

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

Toxicité cutanée des immunothérapies anticancéreuses

RÉSUMÉ : Les immunothérapies anticancéreuses anti-CTLA-4, puis anti-PD-1 et anti-PD-L1, ont modifié le pronostic des mélanomes. Leur mécanisme d'action explique probablement en grande partie leurs effets indésirables, notamment cutanés, de nature volontiers "auto-immune". Bien que rarement sévères, ces derniers peuvent être majorés en fréquence et en sévérité dans le cas d'association de plusieurs molécules d'immunothérapie, qui est une voie de recherche actuelle.



A. DU THANH
Service de Dermatologie,
CHU de MONTPELLIER.

Les immunothérapies anti-cancéreuses, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, ont pour objectif de stimuler le système immunitaire de l'individu contre les cellules cancéreuses. Leurs effets secondaires cutanés sont habituellement modérés, logiquement d'ordre auto-immun (*immune-related adverse events, irAE*), mais certains relèvent de mécanismes mal compris.

Les immunothérapies anticancéreuses dont il sera question ici sont les anticorps anti-CTLA-4, les anticorps anti-PD-1 et les anticorps anti-PD-L1.

Anticorps anti-CTLA-4 : ipilimumab

Le CTLA-4 est un récepteur co-inhibiteur exprimé à la surface des lymphocytes. Quand CTLA-4 est activé par son ligand, il limite les phénomènes auto-immuns, car il est capable d'inhiber l'activation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigène. Les anticorps monoclonaux recombinants humains anti-CTLA-4 de type IgG1 sont responsables d'une levée de la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules cancéreuses en limitant la liaison entre CTLA-4 et son ligand.

Les manifestations dermatologiques associées aux anticorps anti-CTLA-4 sont fréquentes, habituellement peu sévères et conduisent rarement à l'interruption du traitement.

Dès l'étude pivot de Hodi *et al.* [1], 80 % des patients recevant de l'ipilimumab seul avaient des effets indésirables imputables au traitement. Parmi eux, 43,5 % (57/137 patients) avaient au moins un effet indésirable cutané à type de prurit (24,4 %), d'exanthème morbilliforme (19,1 %) et/ou de vitiligo (2,3 %). Ces effets indésirables cutanés pouvaient persister tout au long des 2 ans de suivi mais ne dépassaient un grade 2 que chez 2 patients (1,5 %) sous ipilimumab seul. En revanche, dans le groupe des 403 patients traités par l'association d'ipilimumab et de gp100, 10 patients (2,5 %) avaient un effet indésirable cutané de grade 3/4.

1. Troubles des phanères

Une alopecie parfois profuse à type de pelade a été décrite dans moins de 10 % des cas. Plus rares, des modifications de texture et/ou de couleur des cheveux ont été rapportées chez moins de 1 % des patients [2], de même que des

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

modifications unguéales, surtout liées à un éventuel hypopituitarisme induit, avec des ongles fragiles et à croissance ralentie.

Leur prise en charge n'est pas codifiée.

2. Manifestations dermatologiques spécifiques

Plusieurs dermatoses spécifiques ont été rapportées en association avec l'ipilimumab. Il s'agit rarement de plus de 1 à 2 cas, l'examen histopathologique manque souvent en l'absence de signe de gravité.

>>> Description

Parmi les dermatoses spécifiques associées à l'ipilimumab, ont été décrits :

- Des éruptions lichénoïdes cutanées et muqueuses [3].
- Un prurit *sine materia* ou un prurigo nodulaire [3].
- Des éruptions lupiques et des exacerbations de lupus préexistant.
- Des dermatoses neutrophiliques : plusieurs cas de syndrome de Sweet avec éruption du visage, des membres supérieurs et du dos des mains après la 2^e et la 4^e injection respectivement chez 2 femmes et 1 homme, une ulcération "Pyoderma gangrenosum-like" [4].
- Une sarcoïdose cutanéopulmonaire dont la première description d'une patiente lyonnaise avec un mélanome (MM) au stade IV [5] présentait une lésion unique sarcoïdiforme du visage lors d'un traitement de réinduction à 10 mg/kg, avec atteinte concomitante pulmonaire, d'évolution favorable sous corticothérapie *per os*. Par la suite, une quinzaine de cas similaires ont été rapportés dans la littérature.
- Plusieurs cas de maladie de Grover, 1 cas de dermatite herpétiforme, 1 cas

de dermatomyosite, 3 cas d'éruptions acnéiformes [3] ; enfin, 1 cas de radiodermite survenue 5 jours après le début de l'ipilimumab [3] chez une femme de 59 ans qui recevait sa première cure d'ipilimumab 3 semaines après le début et 5 jours avant la fin de sa radiothérapie.

3. Modifications pigmentaires cutanées

Les troubles pigmentaires cutanés associés à l'ipilimumab sont proches de ceux décrits avec les interférons, tels que le vitiligo et la régression de nævus. Les modifications pigmentaires des phanères sont abordées dans le paragraphe des modifications des phanères.

>>> Description

• Hypopigmentation associée au mélanome

Un vitiligo atteignait au moins 11 % des patients sous ipilimumab dans l'étude de phase II de 2010 [6] contre seulement 2,3 % dans l'étude pivot [1]. Ce vitiligo a deux particularités : il serait prédictif d'une bonne réponse à l'ipilimumab pour certains auteurs (comme précédemment rapporté avec les traitements "classiques" du mélanome) et se renforcerait *a priori* autour des nævus, allant parfois jusqu'à un phénomène de Sutton complet.

À l'inverse, 9 cas de mélanose tumorale sous forme de nodules pigmentés multiples ont été rapportés sous ipilimumab [7].

4. Toxidermies

D'après une méta-analyse regroupant les données de 760 patients dans la littérature, jusqu'à 24,3 % des patients sous ipilimumab auront une toxidermie de tout type et de tout grade mais seulement 2,4 % d'entre eux auront une toxidermie de grade ≥ 3 [8]. Cela représente un risque relatif de toxidermie de tout grade évalué à 4 par rapport à la dacarbazine par exemple [8].

>>> Description

• Exanthèmes prurigineux érythémato-squameux du tronc et de la racine des membres

Ils sont le plus souvent précoces vers la 3^e ou 4^e semaine après le début du traitement (autour de la 2^e injection) et précèdent les éventuels effets indésirables digestifs, mais un délai jusqu'à plus de 17 semaines a été décrit.

Ils sont habituellement peu sévères, épargnant le visage, avec un renforcement possible des lésions en périphérie des nævus [2]. Une hyperéosinophilie sanguine modérée est possible. L'examen histopathologique peut montrer une périvasculite lymphocytaire CD4+ avec un infiltrat de polynucléaires éosinophiles et une spongiose modérée.

Pour certains auteurs, leur survenue, leur délai d'apparition et leur gravité ne seraient pas dose-dépendants car il n'y avait pas de différence significative entre les patients sous 3 *versus* 10 mg/kg, d'après une méta-analyse [8] plus récente qu'une étude contradictoire de phase II [6]. Il n'y avait pas de différence non plus entre les patients traités pour un mélanome métastatique *versus* un autre cancer [8].

À l'extrémité du spectre de ces éruptions, le grade 4 est représenté par le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique [2] décrits chez un patient avec une vascularite leucocyto-clasique évoluant vers un syndrome de chevauchement entre syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ayant entraîné le décès.

La survenue des exanthèmes maculopapuleux sous ipilimumab ne semble pas prédictive de la réponse au traitement anticancéreux.

Leur évolution est favorable dans la majorité des cas en 2 à 3 mois, avec réaggravation ponctuelle possible à

chaque injection. Certains auteurs rapportent une possibilité de persistance pendant toute la durée du suivi (2 ans en moyenne), sans altération de la qualité de vie ni nécessité de modifier le traitement.

● **D'autres toxidermies sévères ont été ponctuellement rapportées :**

- un cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) chez un patient de 77 ans 9 jours après la 2^e injection d'ipilimumab, avec atteinte rénale, mais d'évolution favorable en 1 mois, y compris sur le plan carcinologique [3];
- un cas de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) d'évolution favorable à l'arrêt de l'ipilimumab [9].

>>> **Prise en charge/prévention**

Les exanthèmes érythémato-squameux nécessitent rarement l'interruption du traitement, la prescription de dermocorticoïdes d'activité forte $\pm$ d'un antihistaminique de 2^e génération étant généralement suffisante dans les grades 1 et 2. En cas de grade 3, une corticothérapie orale à 1 mg/kg est proposée pendant 4 semaines avec décroissance progressive, ainsi qu'une interruption au moins transitoire de l'ipilimumab jusqu'au retour à un grade 1.

Ces exanthèmes sont dose-dépendants.

En cas de toxidermie sévère (grade 4), l'ipilimumab sera définitivement contre-indiqué et une corticothérapie orale à 1 ou 2 mg/kg instaurée rapidement.

Anticorps anti-PD-1 et anticorps anti-PD-L1 ont un profil de toxicité cutanée comparable entre eux et avec l'ipilimumab

Le nivolumab, le pembrolizumab (anti-PD-1) et l'atezolizumab (anti-PD-L1) sont des anticorps monoclonaux restaurant l'activité antitumorale des lymphocytes T en bloquant la liaison



Fig. 1 : Vitiligo sous anti-PD-1.

du récepteur inhibiteur PD-1 avec son ligand PD-L1. Ces trois molécules ont des profils de toxicité cutanée comparables entre eux et avec l'ipilimumab, avec majoritairement les exanthèmes maculo-papuleux, le prurit et le vitiligo (fig. 1) (respectivement 7 %, 6 % et 2 % [10]), mais à quelques différences près puisque certaines rares dermatoses décrites avec l'ipilimumab, d'utilisation plus ancienne, ne l'ont pas (encore ?) été avec les anticorps anti-PD-1/PD-L1, (dermatomyosite, syndrome DRESS, dermatoses neutrophiliques, dermatite herpétiforme, prurigo, mélanose tumorale). Leur fréquence de survenue semble toutefois moins importante qu'avec l'ipilimumab, à l'exception des éruptions lichénoïdes. Ces effets secondaires cutanés restent plus fréquents avec les anti-PD-1/PD-L1 que pour les autres organes et de pronostic/évolution similaire à ceux de l'ipilimumab.

En revanche, d'autres dermatoses ont été décrites seulement avec les anti-PD-1/PD-L1, à type d'éruptions eczématiformes ou psoriasiformes, de pityriasis lichénoïdes [11], de pemphigoïdes bulleuses, de carcinomes épidermoïdes et basocellulaires, d'efflorescences de kératoses actiniques et séborrhéiques [12].

1. Particularités des éruptions lichénoïdes

Elles seraient plus fréquentes qu'avec l'ipilimumab, pouvant atteindre 17 % des patients traités d'après Hwang *et al.* [12]. Leur survenue est plus tardive

que l'exanthème maculo-papuleux, en moyenne 3 mois après le début du traitement. Les lésions prurigineuses prédominent sur le tronc et atteindraient rarement les muqueuses. L'examen histopathologique montre un infiltrat riche en histiocytes et des lésions cytotoxiques avec possibles micro-décollements bulleux. L'évolution est favorable sous traitement dermocorticoïde et antihistaminique, sans interruption (ou transitoire) de l'ipilimumab.

2. Éruptions psoriasiformes

Une vingtaine de cas [13] ont été rapportés sous forme d'exacerbation d'un psoriasis connu ou de lésions *de novo*, surtout avec le pembrolizumab. Les lésions peuvent apparaître après plusieurs semaines de traitement, sous forme de plaques, de gouttes, de sébopsoriasis, de kératodermie palmoplantaire, de casque squameux du cuir chevelu, de psoriasis inversé ou de psoriasis pustuleux. Un traitement local habituel est généralement suffisant.

3. Pemphigoïde bulleuse

Douze patients traités par anti-PD-1 et anti-PD-L1 ont été atteints de dermatoses bulleuses assimilées à une pemphigoïde bulleuse (PB) [14], survenues en moyenne plus de 3 mois après le début du traitement. Le traitement a le plus souvent fait appel à une corticothérapie systémique et à une interruption au moins transitoire de l'immunothérapie.

Association d'immunothérapies anticancéreuses

L'inhibition concomitante du CTLA-4 et de l'interaction PD-1/PD-L1 est une voie *a priori* prometteuse dans le traitement du mélanome métastatique [15]. L'association de ces deux voies favorisant l'activité antitumorale des lymphocytes T entraîne logiquement plus de toxicité, notamment cutanée.

Le dossier – Toxicité dermatologique des chimiothérapies

En effet, la survenue d'effets indésirables cutanés est évaluée entre 37,4 et 42 % avec le nivolumab seul (dont 1,5 % de grade 3), entre 43,5 et 58,7 % avec l'ipilimumab seul (dont 2,9 % de grade 3) *versus* entre 58,7 et 71,3 % avec leur association (dont jusqu'à 9,6 % de grade 3). Cependant, si au minimum moins de la moitié des patients sous monothérapie auront des effets cutanés *versus* au minimum un peu plus de la moitié sous bithérapie, l'augmentation de fréquence n'est finalement pas très importante. Elle est sans doute le reflet de la pratique courante où ces molécules sont parfois proposées successivement mais de façon rapprochée chez un malade non répondeur ou en échappement de la monothérapie.

Cette augmentation de fréquence concerne l'ensemble des manifestations cutanées précédemment décrites, en particulier l'exanthème maculopapuleux, le prurit et le vitiligo. L'augmentation de fréquence des éruptions de grade 3 est plus importante en proportion. Cependant, les éruptions de grade 3 ont régressé en 6 semaines environ chez 89 % des patients (n = 9) concernés dans l'étude de phase II comparant monothérapie par ipilimumab (n = 46) et bithérapie par ipilimumab et nivolumab (n = 94) [15].

BIBLIOGRAPHIE

1. HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010;363:711-723.
2. LACOUTURE ME, WOLCHOK JD, YOSIPOVITCH G *et al.* Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:161-169.
3. VOSKENS CJ, GOLDINGER SM, LOQUAI C *et al.* The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*, 2013;8:e53745.
4. GORMLEY R, WANAT K, ELENITSAS R *et al.* Ipilimumab-associated Sweet syndrome in a melanoma patient. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:e211-213.
5. ECKERT A, SCHOEFFLER A, DALLE S *et al.* Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient. *Dermatology*, 2009;218:69-70.
6. WOLCHOK JD, NEYNS B, LINETTE G *et al.* Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*, 2010;11:155-164.
7. STASER K, CHEN D, SOLUS J *et al.* Extensive tumoral melanosis associated with ipilimumab-treated melanoma. *Br J Dermatol*, 2016;175:391-393.
8. MINKIS K, GARDEN BC, WU S *et al.* The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:e121-128.
9. HWANG SJ, CARLOS G, WAKADE D *et al.* Ipilimumab-induced acute generalized exanthematous pustulosis in a patient with metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2016;26:417-420.
10. BRAHMER JR, TYKODI SS, CHOW LQ *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:2455-2465.
11. BELUM VR, BENHURI B, POSTOW MA *et al.* Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*, 2016;60:12-25.
12. HWANG SJ, CARLOS G, WAKADE D *et al.* Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death(PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:455-461.
13. BONIGEN J, RAYNAUD-DONZEL C, HUREAUX J *et al.* Groupe de Recherche sur le Psoriasis and the Groupe Cancérologie Cutanée of the Société Française de Dermatologie the GEM Resopso, Apsoderm and the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e254-257.
14. CURRY JL, TETZLAFF MT, NAGARAJAN P *et al.* Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol*, 2017;44:158-176.
15. POSTOW MA, CHESNEY J, PAVLICK AC *et al.* Nivolumab and ipilimumab *versus* ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015;372:2006-2017.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.