

1^{ère} Rencontre de Pharmacovigilance du CRPV Marseille Provence Corse
Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance

TOXICITE DERMATOLOGIQUE DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES

Docteur Jacqueline Ponté



INDICATIONS DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES ET PRINCIPALES MOLECULES

Drug	Target	Indication
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
Nivolumab	PD-1	Melanoma, non-small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, classic Hodgkin's lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma, non-small-cell lung cancer, classic Hodgkin's lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, gastric cancer, solid tumors with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Atezolizumab	PD-L1	Non-small-cell lung cancer, urothelial carcinoma
Avelumab	PD-L1	Merkel-cell carcinoma, urothelial carcinoma
Durvalumab	PD-L1	Urothelial carcinoma

CTLA-4

(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)

- Régulation négative sur les lymphocytes découlant de l'interaction de CTLA-4 avec ses ligands B7.1 et B7.2
- Ac Anti-CTLA-4 restaure le phénotype cytotoxique antitumoral

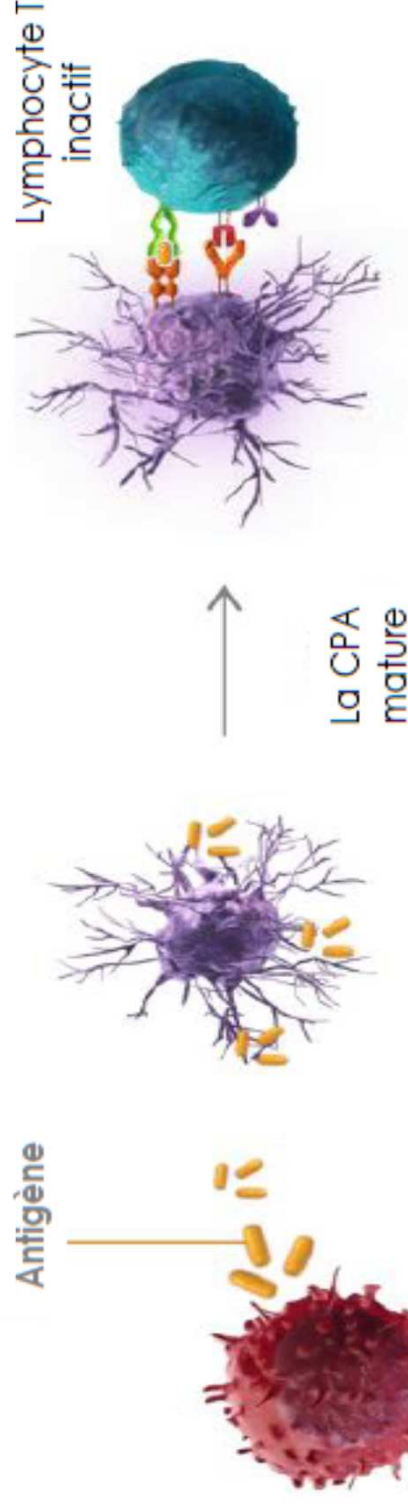
PD-1 (sur cellule immunitaire)
programmed death 1

PD-L1 (sur cellule tumorale ou microenvironnement)
programmed cell death ligand 1

- Les molécules ciblant PD-L1/PD1 vont rediriger les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) vers un phénotype antitumoral cytotoxique

Activation de la cellule T: les antigènes associés à la tumeur

Les **antigènes associés à la tumeur** peuvent déclencher une réponse immunitaire cellulaire particulière à la tumeur:

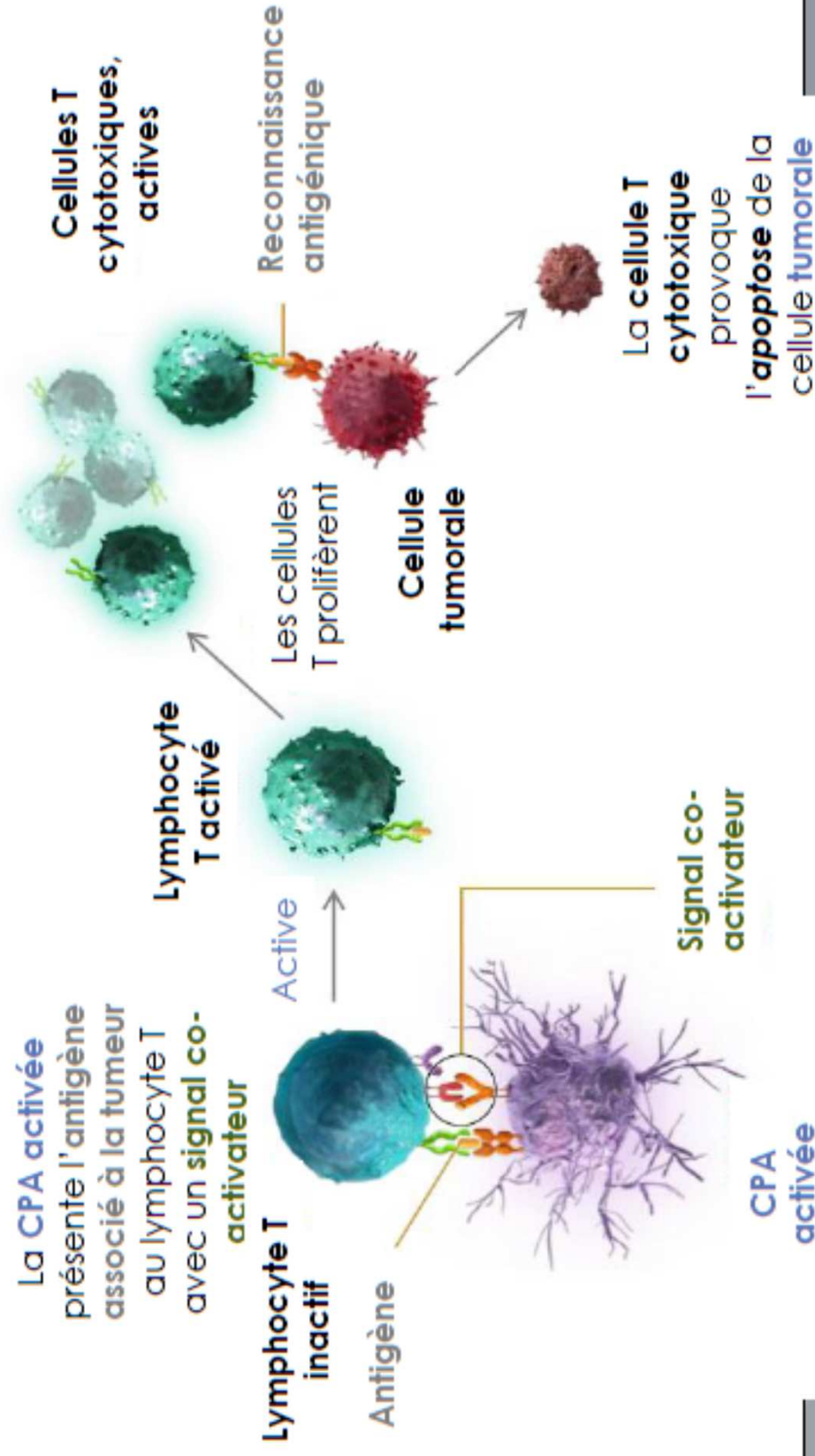


1
Les **tumeurs** expriment une multitude de protéines, connues comme les **antigènes associés à la tumeur**

2
La cellule **présentant l'antigène (CPA)** capturent les antigènes associés à la tumeur

3
La **CPA activée** peut interagir avec les cellules T

Activation de la cellule T: les cellules T cytotoxiques



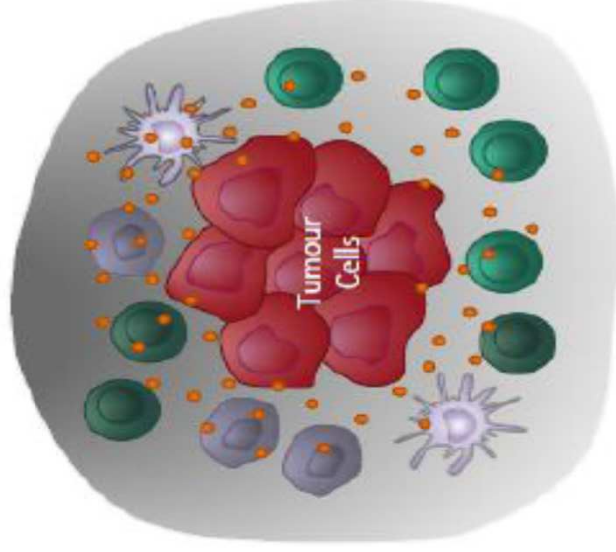
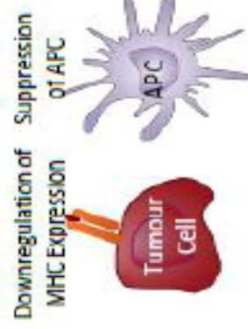
Évasion immunitaire du cancer

Plusieurs tumeurs échappent à la réaction immunitaire en créant un microenvironnement immunosuppresseur qui empêche une réponse antitumorale efficace

Recruitment of immunosuppressive cells



Ineffective presentation of tumour antigens to the immune system



Release of immunosuppressive factors



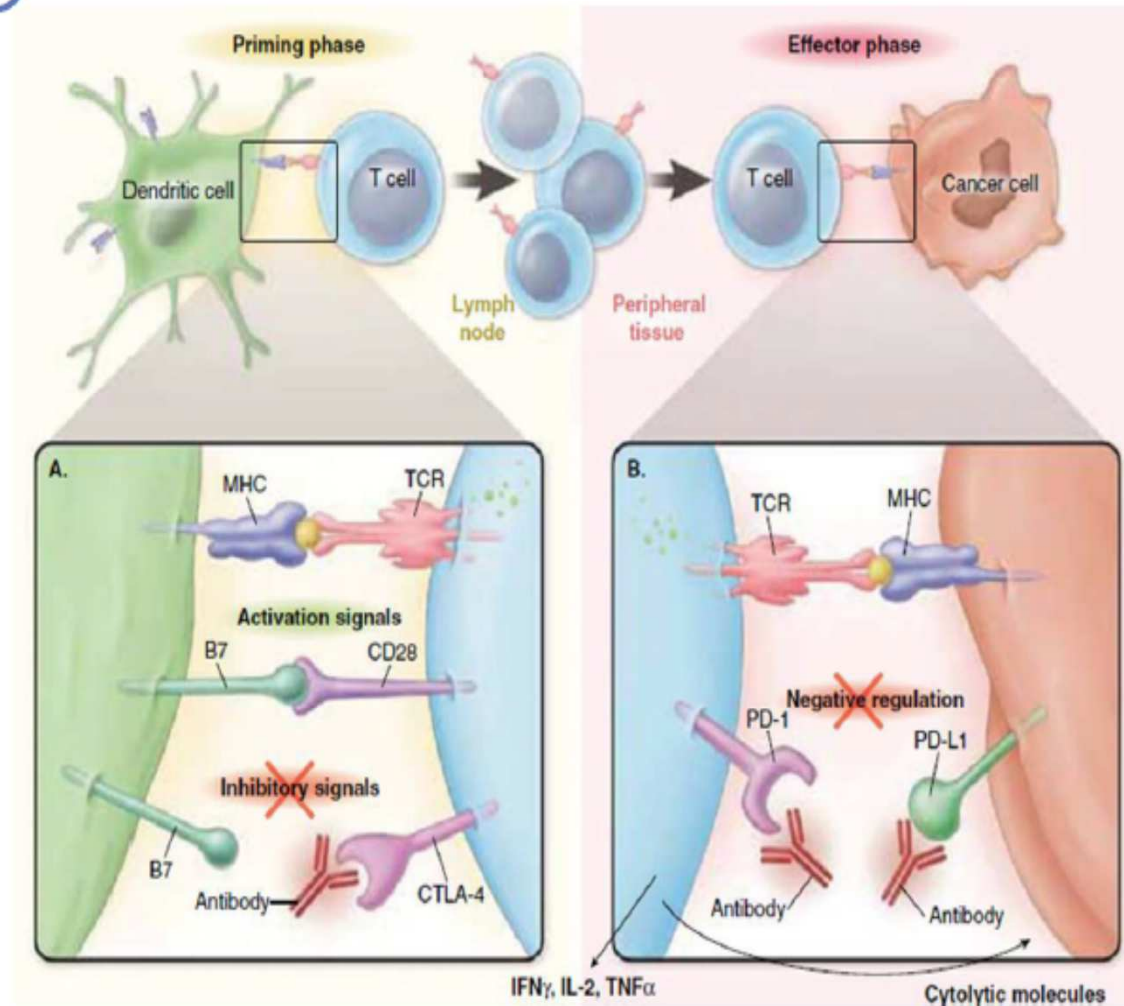
T-cell checkpoint dysregulation











Tumour Microenvironment

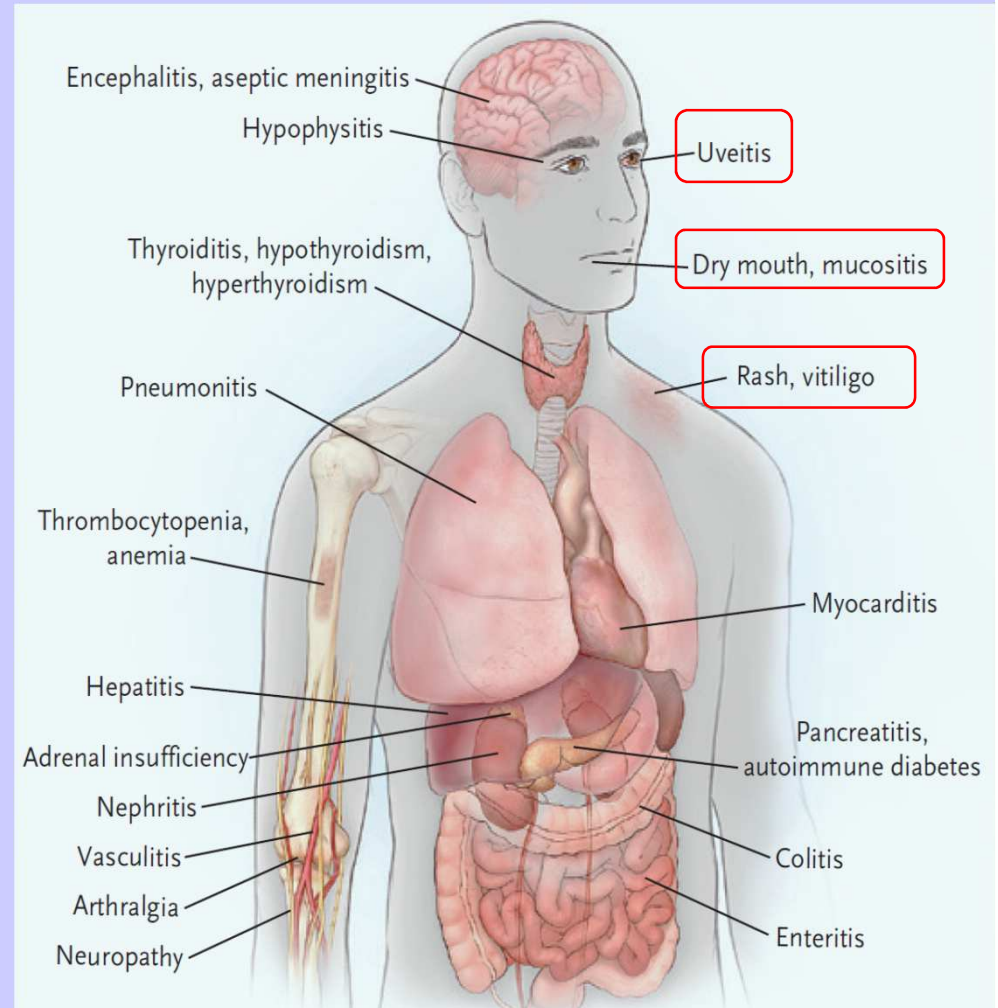
The mechanisms tumours use to escape the immune system provide a range of potential therapeutic targets for cancer

CTLA4 et PD1: phases d'amorçage et effectrice



Organe	Étiologies des toxicités	Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1	Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti-CTLA4 et anti-PD-1/L-1
	Pneumopathie interstitielle diffuse	De 1% à 5%	Peu décrit	6,6%
	Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions lichenoïdes Vitiligo Atteinte muqueuse buccale	De 37,4 à 41,9%	De 43,7 à 58,7%	Jusqu'à 71,3%
	Hypophysite Dysthyroïdie Diabète type 1 Insuffisance surrénalienne	Hypophysite : <1% Dysthyroïdies: 6-18%	Hypophysite : 1-17% Dysthyroïdies : 6%	Hypophysite : 8% Dysthyroïdies : 22%
	Diarrhées Entérocolites	15%	30%	35 à 40%
	Hépatite auto-immune	5 à 10 %	<4%	10 à 20%
	Myocardite	0,09%	Plusieurs cas rapportés	0,027%
	Arthralgies Polyarthrite	5%	5 à 10%	Jusqu'à 10%
	Néphrite interstitielle Néphrite granulomateuse	1%	1%	Jusqu'à 6%

TOXICITE CUTANEE PLUS FREQUENTE AVEC LES ANTI-CTLA-4 QU'AVEC LES ANTI PDL-1/PD-1



Données quantitatives des principales toxicités dermatologiques induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Effets indésirables dermatologiques sélectionnés % fréquence globale (% grade ≥ 3)	Pembrolizumab	Nivolumab	Ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab
Ensemble, %	Non disponible	34–42 (≤ 2)	43,5–58,5 (≤ 3)	58,5–71,5 (4–9,5)
Exanthème, %	13–21 (≤ 2)	13–21,5 (≤ 1)	14,5–26 (≤ 2)	28,5–55 (3–5)
Exanthème maculo-papuleux, %	1,5–3,5	2,5–4,5	2,5–17,5	12–16
Prurit, %	14–21 (≤ 1)	17–19 (≤ 1)	24,5–35,5 (≤ 1)	33–47 (≤ 2)
Vitiligo, %	9–11	7,5–10,5	1,5–8,5	6,5–11

Algorithme modifié de prise en charge de l'exanthème maculo-papuleux sous IPCI

Grade 1

Macules/papules recouvrant <10% surface corporelle, avec ou sans symptômes fonctionnels (par ex. prurit, sensations de brûlure....)

Poursuite de l'immunothérapie

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes locaux forts, antihistaminiques...)

Réévaluation clinique après 2/3 semaines

Grade 2

Macules/papules recouvrant 10 à 30 % de la surface corporelle, avec ou sans symptômes fonctionnels (par exemple prurit, sensations de brûlure....)

Limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne

Poursuite de l'immunothérapie

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes locaux forts ou très forts, antihistaminiques...)

Biopsie cutanée si lésions atypiques ou mal tolérées

si lésions persistantes et mal tolérées : Corticothérapie orale (0,5 -1 mg/kg, décroissance progressive sur 1 mois et reprise du traitement si grade \leq 1 et dose <10mg/j)

Grade 3

Macules/papules recouvrant > 30 % de la surface corporelle, avec ou sans symptômes fonctionnels (par ex. prurit, sensations de brûlure....)

Limitation des activités indispensables de la vie quotidienne

Arrêt de l'immunothérapie

Biopsie cutanée

Prise en charge symptomatique (émollients, corticoïdes forts ou très forts, antihistaminiques...)

Corticothérapie orale (0,5 -1 mg/kg, décroissance progressive sur 1 mois et reprise du traitement si grade \leq 1 et dose <10mg/j)

Réaction potentiellement grave

(vésicules ou bulles, décollement cutané, exanthème avec exfoliation, fièvre associée, atteintes muqueuses, œdème facial, signe de Nikolsky etc.)

Arrêt définitif de l'immunothérapie
prise en charge rapide, en milieu spécialisé

* Une biopsie cutanée doit être réalisée en cas de lésions atypiques, de grade 2 persistant et/ou mal toléré, de grade 3 ou de réaction potentiellement grave

Eruption maculo-papuleuse

Grade

Examens

Conduite à tenir

Surveillance



Grade 1 à 2

de la vie quotidienne

Réactions mettant en jeu le pronostic vital (bulles et signe de Nikolsky, fièvre, ulcérations des muqueuses, œdème facial...)



Grade 2 à 3

Hospitalisation
Traitement symptomatique (comme grade 1)
Corticoïdes 1mg/kg/j
Arrêt définitif de l'immuno.
Mesures de support*




corticoïdes < 10 mg/j

Si persistance ou aggravation

- Hospitalisation
- Arrêt définitif immuno.
- Mesures de support* (crèmes émoullientes...)

Prurit isolé


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

Vitiligo



Vitiligo du dos de la main et sur cicatrice de curage inguinal (Nivolumab)

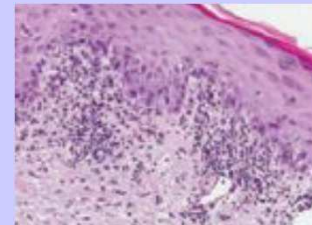
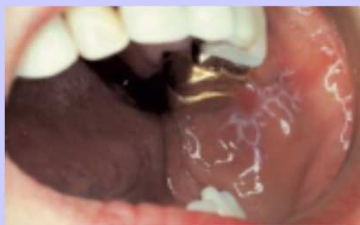
Psoriasis induit

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

Lésions lichénoïdes – Lichen induit



Atteintes palmaires et unguéales lichénoïdes sous Nivolumab



Pemphigoïde



Pemphigoïde bulleuse induite (pembrolizumab)

TOXICITES DERMATOLOGIQUES RARES AVEC LES IPCI

Kerato-acanthomes éruptifs [89], kératoses actiniques et carcinomes épidermoïdes [22]
Inflammation de kératoses actiniques [24]
Radiosensibilisation [34,90]
Maladie de Grover [47–50]
Dermatoses neutrophiliques (syndrome de Sweet, Pyderma gangrenosum) [34,81–84]
Dermatomyosite [64–66]
Syndrome de Sjögren [70]
Vascularite nécrosante [68]
Éruptions acnéiformes [22,85–87] et rosacée papulopustuleuse [20,85,88]
Granulomes annulaires (en cours de publication)
Réactions inflammatoires pseudo-cellulitiques péri-tumorales [18]
Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, PEAG, DRESS, érythème polymorphe, [3,22,30]
Photosensibilité [4,11,19,22,34]
Urticaire [11]
Alopécie, pelade, modifications de la couleur des cheveux [11,18,91,92]
Syndrome sclérodermiforme [93]
Dystrophies unguéales [91,94]

PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée ; DRESS : Drug Eruption with Eosinophilia and Systemic Symptoms (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).

- Effets indésirables les plus fréquents
- Incidence: +/- 50% avec les anti-CTLA-4 (< avec les anti PDL-1/PD-1)
- Toxicité cutanée majorée par l'association **Anti-CTLA-4/ Anti PDL-1/PD-1**
- Ne nécessitent habituellement pas l'arrêt de l'immunothérapie
- Principale atteinte: exanthème maculopapuleux