

■ Revues générales

Toxicités cutanées et systémiques des immunothérapies

RÉSUMÉ : L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge thérapeutique en cancérologie avec des taux de réponse thérapeutique inégalés et parfois extrêmement durables dans le mélanome métastatique et de nombreux cancers. Les molécules utilisées à ce jour en dermatologie sont les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), les anti-CTLA-4 (ipilimumab) et les anti-PDL-1 (avelumab). Celles-ci entraînent des effets secondaires immunomédiés chez plus de 60 % des patients traités ; la peau étant l'organe le plus concerné. Le dermatologue est au cœur de la prise en charge de ces complications en tant que prescripteur des immunothérapies dans les tumeurs cutanées, mais aussi en tant que spécialiste d'un organe particulièrement affecté par ces traitements.



C. LHEURE
Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, PARIS.

Les indications des inhibiteurs de check-point immunitaire (ICI) sont de plus en plus vastes. Antérieurement utilisés en situation métastatique dans le mélanome, les anti-PD-1 sont prescrits depuis 2018, en situation adjuvante pour les stades III et depuis peu pour les stades IIB et IIC [1, 2]. La combinaison anti-PD-1 et anti CTLA-4 reste le traitement permettant les réponses thérapeutiques les plus prolongées dans le mélanome métastatique [3, 4]. Une nouvelle association : anti-PD-1 et anti-LAG-3 (relatlimab) est désormais disponible pour les mélanomes métastatiques (remboursement en attente en France) [5]. Enfin, les anti-PD-1/anti-PDL-1 sont prescrits dans les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes de Merkel inopérables ou métastatiques.

Cependant, en modulant l'activité du système immunitaire, les ICI entraînent de nouveaux effets indésirables qualifiés d'IRAEs (*immune-related adverse events*) qui affectent 70 % à 95 % des patients traités, selon les molécules utilisées. Tous les organes peuvent être atteints avec un tropisme imprévisible

mais ce sont les toxicités cutanée, digestive, endocrinienne et hépatique qui sont les plus fréquentes [6]. Ces manifestations auto-immunes et inflammatoires peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital. Ainsi, une prise en charge multidisciplinaire avec des spécialistes d'organes connaissant bien les toxicités immunomédiées est recommandée. Des consensus d'experts ont été publiés et récemment mis à jour, afin d'harmoniser le traitement de ces toxicités bien différentes de celles induites par les chimiothérapies classiques [7, 8].

■ Physiopathologie des effets immunomédiés

Les protéines CTLA-4 (cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), PD-1 (*Programmed Cell death-1*) et LAG-3 (Lymphocyte Activation gene-3) sont des récepteurs co-inhibiteurs exprimés par les lymphocytes T activés. Les ICI sont des anticorps monoclonaux qui bloquent ces co-signaux inhibiteurs afin de réactiver l'immunité anti-tumorale. Certains mécanismes sont soupçonnés d'être impliqués dans la survenue

Revue générale

d'IRAE [6, 9] : l'augmentation d'anticorps présents avant l'initiation des ICI, l'élévation de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-17 dans les colites induites par l'ipilimumab), une activité T cytotoxique croisée contre des antigènes présents à la fois à la surface des cellules tumorales mais également des tissus sains (rapportés dans le vitiligo et les myocardites immunomédiées) [9]. La physiopathologie précise n'est jusqu'à présent pas connue et l'identification de biomarqueur prédictif, utilisable en pratique courante reste à découvrir.

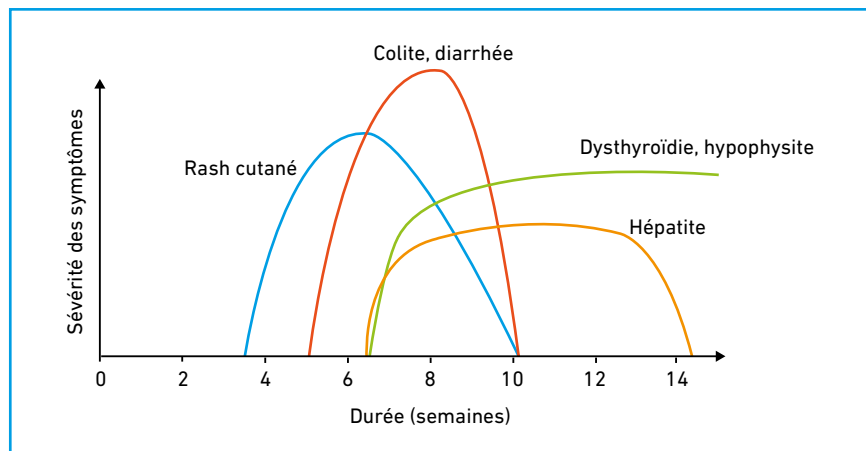


Fig. 1 : Date de survenue (en semaines) des effets secondaires après la première perfusion d'immunothérapie en fonction de l'organe atteint.

Les différents types de toxicité immunomédiée

Les IRAEs surviennent classiquement dans les 3 semaines à 6 mois après le début des ICI avec une médiane de survenue à 40 jours. Leur délai de survenue n'est pas le même selon l'organe atteint (**fig. 1**), et selon la molécule utilisée, les atteintes varient (**tableau I**). Ces effets secondaires affectent plus de 60 % des patients traités par anti-PD-1/anti-PDL-1 ou anti-CTLA-4, et jusqu'à 95 % de ceux traités par la combinaison anti-PD-1 et anti-CTLA-4. Les IRAEs de

grade 3-4 concernent, quant à eux, 25 % des patients traités par anti-CTLA-4, 15 % pour les anti-PD-1/PDL-1 et 55 % pour la bithérapie. La prise en charge se fera selon le grade de sévérité des toxicités défini par la classification CTCAE v5.0. (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Seront détaillées ici les principales toxicités survenant sous anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PDL-1. Le recul concernant les anti-LAG3 est encore récent, leur toxicité sera peu évoquée dans cet article.

1. Toxicité cutanée

Elle est la plus fréquente (> 30 % des patients) et précoce (dès 3 semaines de traitement) des toxicités, quels que soient l'immunothérapie utilisée et le type de tumeur traitée. Dans la grande majorité des cas, la toxicité cutanée est de faible grade et l'immunothérapie pourra être poursuivie avec un traitement par dermocorticoïdes [10, 11]. D'exceptionnels cas de toxidermie sévères (syndromes de Stevens-Johnson ou Lyell, DRESS, pustu-

Organe atteint (Type de toxicité)	Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PDL-1	Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti-PD-1 et anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti-PD-1 et anti-LAG-3 [5]
Peau (EMP, réactions lichénoides, vitiligo, psoriasis)	37-42 %	43-59 %	58-71 %	48 %
Glandes endocrines (dysthyroïdie, hypophysite, diabète de type 1)	– Hypophysite < 1 % – Dysthyroïdie : 6-18 %	– Hypophysite : 1-17 % – Dysthyroïdie : 6 %	– Hypophysite : 8 % – Dysthyroïdie : 22 %	– Hypophysite : 2,5 % – Dysthyroïdie : 24 %
Tube digestif (diarrhée, colite)	10 %	33 %	30 %	14 %
Foie (hépatite)	5 à 10 %	< 4 %	10 à 20 %	6 %
Poumon (pneumopathie interstitielle)	2 %	Rares	6,6 %	4 %
Cœur (myocardite)	0,09 %	Rares	0,027 %	Non décrit
Articulations (arthralgies, arthrites)	5 %	5-10 %	5-10 %	14 %
Rein (néphrite interstitielle)	1 %	1 %	1-6 %	2 %

Tableau I : Incidence des principales toxicités immunomédiées survenant sous inhibiteurs de check-point (issue des études pivots et d'après [19]).

lose exanthématique aiguë généralisée) ont été décrits. La survenue de certains IRAEs cutanés sous anti-PD-1 semble associée à une meilleure réponse thérapeutique. Des recommandations récentes viennent d'être publiées sur la prise en charge des IRAEs dermatologiques [12]. Les toxicités cutanées les plus fréquentes sont détaillées ci-dessous.

>>> L'exanthème maculo-papuleux est la manifestation la plus fréquente : 15 % sous anti-PD-1/PDL-1, 25 % sous anti-CTLA-4 et jusqu'à 55 % avec la combinaison ipilimumab et nivolumab. Les grades 3-4 (> 30 % de la surface corporelle) restent rares : moins de 3 % en monothérapie et 5 % en bithérapie [10]. La présentation est peu spécifique, caractérisée par un exanthème morbilliforme prédominant sur le tronc, puis les membres (**fig. 2**). Un prurit est souvent associé et le visage est classiquement épargné. La biopsie cutanée retrouve des remaniements spongiotiques et eczématiformes, un infiltrat lymphocytaire T et des polynucléaires éosinophiles. Ce rash peut être isolé ou la présentation inaugurale d'une dermatose plus caractéristique : toxidermie grave, dermatose bulleuse, réactions lichénoïdes ; raison

pour laquelle une évaluation dermatologique et une biopsie sont nécessaires en cas de présentation atypique, sévère ou persistante.

L'immunothérapie pourra être poursuivie dans la plupart des cas. Un traitement, à débiter le plus précocement possible, associera des émoullients, antihistaminiques et dermocorticoïdes de puissance forte à très forte (bétaméthasone, propionate de clobétasol). La corticothérapie générale réservée aux formes sévères (grade ≥ 3) est rarement nécessaire.

>>> Le prurit est très fréquent sous immunothérapie : son incidence tous grades confondus est estimée à 13-20 % sous anti-PD-1, 30 % sous ipilimumab et 40 % avec la bithérapie. Il se développe habituellement en même temps qu'un rash, mais peut le précéder ou être isolé.

Une xérose associée est à rechercher car elle peut entretenir les démangeaisons.

>>> Éruptions lichénoïdes : certains exanthèmes maculo-papuleux sont d'authentiques réactions lichénoïdes avec sur la biopsie cutanée une dermite d'interface (vacuolisation de la couche basale, apoptose kératinocytaire suprabasale, infiltrat lymphocytaire T CD4+/CD8+). Leur incidence est probablement sous-estimée. Elles surviennent souvent 6 à 12 semaines, voire des mois après le début des anti-PD-1/PDL-1 [10]. L'aspect clinique est variable allant de l'authentique lichen plan avec papules violines et stries de Wickham à des formes plus frustres (**fig. 3A**). Un atteinte muqueuse (génitale et buccale) et unguéale doit être recherchée. Le prurit peut être extrêmement invalidant. Des lichens plans pemphigoïdes (**fig. 3B**) et scléro-atrophiques ont aussi été rapportés.



Fig. 2 : Exanthème maculopapuleux grade 3 après traitement par nivolumab.



Fig. 3 : Éruptions lichénoïdes. **A :** Lichen plan avec papules violines quadrangulaires du cou et de la face interne du poignet chez un patient traité par atézolizumab (anti-PDL-1) pour un carcinome urothélial de vessie ; **B :** Lichen plan pemphigoid chez une patiente traitée par nivolumab pour un mélanome choroïdien (association de lésions de lichen plan, d'érosions post-bulleuses et de bulles).

Revue générale

La prise en charge consistera en l'application de dermocorticoïdes, d'émollients avec un maintien de l'immunothérapie le plus souvent, même si parfois le retentissement fonctionnel est majeur. Plus rarement, un traitement par actitrétine ou corticothérapie générale sera débuté.

>>> Le psoriasis : il s'agit le plus souvent de la réactivation d'un psoriasis connu mais des formes *de novo* sous ICI ont aussi été rapportées [13]. L'association à un rhumatisme psoriasique est possible mais rare. La présentation clinique la plus rapportée est celle de plaques érythémato-squameuses touchant les zones bastion du psoriasis. Des atteintes palmo-plantaire et du cuir chevelu ainsi que des formes inversées, pustuleuses ou en gouttes sont également possibles (fig. 4). La biopsie cutanée n'est pas nécessaire quand la présentation clinique est typique.

La prise en charge sera dictée par le PASI, le DLQI, la surface corporelle atteinte. Un traitement par dermocorticoïdes ou dérivés de la vitamine D sera généralement suffisant. Si une escalade thérapeutique est nécessaire, elle doit être la moins immunosuppressive possible (acitrétine, apremilast).

>>> Le vitiligo est rapporté sous anti-PD-1/PDL-1 avec une incidence de



Fig. 5 : Vitiligo et poliose des cheveux, cils et sourcils chez un patient traité par ipilimumab et nivolumab pour un mélanome stade IV.

8 %. Il ne survient quasiment que chez les patients traités pour un mélanome et est associé à une meilleure réponse thérapeutique. Les lésions hypopigmentées s'installent progressivement après quelques mois de traitement. Elles sont généralement bilatérales et symétriques, parfois précédées d'une phase inflammatoire. Des formes focales ainsi qu'une dépigmentation autour des métastases cutanées, *nevus* ou zones cicatricielles de curage sont décrites. Une atteinte des cheveux, cils et sourcils est possible (fig. 5). Le vitiligo persiste souvent après

l'arrêt de l'immunothérapie. Les patients doivent en être informés, surtout en situation adjuvante.

>>> Les dermatoses bulleuses auto-immunes : plus d'une centaine de pemphigoïde bulleuse ont été rapportées, principalement avec les anti-PD-1 [14]. La médiane de survenue est de 4 mois après le début des ICI. Dans la moitié des cas, il existe des prodromes : prurit, lésions cutanées érythémateuses peu spécifiques. La présentation clinique est ensuite celle d'une pemphigoïde classique avec des papules et des plaques érythémateuses surmontées de bulles tendues et d'érosions. Est rapportée une atteinte du chef dans 20 % des cas et des muqueuses dans 17 % des cas, comme dans les pemphigoïdes bulleuses classiques. 80 % des patients ont des anti-BP-180 positifs, mais seuls 20 % présentent des anti-BP-230.

La prise en charge consistera en l'application de dermocorticoïdes très forts (propionate de clobétasol) ou l'administration d'une corticothérapie générale. L'immunothérapie est suspendue dans la moitié des cas et sera reprise au cas par cas. Récemment, une vingtaine de patients traités avec succès par rituximab, omalizumab et dupilumab a été rapportée. Ces traitements doivent être discutés de façon collégiale en raison du possible effet immunosuppresseur anti-tumoral du rituximab.

>>> Atteinte des muqueuses et des phanères : la xérostomie n'est pas rare sous anti-PD-1/PDL-1 (4 à 7 % dans les études pivots) et peut altérer la qualité de vie des patients. Les anticorps anti-SSA/SSB sont négatifs, sauf dans les cas exceptionnels de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Des pelades sont rapportées chez 1 % des patients traités par anti-PD-1/PDL-1 et 5 % de ceux sous anti-CTLA-4. Elle peut être localisée ou universelle. Une modification de la texture des cheveux est également possible.



Fig. 4 : Rechute de psoriasis cutané au cours d'un traitement par anti-PDL-1 (atézolizumab) pour carcinome hépato-cellulaire.

Enfin, de rares cas de modifications unguéales ont également été décrits [15].

>>> Rares IRAEs dermatologiques

Les sarcoïdoses avec atteinte pulmonaire (adénopathies médiastino-hilaires, micronodules parenchymateux) sont fréquentes sous ICI. Un certain nombre de cas de granulomatoses cutanées ont également été décrits. Comme dans la sarcoïdose cutanée, les lésions sont préférentiellement situées sur des cicatrices ou des tatouages. Elles peuvent être isolées ou associées à une atteinte systémique qui doit être systématiquement recherchée.

D'exceptionnels cas de dermatomyosite, vascularites, lupus subaigu (fig. 6) sont signalés sous ICI. Récemment des morphées, des sclérodermies systémiques cutanées limitées/étendues ainsi que des fasciites à éosinophiles ont été également mentionnées.

2. Toxicité gastro-intestinale

Les diarrhées et colites surviennent plus fréquemment sous anti-CTLA-4 (33 % et 7 % des cas respectivement) et bithérapie (30 % et 6 %) qu'avec les anti-PD-1 seuls (10 % et 2 %) [16]. Les symptômes associent une diarrhée qui

peut être glairo-sanglante, des douleurs abdominales, de la fièvre. Les colites sévères compliquées de déshydratation, mégacôlon toxique ou perforation sont décrites dans 1 % des cas. Le bilan comprend une coproculture avec recherche de *Clostridium difficile*, une PCR CMV plasmatique pour éliminer les diagnostics différentiels. Une évaluation endoscopique par rectosigmoïdoscopie, si possible coloscopie et fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies digestives, s'impose pour les colites grade ≥ 2 (> 4 selles/j). Elle permettra de confirmer le diagnostic

et d'avoir une évaluation de l'étendue des lésions. Le traitement consistera pour les colites grade 2 en une corticothérapie à action intestinale (budésônide) ou systémique à faible posologie (0,5 mg/kg/j), et pour les colites grade ≥ 3 (à partir de 7 selles/jour) en une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j) voire à des bolus de méthylprednisolone [7, 8]. Une suspension de l'immunothérapie est obligatoire en cas de colite grade ≥ 2 . La décroissance de la corticothérapie se fera sur 4-6 semaines, dès normalisation du transit. En cas de colites cortico-résistantes, une perfusion d'anti-TNF (infliximab) ou de vedolizumab peut être prescrite. La reprise des anti-CTLA-4 est rarement possible, celle des anti-PD-1 est à discuter avec les gastro-entérologues lors de la normalisation du transit et une fois que la corticothérapie générale est inférieure à 20 mg/jour.

Des gastrites, beaucoup plus rares, ont été rapportées. Elles se manifestent par une dysphagie, des douleurs épigastriques et des nausées. Elles peuvent être isolées ou associées à une colite. La stratégie thérapeutique est la même que pour les colites.

3. Toxicité hépatique

La survenue d'hépatite est bien plus rare (< 5 % sous anti-PD-1, 15 % sous bithéra-

POINTS FORTS

- La toxicité cutanée touche 30 % des patients traités par immunothérapie. Les autres toxicités les plus fréquentes sont les colites, les hépatites et les thyroïdites.
- Dans la grande majorité des toxicités cutanées, un traitement par dermocorticoïdes est suffisant sans interruption de l'immunothérapie.
- Pour les toxicités concernant les autres organes, si le grade de sévérité est ≥ 3 , selon la classification CTCAE v5.0 ; l'immunothérapie est classiquement suspendue et une corticothérapie orale de 0,5 à 1 mg/kg/j débutée. Une fois la toxicité traitée, la reprise de l'immunothérapie sera à discuter collégialement.



Fig. 6 : Lupus subaigu survenu après pembrolizumab pour un adénocarcinome pulmonaire.

Revue générale

	Symptômes cliniques	Bilan à réaliser
Colite et gastrite	● Diarrhée ● Nausées si estomac ou intestin grêle atteint	● Éliminer une cause infectieuse autre : Coprocultures avec recherche de Clostridium difficile, PCR CMV sanguine ● Rectosigmoïdoscopie ± endoscopie haute
Hépatite	● Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine) ● Très rarement : ictère, coagulopathie	Éliminer les autres causes d'hépatite : médicaments, alcool, sérologies virales, échographie hépatique (recherche de progression tumorale, lithiase vésiculaire, thrombose portale)
Thyroïdite : hypo ou hyperthyroïdie	● Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine) ● En cas d'hyperthyroïdie : anxiété, tachycardie, fibrillation auriculaire possible	● TSH, T3L, T4L ● Anticorps anti-TPO, anti-thyroglobuline, TRAK ● Scintigraphie thyroïdienne en cas d'hyperthyroïdie non systématique
Hypophysite	● Signes d'insuffisance corticotrope : asthénie, nausées ● Insuffisance corticotrope aiguë plus rare : somnolence, troubles digestifs, hypotension ● Signes compressifs rares : céphalées, troubles visuels	● Dosages hormonaux : cortisol, ACTH, TSH, T4L, T3L, GH, IGF1, stéroïdes sexuels ● IRM hypophysaire si signes compressifs
Pneumopathie	Dyspnée, toux	● Scanner thoracique, EFR ● Éliminer les autres étiologies notamment infectieuses : endoscopie bronchique avec LBA
Toxicité rhumatismale (PPR, polyarthrites séronégatives)	Arthralgies inflammatoires des ceintures ou périphériques	● Bilan auto-immun : anticorps anti-nucléaires, anti-DNA, anti-ENA, anti-CCP, facteur rhumatoïde, ANCA, anticorps des myosites ● Radio des articulations
Toxicité rénale	Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine)	● Échographie rénale pour éliminer une autre cause ● Ionogramme urinaire et sanguin ● Ponction-biopsie rénale en cas de dégradation rapide de la fonction rénale
Méningite ou encéphalite	Céphalées, confusion, photophobie	● IRM cérébrale pour éliminer une progression tumorale ● Ponction lombaire : confirme le diagnostic et élimine les autres étiologies notamment infectieuses
Toxicité neurologique périphérique (polyradiculonévrite, polyneuropathie)	Douleur, déficit sensitivo-moteur	● EMG ● IRM rachidienne pour éliminer une autre cause ● Ponction lombaire
Myocardite	● Peut être asymptomatique ● Dyspnée, défaillance cardiaque ● Douleur thoracique ● Palpitations, syncopes, troubles du rythme	● ECG ● Troponine I, CPK ● Échographie cardiaque ● IRM cardiaque ● Biopsie myocardique si incertitude diagnostique
Cytopénies auto-immunes	● Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine) ● Syndrome anémique, saignements, infections	● Éliminer une cause carencielle : fer, vitamines B12 et B9 ● Frottis sanguin, bilan hémolytique (haptoglobine, LDH, réticulocytes), bilan de syndrome d'activation macrophagique (ferritine, triglycérides) ● Myélogramme

Tableau II : Principales toxicités immunomédiées hors atteinte cutanée : présentation et investigations (d'après [4]). (EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires, LBA : lavage bronchio-alvéolaire, PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélitique, EMG : électromyogramme).

pie) et plus tardive (6-12 semaines après le début des ICI). Il n'y a généralement aucun symptôme et le diagnostic se fait sur le bilan biologique. On considère une hépatite sévère (grade ≥ 3) dès que les ASAT/ALAT sont supérieures à 5 fois la normale et/ou que la bilirubine s'élève à plus de 3 fois la normale. Le bilan doit éliminer une autre étiologie d'hépatite : sérologies virales, échographie abdominale pour rechercher une progression métastatique, une thrombose ou une lithiase. Il faut interroger les patients sur leurs prises médicamenteuses et d'alcool. Les anticorps anti-tissu sont souvent négatifs. Une biopsie hépatique se discute en cas d'hépatite persistante ou de doute sur la cause de l'hépatite.

L'immunothérapie sera arrêtée en cas d'hépatite sévère et sa reprise se discute collégialement, mais est souvent possible pour les anti-PD-1, une fois le bilan hépatique normalisé. Le recours systématique à la corticothérapie générale est de plus en plus discuté et réservé aux hépatites compliquées d'insuffisance hépatocellulaire [17].

4. Toxicités endocriniennes

Elles sont généralement définitives mais leur survenue ne nécessite pas l'arrêt de l'immunothérapie, quel que soit le type de toxicité.

Les thyroïdites sont décrites chez 15-20 % des patients. Elles sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite lors des bilans systématiques réalisés sous ICI. Les thyroïdites débutent par une phase initiale de thyrotoxicose qui peut nécessiter des bêtabloquants en cas de symptômes, puis évoluent vers une hypothyroïdie pour laquelle une hormonothérapie substitutive sera prescrite.

Les hypophysites sont principalement secondaires à l'ipilimumab (10 % vs moins de 1 % avec les anti-PD1/PDL-1). La clinique peut être très variable d'une simple asthénie, troubles digestifs, nau-sées à un syndrome d'insuffisance anté-

hypophysaire global avec céphalées et insuffisance corticotrope aiguë. Il faut être attentif à ces symptômes surtout en présence d'une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie. Le diagnostic sera confirmé par les dosages hormonaux (cortisol, ACTH, TSH, T3L, T4L, GH, IGF1, stéroïdes sexuels) et l'IRM hypophysaire. Celle-ci peut être normale ce qui n'élimine pas le diagnostic. En cas de symptômes évoquant une insuffisance corticotrope aiguë : 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone devront être injectés en urgence. Le traitement sera ensuite une substitution hormonale à adapter en fonction des axes atteints. Une éducation thérapeutique est nécessaire sur les facteurs de risque de décompensation de l'insuffisance corticotrope (fièvre, chaleur, stress) ainsi que la conduite à tenir en cas de décompensation (remise d'une carte et d'une ordonnance avec une prescription anticipée d'hémisuccinate d'hydrocortisone).

L'incidence de survenue du diabète de type 1 est estimée à 1 % sous immunothérapie, avec d'authentiques syndromes polyuro-polydipsiques. Beaucoup plus fréquemment survient une aggravation d'une insulino-résistance ou le déséquilibre d'un diabète de type 2 préexistant [7].

5. Toxicité pulmonaire

Les pneumopathies immunomédiées décrites sont de plusieurs types : interstitielles, organisées ou d'hypersensibilité. Elles surviennent principalement sous anti-PD-1 ou combi-thérapie [7, 8, 18]. Cliniquement, il existe une toux, une asthénie, une dyspnée et des crépitements des bases. Le scanner mettra en évidence des opacités alvéolaires bilatérales et des images en verre dépoli. Le bilan comprend systématiquement : une fibroscopie bronchique avec lavage bronchio-alvéolaire et prélèvements infectieux pour éliminer une cause infectieuse ; ainsi que des explorations fonctionnelles respiratoires afin d'évaluer le retentissement fonctionnel.

L'immunothérapie devra être suspendue pour les atteintes modérées à sévères mais pourra être reprise dans la plupart du temps hormis atteinte très sévère. Une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/j sera également prescrite.

6. Toxicité musculosquelettique

Celle-ci est rapportée avec une incidence de 5-10 % et concerne principalement des pseudo-arthrites rhizoméliques et des polyarthrites séronégatives. Elle peut s'intégrer plus rarement dans le cadre d'une pathologie auto-immune ou inflammatoire : myosites, vasculaites, connectivites... La prise en charge est identique à celle proposée en cas de pathologie auto-immune classique. La suspension de l'immunothérapie est parfois nécessaire, mais sa réintroduction est souvent possible (en l'absence de pathologie inflammatoire sévère associée). Des syndromes du canal carpien très symptomatiques sont également décrits.

7. IRAEs systémiques rares

La survenue de toxicités neurologiques (méningo-encéphalite, polyradiculonévrite, myasthénie), de myocardite, néphrite interstitielle, cytopénies auto-immunes et d'une toxicité oculaire (uvéite, épisclérite, sclérite) sont rares sous ICI avec une incidence < 1 % mais elles doivent être connues et dépistées par l'examen clinique et un bilan biologique avant chaque perfusion (**tableau II**).

BIBLIOGRAPHIE

1. LONG GV, LUKE JJ, KHATTAK MA *et al.* Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022;23:1378-1388.
2. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.

Revue générale

3. WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone *versus* ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:127-137.
4. CARLINO MS, LARKIN J, LONG GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet Lond Engl*, 2021;398:1002-1014.
5. TAWBI HA, SCHADENDORF D, LIPSON EJ *et al.* Relatlimab and nivolumab *versus* nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;386:24-34.
6. POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018;378:158-168.
7. HAANEN J, OBEID M, SPAIN L *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022;33:1217-1238.
8. SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO BD *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2021;39:4073-4126.
9. COMONT T, BELLIERE J, SIBAUD V *et al.* Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019: mise au point. *Rev Médecine Interne*, 2020;41:37-45.
10. GEISLER AN, PHILLIPS GS, BARRIOS DM *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1255-1268.
11. SIBAUD V, BOULINGUEZ S, PAGES C *et al.* [Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors]. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:313-330.
12. APALLA Z, NIKOLAOU V, FATTORE D *et al.* European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:332-350.
13. NIKOLAOU V, SIBAUD V, FATTORE D *et al.* Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1310-1320.
14. ASDOURIAN MS, SHAH N, JACOBY TV *et al.* Association of bullous pemphigoid with immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer: a systematic review. *JAMA Dermatol*, 2022;158:933-941.
15. LACOUTURE M, SIBAUD V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:31-39.
16. NIELSEN DL, JUHL CB, CHEN IM *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: incidence and management. a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2022;109:102440.
17. GAUCI ML, BAROUDJIAN B, BEDEREDE U *et al.* Severe immune-related hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors: clinical features and management proposal. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021;45:101491.
18. NAIDOO J, WANG X, WOO KM *et al.* Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*, 2017;35:709-717.
19. DELAUNAY M, CARON P, SIBAUD V *et al.* Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Rev Mal Respir*, 2018;35:1028-1038.

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