

# Algorithmes de prise en charge des toxicités cutanées des immunothérapies (anti PD1, PD-L1, CTLA-4)

Mai 2017

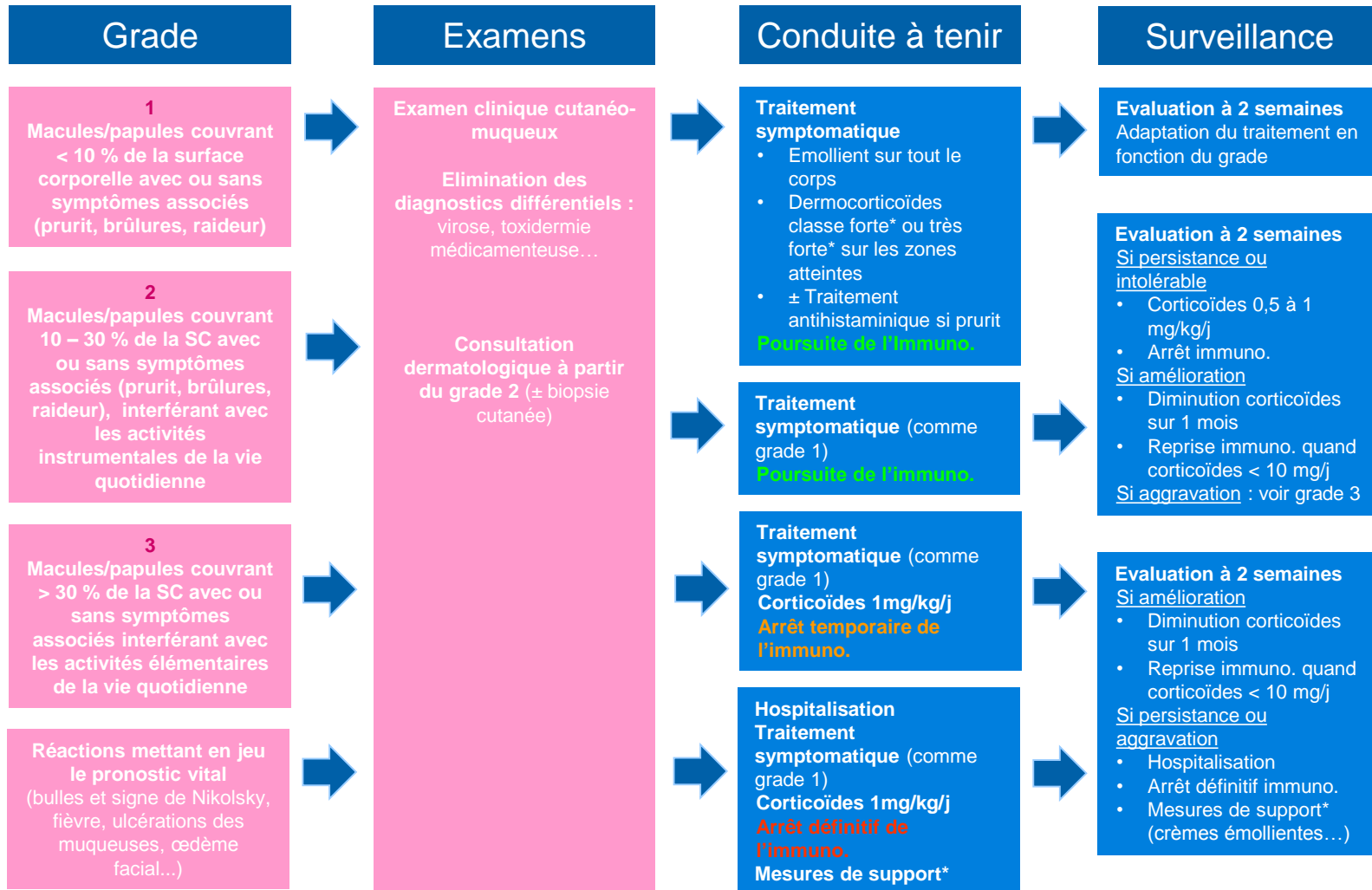


Réseau de Cancérologie d'Aquitaine



# Eruption maculo-papuleuse

Les effets secondaires cutanés touchent plus de 40% des patients traités par immunothérapies. L'éruption maculo-papuleuse constitue l'effet secondaire cutané le plus fréquent. Il apparaît dès les premières perfusions. Il touche principalement le tronc et les extrémités, épargne le visage le plus souvent. Brûlures ou prurit sont souvent associés.



SC : surface corporelle

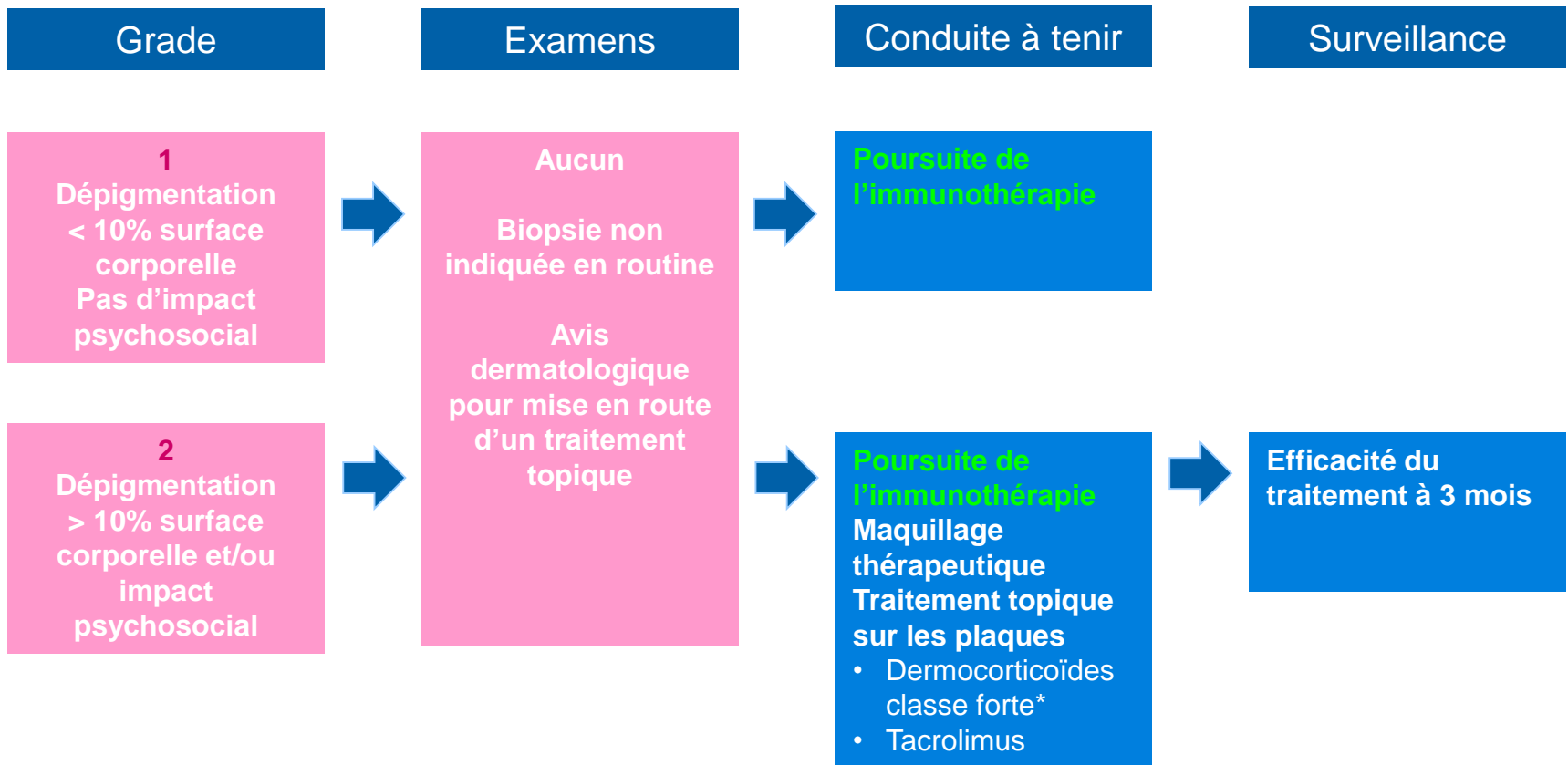
Activités instrumentales : capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...

Activités élémentaires de la vie quotidienne : capacité à faire sa toilette, s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité

Signe de Nikolsky : signe permettant de mettre en évidence le décollement de la peau saine, par simple frottement fort d'un doigt

Immuno. = immunothérapies anti PD1, PD-L1, CTLA-4

# Vitiligo



# Psoriasis induit



Grade	Examens	Conduite à tenir	Surveillance
Psoriasis limité < 10% de la surface corporelle	Aucun examen  <b>En cas de doute diagnostique :</b> biopsie (rarement nécessaire) ou <b>avis dermatologique</b>	<b>Traitement local</b> -Dermocorticoïdes* -Dermocorticoïdes* + analogue de la vitamine D	Evaluer l'efficacité du traitement  <b>Si insuffisant : avis dermatologique</b>
Psoriasis diffus > 10% de la surface corporelle		<b>Traitement local</b> -Dermocorticoïdes* -Dermocorticoïdes* + analogue de la vitamine D Avis dermatologique : Acitrétine ? Méthotrexate ?	
	<b>Poursuite de l'immunothérapie</b>		

- Plaques érythémato-squameuses bien limitées des membres et du tronc
- Plus rarement, atteinte des plis et palmo-plantaire
- Asymptomatique, sans prurit
- Le plus souvent, aggravation d'un psoriasis pré-existant plutôt que d'un psoriasis *de novo*
- Délai d'apparition : 1 à 3 mois ; plus court si psoriasis pré-existant

# Prurit isolé

Grade	Examens	Conduite à tenir	Surveillance
<p><b>1</b> Léger ou localisé</p>	Aucun	Emollients Anti-histaminiques oraux	<p>Evaluer l'amélioration</p> <p>Surveiller l'absence d'apparition de lésions cutanées</p>
<p><b>2</b> Intense ou diffus, intermittent, lésions de grattage, lichénification</p>		Emollients, Dermocorticoïdes* Anti-histaminiques oraux	
<p><b>3</b> Intense et diffus, constant, limitant les activités quotidiennes et le sommeil</p>		Emollients, Dermocorticoïdes* Anti-histaminiques oraux à forte dose (4/j) Gabapentine, pregabaline, doxépine...	
		<b>Poursuite de l'immunothérapie</b>	



Lésions de grattage

# Lésions lichénoïdes – Lichen induit



## Grade

**1**

Lésions limitées  
< 10% surface corporelle, prurit modéré

## Examens

**Aucun examen indispensable**

**Mais avis dermatologique souhaitable**

pour confirmer le diagnostic +/- biopsie\*

Examen clinique : rechercher une atteinte muqueuse (rare)

## Conduite à tenir

Anti-histaminiques, Emollients  
Dermocorticoïdes classe forte\* ou très forte\*

Anti-histaminiques, Emollients  
Dermocorticoïdes classe forte\* ou très forte\*  
+/- corticothérapie générale si échec

**Poursuite de l'immunothérapie**

## Surveillance

Evaluer l'efficacité du traitement et si insuffisant : **avis dermatologique**



**2**

10-30% surface corporelle +/- prurit modéré intermittent

**3**

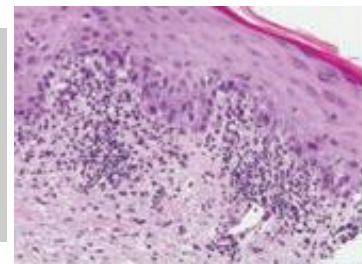
> 30% surface corporelle, +/- prurit avec gêne sur la vie quotidienne et le sommeil

Apparaît surtout dans les 8 premiers mois de l'immunothérapie.  
**Surtout atteinte cutanée** : papules érythémato-violacées, haut du dos et décolleté surtout. **Prurit ++**

**Atteinte buccale** : réseau blanchâtre faces internes des joues, gencives +/- érosions.

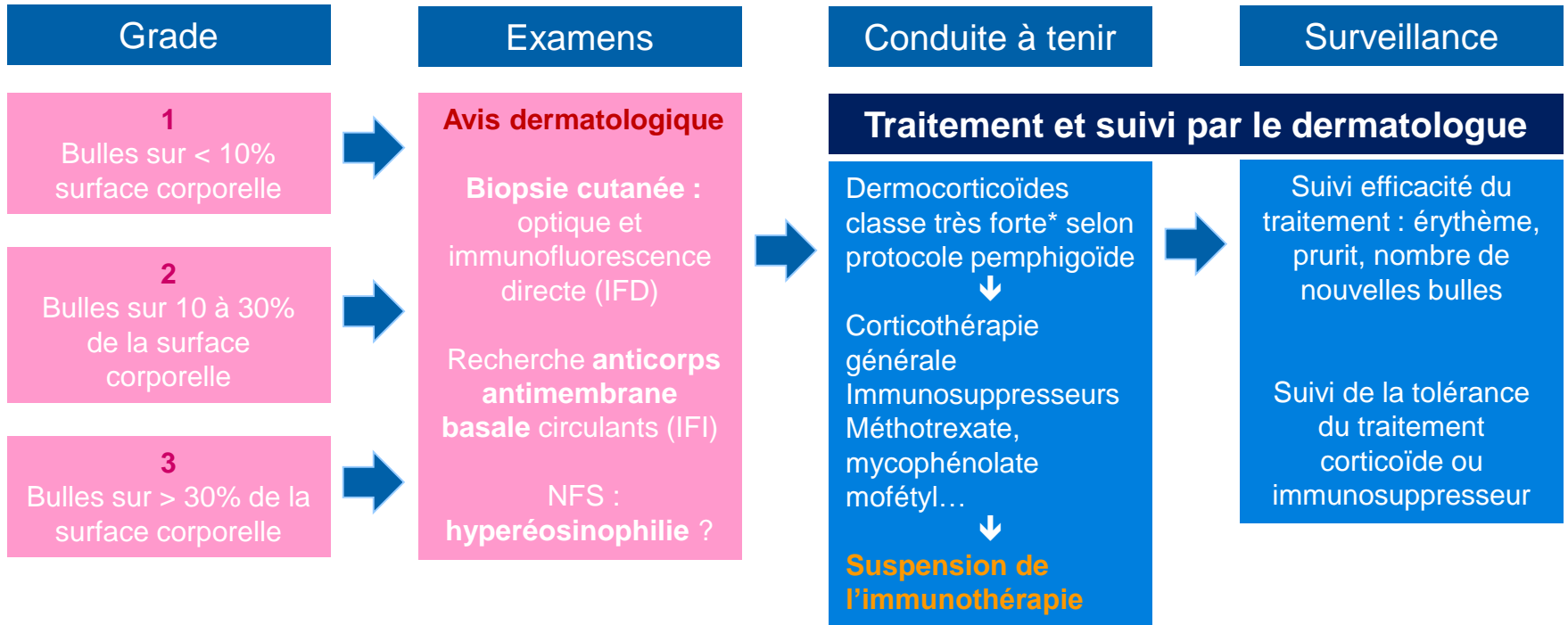


**\*Biopsie cutanée** (non systématique) : infiltrat lichénoïde (dermatose d'interface) avec vacuolisation de la basale

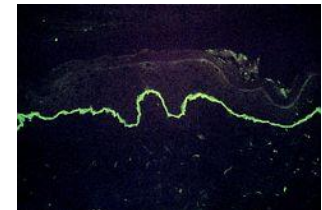
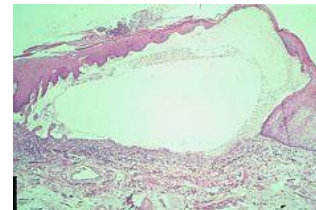


Joseph RW et al. Cancer Immunol Res 2014

# Pemphigoïde



Placards érythémateux, bulles tendues, prurit  
Apparition 3 semaines à 20 mois après le début de l'immunothérapie



Biopsie : bulle sous-épidermique, IFD : dépôts d'Immunoglobulines le long de la membrane basale

*Hwang SJ et al. Melanoma Res 2016*  
*Damsky W et al. JAAD 2016*

# Exemples de dermocorticoïdes

- Dermocorticoïdes classe forte
  - Bétaméthasone (Diprosone<sup>®</sup>, Betneval<sup>®</sup>)
  - Diflucortolone (Nérisone<sup>®</sup>)
  - Fluticasone (Flixovate<sup>®</sup>)
  - Hydrocortisone (Locoïd<sup>®</sup>, Efficort<sup>®</sup>)
  - Difluprednate (Epitopic<sup>®</sup>)
- Dermocorticoïdes classe très forte
  - Clobétasol (Dermoval<sup>®</sup>, Clarelux<sup>®</sup>)
  - Bétaméthasone (Diprolène<sup>®</sup>)



# Mesures de support

- Nettoyants : savon liquide de préférence (type surgras ou syndet), pain dermatologique, huile lavante
- Crème émolliente (exemple : Dexeryl<sup>®</sup>, Lipikar<sup>®</sup>, Atoderm CHT<sup>®</sup> ou Atoderm D-COR<sup>®</sup>...) : une à deux fois par jour
- Photoprotection : vêtements couvrants, lunettes teintées, chapeau, crème solaire SPF 50
- Eviter les applications de produits irritants (type parfum ou déodorant en spray ou alcoolisé, sparadrap...) ou allergisants, porter des vêtements amples plutôt en coton, éviter la laine

# Bibliographie

Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2015;11(17):2471-84. doi: 10.2217/fon.15.118. Review

Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015 Sep 4;13:211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8. Review

Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist.* 2013 Jun;18(6):733-43. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0483. Review

Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 15;22(4):886-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1136

Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, Viollet R, Thomas M, Roy S, Benannoune N, Tomasic G, Soria JC, Champiat S, Texier M, Lanoy E, Robert C. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016 Jan;152(1):45-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2707

Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, Booher SL, Berman DM, Rosenberg SA, Hwang ST. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol.* 2006 Feb;142(2):166-72

Johnson DB, Wallender EK, Cohen DN, Likhari SS, Zwerner JP, Powers JG, Shinn L, Kelley MC, Joseph RW, Sosman JA. Severe cutaneous and neurologic toxicity in melanoma patients during vemurafenib administration following anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunol Res.* 2013 Dec;1(6):373-7. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0092

Joseph RW, Cappel M, Goedjen B, Gordon M, Kirsch B, Gilstrap C, Bagaria S, Jambusaria-Pahlajani A. Lichenoid dermatitis in three patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunol Res.* 2015 Jan;3(1):18-22. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0134

Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):161-9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.035. Review

# Bibliographie

Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. 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 Sep;69(3):e121-8. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.963. Review

Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2375-91. doi: 10.1093/annonc/mdv383. Review

Ohtsuka M, Miura T, Mori T, Ishikawa M, Yamamoto T. Occurrence of Psoriasiform Eruption During Nivolumab Therapy for Primary Oral Mucosal Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015 Jul;151(7):797-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0249

Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, Lin K, Quagliano P, Rappersberger K, Ortiz-Urda S. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol*. 2015 Nov;151(11):1206-12. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1916

Schaberg KB, Novoa RA, Wakelee HA, Kim J, Cheung C, Srinivas S, Kwong BY. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol*. 2016 Apr;43(4):339-46. doi: 10.1111/cup.12666

Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. 2016 Jul;28(4):254-63. doi: 10.1097/CCO.0000000000000290

Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Mar;44:51-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001. Review

# Groupe de travail

## REDACTEURS

<b>Coordonnateurs</b>	BEYLOT-BARRY	Marie	Dermatologie	Hôpital Saint André	BORDEAUX
	DEVAUX	Suzanne	Dermatologie	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
<b>Rédacteurs</b>	BREILH	Dominique	Pharmacie	Hôpital Haut Lévêque	PESSAC
	GALLAND-GIRODET	Sigolène	Radiothérapie	Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine	BORDEAUX
	PHAM-LEDARD	Anne	Dermatologie	Hôpital Saint André	BORDEAUX
	PREY	Sorilla	Dermatologie	Hôpital Saint André	BORDEAUX
	SERVANT	Vincent	Pharmacie	Hôpital Haut Lévêque	PESSAC

## RELECTEURS

BOUYSSOU-GAUTHIER	Marie-Laure	Dermatologie	Centre Hospitalier	LIBOURNE
BROUILLAUD	Antoine	Pharmacie	OMEDIT	BORDEAUX
CELERIER	Philippe	Dermatologie	Centre Hospitalier	LA ROCHELLE
DOUSSET	Léa	Dermatologie	Hôpital Saint André	BORDEAUX
DUGUEY-CACHET	Odile	Coordination 3C	Institut Bergonié	BORDEAUX
DUTRIAX	Caroline	Dermatologie	Hôpital Saint André	BORDEAUX
FORESTIER	Catherine	Pharmacie	Pharmacie Chasserat	SANGUINET
GARRIDO	Olivier	IDEC	Institut Bergonié	BORDEAUX
JOUARY	Thomas	Dermatologie	Centre Hospitalier	PAU
KOSTRZEWA	Elise	Dermatologie	Centre Hospitalier	LIBOURNE
LEGRAIN-LIFERMANN	Valérie	Dermatologie	Centre Hospitalier	DAX
LEMARCHAND	Alain	Médecine générale	Cabinet privé	BORDEAUX
LOULIERE	Bertrice	Pharmacie	OMEDIT	BORDEAUX
LOUVRIER	Marion	Pharmacie	OMEDIT	BORDEAUX
MARIE	Jerôme	Dermatologie	Centre Hospitalier	PERIGUEUX

# Référents régionaux

Ville	Etablissement	Nom du référent		Tél	Mail
BAYONNE	Centre Hospitalier	DEVAUX	Suzanne	-	sdevaux@ch-cotebasque.fr
BORDEAUX	Hôpital Saint André	BEYLOT-BARRY	Marie	-	marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr
BORDEAUX	Hôpital Saint André	DOUSSET	Léa	-	lea.dousset@chu-bordeaux.fr
BORDEAUX	Hôpital Saint André	DUTRI AUX	Caroline	-	caroline.dutriaux@chu-bordeaux.fr
BORDEAUX	Hôpital Saint André	PHAM-LEDARD	Anne	-	anne.pham-ledard@chu-bordeaux.fr
BORDEAUX	Hôpital Saint André	PREY	Sorilla	-	sorilla.prey@chu-bordeaux.fr
DAX	Centre Hospitalier	LEGRAIN-LIFERMANN	Valérie	05 58 35 66 97	legrain-lifermannv@ch-dax.fr
LA ROCHELLE	Centre Hospitalier	CELERIER	Philippe	-	philippe.celerier@ch-larochelle.fr
LIBOURNE	Centre Hospitalier	BOUYSSOU-GAUTHIER	Marie-Laure	05 57 55 26 05	marie-laure.bouyssou-gauthier@ch-libourne.fr
LIBOURNE	Centre Hospitalier	KOSTRZEWA	Elise	05 57 55 26 05	elise.kostrzewa@ch-libourne.fr
PAU	Centre Hospitalier	JOUARY	Thomas	05 59 72 67 96	thomas.jouary@ch-pau.fr
PERIGUEUX	Centre Hospitalier	MARIE	Jerôme	-	jerome.marie@ch-perigueux.fr