en être informés. Le traitement souvent décevant reposera sur les dermocorticoïdes. Des mesures de photoprotection seront systématiquement associées pour éviter les coups de soleil.

Toxicités cutanées sévères

D'exceptionnels cas de nécrolyse épidermique à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés avec les 2 classes thérapeutiques de même que d'autres toxidermies sévères (syndrome DRESS, pustulose exanthématique aiguë généralisée).



Figure. Différentes atteintes cutanées rapportées sous immunothérapie. **A.** Lichen muqueux. **B.** Psoriasis cutané. **C.** Vitiligo. **D.** Dermatose acantholytique de type Grover. **E.** Dermatose bulleuse de type pemphigoïde bulleuse.

Leur diagnostic et leur prise en charge précoces sont indispensables.

Dermatose acantholytique de type maladie de Grover

Récemment, des cas de maladie de Grover survenant sous anti-PD-1 ont été rapportés (figure D). Cette dermatose acantholytique, caractérisée par une perte d'adhérence des kératinocytes entre eux, se manifeste par une éruption papulokératosique ou vésiculeuse prurigineuse du tronc [5]. Dans notre expérience, les dermocorticoïdes sont très efficaces chez ces patients. L'acantholyse n'est

RÉFÉRENCES

1. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
2. Belum VR et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12-25.
3. Larkin J et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(13):1270-1.
4. Sibaud V et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016;28(4):254-63.
5. Perret RE et al. Histopathological aspects of cutaneous erythematous-papular eruptions induced by immune checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic melanoma. *Int J Dermatol* 2017;56(5):527-33.
6. Chou S et al. Histologic assessment of lichenoid dermatitis observed in patients with advanced malignancies on anti-programmed cell death-1 (anti-PD-1) therapy with or without ipilimumab. *Am J Dermatopathol* 2017;39(1):23-7.
7. Guggina LM et al. Inverse lichenoid drug eruption associated with nivolumab. *JAAD Case Rep* 2016;3(1):7-9.
8. Chia PL, John T. Severe psoriasis flare after anti-programmed death ligand 1 (PD-L1) therapy for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother* 2016;39(5):202-4.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

B. Baroudjian déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.
J. Delyon, M. Jebali, F. Herms et C. Lebbé n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

pas spécifique des immunothérapies et peut également s'observer avec des traitements cytotoxiques.

Dermatoses bulleuses auto-immunes

La pemphigoïde bulleuse est une dermatose bulleuse auto-immune de la jonction dermo-épidermique (*figure E, p. 41*). Des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés sous immunothérapie, plus fréquemment sous anti-PD-1 que sous anti-CTLA-4, généralement après plusieurs mois de traitement. Le prurit précède en règle générale l'éruption. Les vastes bulles tendues surmonteront des placards inflammatoires érythémateux, l'atteinte muqueuse est rare mais possible. La biopsie met en évidence un clivage sous-épidermique et l'immunofluorescence directe un dépôt linéaire d'IgG et de C3 le long de la membrane basale. Des anticorps circulants anti-BP230 ou BP180 sont parfois retrouvés. Dans la majorité des cas rapportés, l'immunothérapie était interrompue et les patients traités par une corticothérapie générale, et locale dans une moindre mesure. Dans notre expérience, les dermocorticoïdes sont efficaces, cependant la dermatose bulleuse ne cède pas toujours lorsque l'immunothérapie est arrêtée et peut s'autonomiser [11].

Bien que des cas d'efficacité du rituximab dans cette indication aient été rapportés [12], cette attitude doit être mise en balance avec le possible impact négatif du rituximab sur l'immunité antitumorale.

Réactions sarcoïdiques

Des réactions sarcoïdiques sous anti-PD-1 et, dans une moindre mesure, sous anti-CTLA-4 ne sont pas rares. Elles se manifestent généralement par l'apparition sous traitement d'adénopathies médiastinales, périhilaires, symétriques, bilatérales, hypermétaboliques au TEP-scanner.

De manière associée ou parfois isolée, une atteinte cutanée peut survenir se manifestant par des papules prenant parfois une disposition annulaire, pouvant se localiser sur d'anciennes cicatrices (phénomène de Koebner). La biopsie révélera la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse.

Les dermocorticoïdes, là encore, permettront d'améliorer les lésions. Le recours pour des formes sévères à une corticothérapie générale ou à des antipaludéens de synthèse de type hydroxychloroquine pourra se discuter, mais est rarement nécessaire.

Toxicités muqueuses

Les muqueuses peuvent être touchées dans la plupart des toxicités cutanées discutées dans cet article. Le clinicien averti devra systématiquement les rechercher. La xérostomie n'est pas rare et elle est retrouvée chez environ 5 à 7 % des patients sous anti-PD-1, altérant parfois la qualité de vie.

Atteintes des phanères

Des pelades plus ou moins sévères ont été rapportées sous immunothérapie [13]. De façon anecdotique, des modifications unguéales (lichénoïdes, psoriasiformes...) ont également été rapportées.

Autres toxicités

De façon beaucoup plus exceptionnelle, des cas de vascularite, de syndrome de Sjögren, de lupus, d'éruption acnéiforme, d'éruption rosacéiforme, de granulome annulaire, de sclérodermie, de syndrome de Sweet, de radiosensibilisation, etc., ont été rapportés.

Conclusion

Un nombre croissant de patients sont traités par des inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires. Les toxicités cutanées sont les plus fréquentes, atteignant près de 1 patient sur 3. Elles sont très différentes des toxicités observées avec les chimiothérapies conventionnelles. La plupart de ces toxicités sont de faible grade et ne nécessitent pas d'interruption de l'immunothérapie (rash, prurit...), mais leur prise en charge optimale est indispensable du fait d'un impact non négligeable sur la qualité de vie.

Il est important que les cliniciens et les patients soient informés de la survenue de possibles toxicités irréversibles (vitiligo) ou sévères (dermatoses bulleuses). Chang L. et al. suggèrent, dans une publication récente (JAAD 2019), une association entre la survenue d'un effet indésirable cutané et la réponse antitumorale chez les patients atteints de mélanome.

Parallèlement, de nouvelles immunothérapies sont en cours de développement ainsi que des associations d'immunothérapies et de thérapies ciblées nécessitant de la part des cliniciens une vigilance importante et une déclaration systématique à la pharmacovigilance des effets indésirables. ■

RÉFÉRENCES (SUITE DE LA P. 42)

9. Bonigen J et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):e254-7.
10. Hua C et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016;152(1):45-51.
11. Kwon CW et al. Bullous pemphigoid associated with nivolumab, a programmed cell death 1 protein inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(8):e349-50.
12. Sowerby L et al. Rituximab treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2017;153(6):603-5.
13. Lakhmiri M et al. Nivolumab-induced alopecia areata: a reversible factor of good prognosis? *JAAD Case Rep* 2018;4(8):761-5.