

# Prise en charge des toxicités cutanées des immunothérapies aux urgences



- Généralités
- Grading
- Classification
- Aux urgences (prurit, exanthème, décollement)
- Quelques cas
- Conclusions

# Dermatologic immune-related adverse events (D-irAEs)

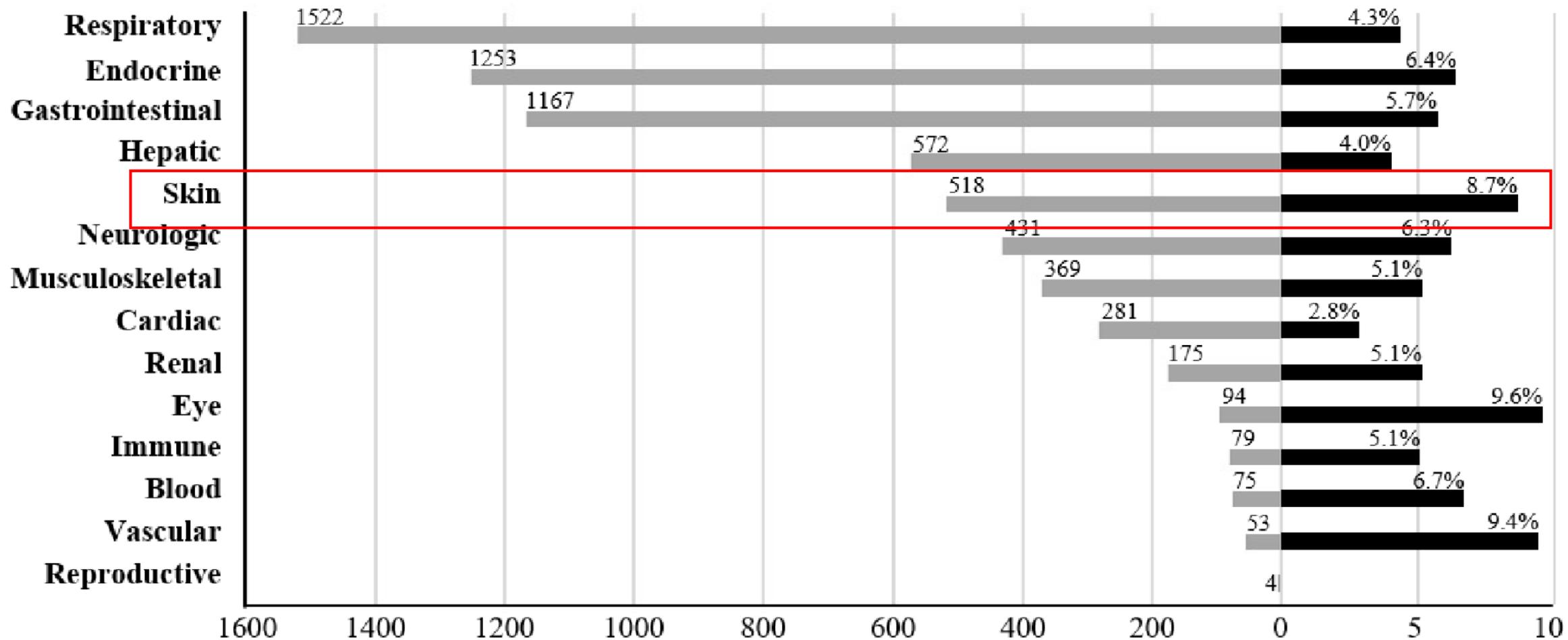
- **Les plus fréquents et les premiers à se manifester**  
Environ 30 % des patients traités avec des anti-PD-(L)1 et 50 % avec anti-CTLA-4, parmi lesquels 1-3 % présentent un grade 3 ou plus.<sup>1</sup>
- **Suggérés comme prédictifs d'autres irAEs<sup>2</sup>**  
Ils doivent donc être surveillés de près.
- **Les antécédents de dermatoses préexistantes**  
semblent augmenter significativement le risque de développement et la sévérité des D-irAEs.<sup>2</sup>

# D-irAEs début

- Majorité **dans les 12 semaines après début ICI**
- Selon consensus expert américain...pour considérer une réaction comme D-irAE elle **doit survenir dans les 12 mois après la dernière infusion d'ICI<sup>1</sup>**
- Exclure autres pathologies ou une exacerbation d'une pathologie pre existante... pas toujours facile

# “Late onset” irAEs

- > 3 mois après arrêt de l’ICI
- Possible: ICI encore détectable dans l’organisme 1 an après l’arrêt du traitement
- Association avec:
  - Rapporté plusieurs irAEs
  - Rapporté des D-irAEs
  - Mélanome



Mainly vitiligo and pemphigoid

Number of ICSRs with ICI-related irAEs

Proportion of ICSRs with ICI-related late-onset irAEs

# Grading D-irAEs

## Grade 1

- Macules/papules sur **<10%** BSA; avec ou sans symptômes (e.g. prurit, brulure, tension)

## Grade 2

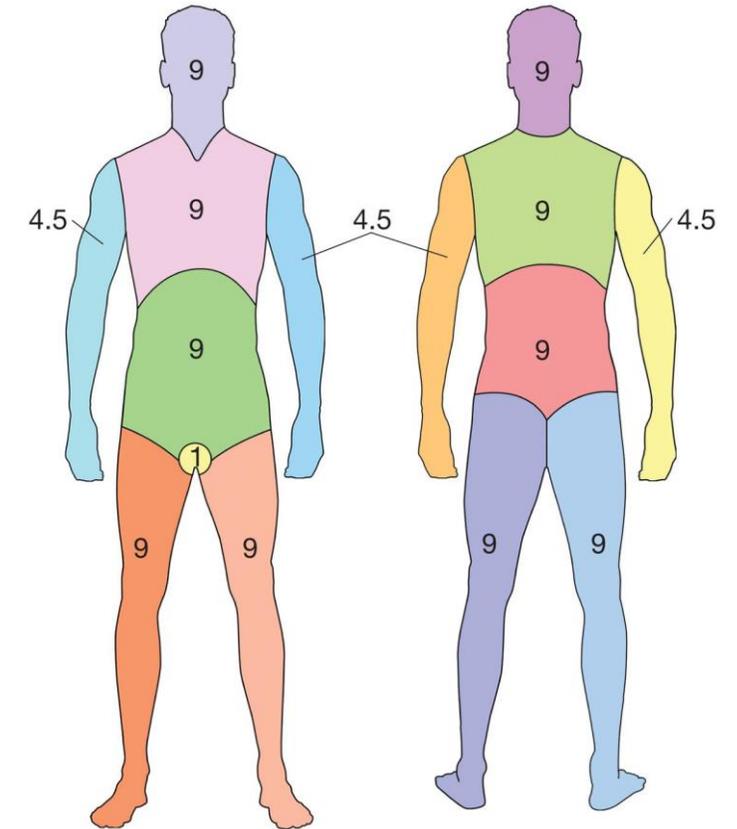
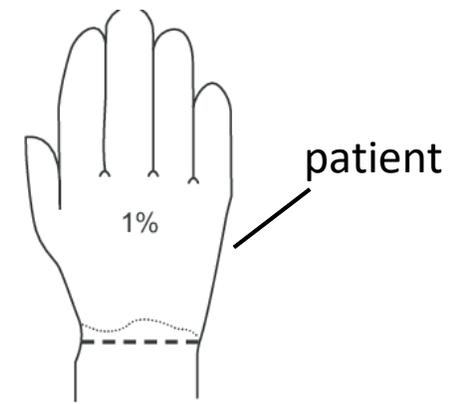
- Macules/papules sur **10%-30%** BSA avec ou sans symptômes (e.g. prurit, brulure, tension); **avec limitation des AVQ; persistance d'un grade 1**

## Grade 3

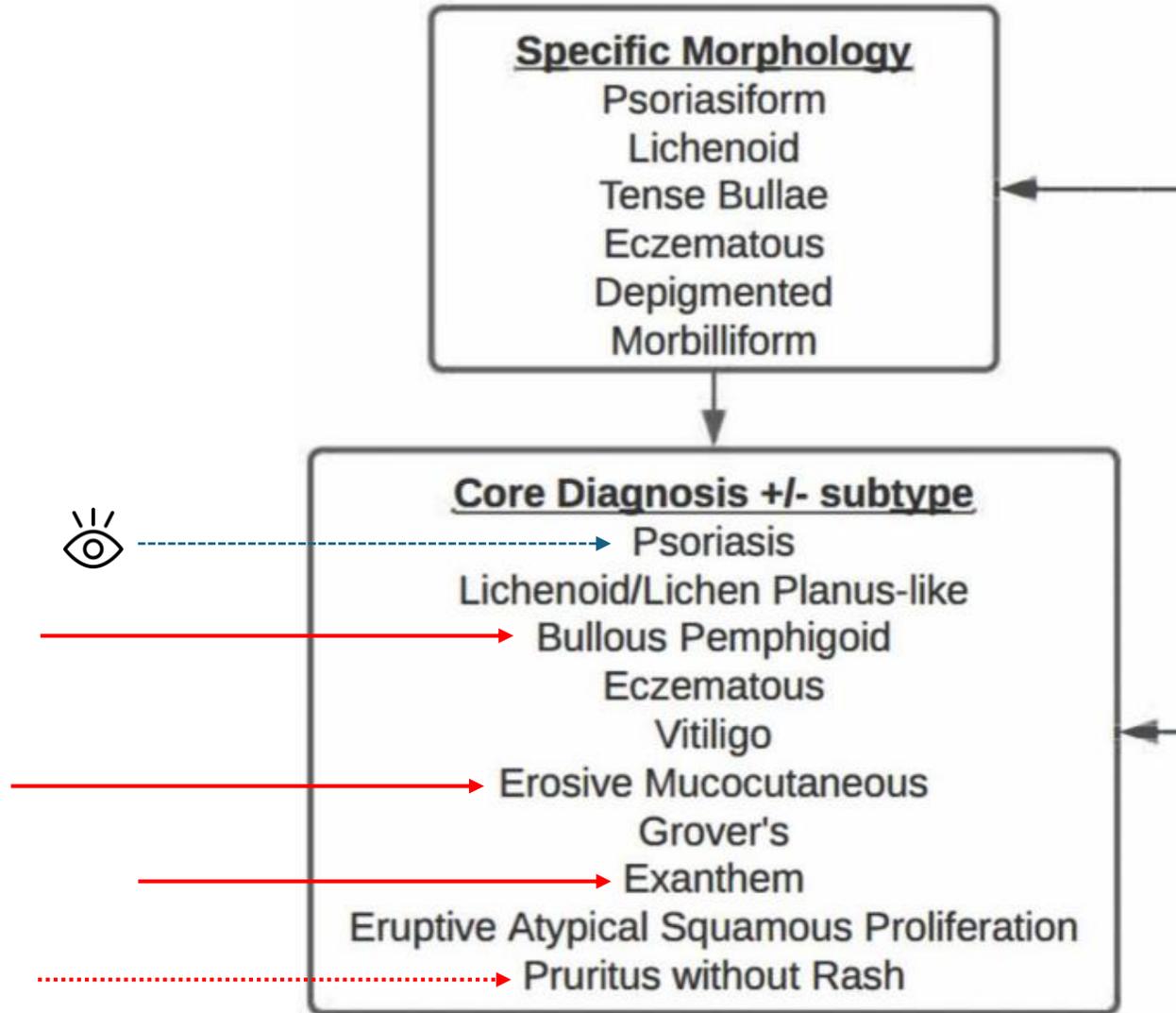
- Macules/papules sur **>30%** BSA avec ou sans symptômes (e.g. prurit, brulure, tension); avec limitation des AVQ

## Grade 4-5 = Risque vitale

- Bulles et rash exfoliant, fièvre, ulcération muqueuse, œdème faciale, Nikolsky, etc.



# Classification morphologique



# 1. Prurit (sans rash)

- Déshabiller le patient: rash?
- Anamnèse: Autre cause (gale?)?
- Première ligne anti-H1 jusqu'à 4x/j
- Localisé: dermocorticoïdes?
- Deuxième ligne :
  - Gabapentine (augmenter doses de 100 mg/j jusqu'à 300mg/j)
  - Pregabaline 25mg/j
  - Antidépresseurs tricycliques
  - Mirtazapine
  - Naltrexone
  - Phototherapie (CI si atcd de cancer de la peau)
- RDV de **suivi** dans 2-3 semaines

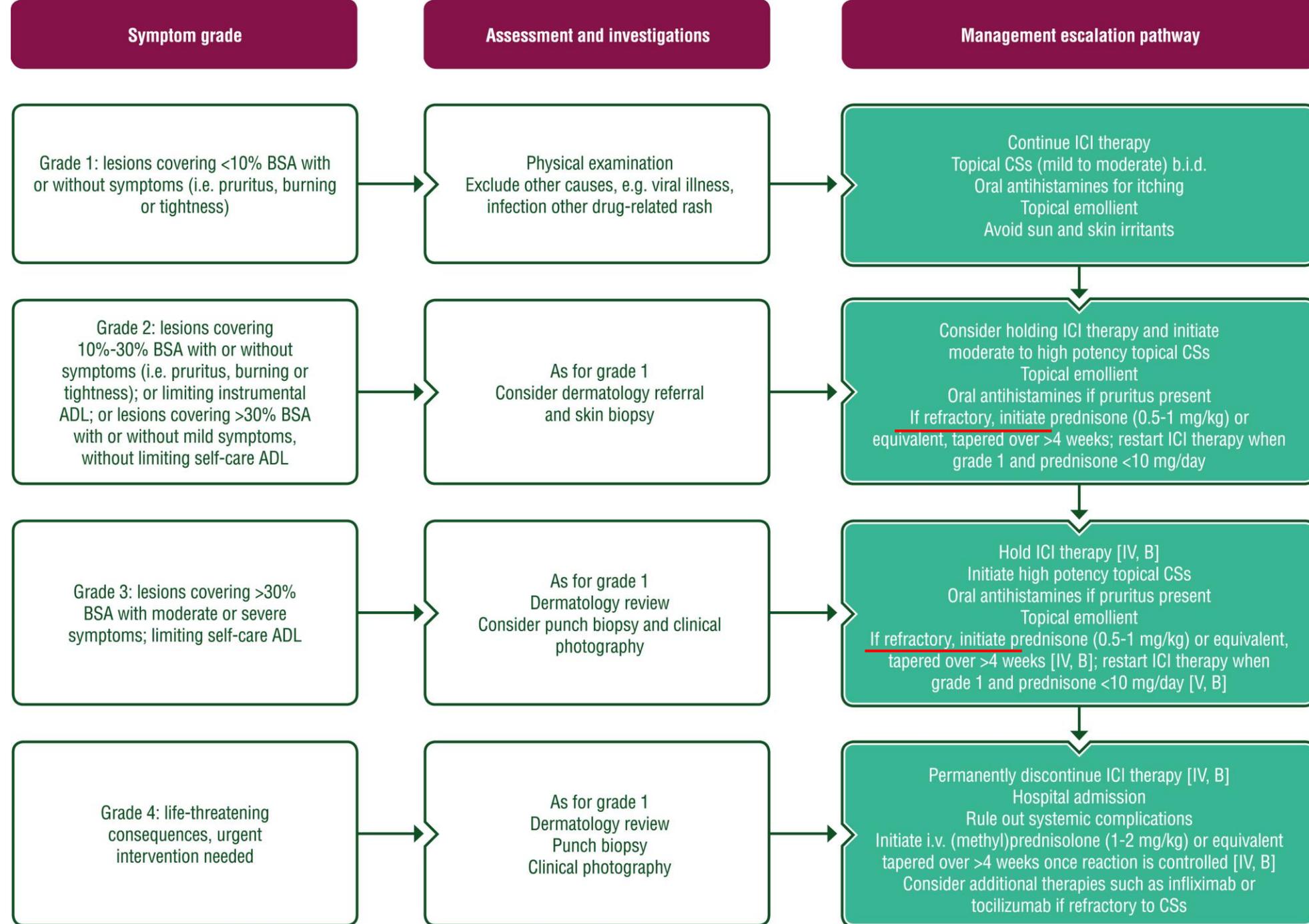
## 2. Exanthème maculo-papuleux



## 2. Exanthème maculo-papuleux (EMP)

- +/- prurigineux
- Anamnèse med. / infect.
- Peut-être la manifestation initiale d'une réaction plus sévère
  - Alerte: érythrodermie, fièvre, œdème visage, ganglion cervicaux palpables, exfoliation (Nikolsky), atteinte muqueuse, éosinophilie
- Corticoïdes topiques en première ligne
- Résolution spontanée possible
  
- RDV de suivi dans 1-2 semaines

Maculo-papular rash



BSA, body surface area; ADL, activities of daily living; ICI, immuno-checkpoint inhibitor; CSs, corticosteroids

# 3. Decollement(s)

## 3.1. Pemphigoïde bulleuse



# 3. Decollement(s)

## 3.1. Pemphigoïde bulleuse

- Eruptions bulleuses (surtout PB) 1-5%<sup>1</sup>
- Patients âgés
- Souvent prurit ou plaques urticariennes/eczématisées (sans bulle) comme prodrome
- Late onset
  
- Check muqueuses
- Check autres causes (DPP-4 Inhibiteurs “-gliptin”, furosemide)
  
- Biopsie MO + IF
- Biol: Ac anti-peau sur prise de sang, IgE
- Traitement :
  - Corticoïdes topiques puissants
  - Attention à doxycycline (impact négatif des antibiotiques dans l'efficacité des ICI)
  - Considérer omalizumab si IgE élevées

<sup>1</sup>Merli, M. et al. Front Med. 2023

### 3. Decollement(s)

#### 3.2. Steven Johnson / Toxic epidermal necrolysis



# Steven Johnson / Toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)

- Delai "classique" : 4-24j
- Clinique:
  - AEG, fièvre, douleur gorge, brulure oculaire
  - Atteinte mucqueuse (5-10% sans)
  - Rash, décollement, Nikolski
  - Biol: lymphopénie

# Autres médicaments responsables de SJS/TEN

- Sulfonamides
- Allopurinol
- Carbamazepine
- Phenobarbital
- Phénytoïne
- Oxicams
- Valproate
- Lamotrigine
- Nevirapine
- Triméthoprim / sulfaméthoxazole
- Pénicillines
- Quinolones

...

# ICI & SJS/TEN - Review 50 patients

- Début après moyenne de 2 cycles ICI (1-3) = 23 jours (14-61)
- 12% débutent comme rash (EMP ou dermatite lichénoïde)
- 34% fièvre
- 84% atteinte muqueuse
  - 78% orale
  - 50% oculaire
  - 30 % génitale
- En moyenne BSA de 30% (15-80%)

*Décollement/exfoliation  
= grade 4*

# ICI & SJS/TEN - Review 50 patients

ICI regimens		
Anti-PD-1	41 (82%)	<b>50% TEN</b>
Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 <sup>b</sup>	6 (12%)	<b>But all TEN</b>
Anti-PD-L1	2 (4%)	
Anti-CTLA-4	1 (2%)	
Suspected culprit ICIs		
Pembrolizumab	20 (40%)	
Nivolumab	12 (24%)	
Sintilimab	8 (16%)	
Nivolumab combined with ipilimumab	5 (10%)	
Atezolizumab	2 (4%)	
Others <sup>c</sup>	3 (6%)	

Concurrent treatments within 4 weeks prior to onset (n = 22)	
Chemotherapy	12 (24%)
Platinum	9 (18%)
Taxanes	5 (10%)
Radiation therapy	6 (12%)
Antibiotics <sup>d</sup>	5 (10%)
Targeted agents <sup>e</sup>	4 (8%)

SJS/TEN outcomes	
Recovered	40 (80%)
Time from onset to re-epithelization, days (n = 23)	30 (24-34)
Deceased	10 (20%)
Time from onset to death, days (n = 9)	28 (11-38)
Causes of death (n = 8)	
Infections	3 (30%)
Tumor progression	3 (30%)
Heart failure	1 (10%)
Hypovolemic shock	1 (10%)

	Deceased (n = 10)	Survived (n = 40)	p value
Sex, male	6 (60%)	21 (53%)	0.736
Age, years	63 ± 14	63 ± 15	0.988
Patients with TEN	9 (90%)	19 (48%)	0.029
Epidermal detachment, % of BSA	90 (80-90)	30 (11-69)	0.005
PD-L1 expression, %	10 (6-45)	50 (1-85)	0.786
Patients with stage IV	6 (86%)	31 (84%)	1.000
Dual ICI therapy	2 (20%)	4 (10%)	0.586
Cycles from ICI start to onset	2 (1-2)	2 (1-3)	0.285
Latency period, days	22 (9-32)	23 (14-65)	0.369
Mucosal involvement	9 (90%)	33 (89%)	1.000
SCORTEN (range 0-7)	3 (3-5)	3 (3-4)	0.870
Treatment regimens			
Corticosteroids combined with other treatments	8 (80%)	21 (53%)	0.136
Corticosteroid monotherapy	1 (10%)	16 (40%)	
Non-corticosteroid therapies	1 (10%)	3 (8%)	
Prednisone equivalent dose, mg/kg/day	1.0 (1.0-2.6)	1.9 (1.2-2.5)	0.491
Corticosteroid duration, days	39 (n = 1)	30 (24-54)	0.667

# SJS/TEN prise en charge initiale

- **Arrêt de tout médicament suspect** + Ligne du temps
- Calcule du **BSA** et SCORTEN
- **Avis** dermato + gynéco/uro + ophtalmo
- Biol: NFS, électrolytes, CRP, fonction hépatique et rénale, albumine, prot totale, urée, coag
- Frottis bactério et myco
- Biopsie cutanée (dermato): MO+IF
- Température de la pièce 25-28°C, isolement
- Voie périphérique
- Eviter tout collant sur la peau et mobilisation inutile
- Photos
- Hospitalisation - Référer dans un **centre spécialisé pour suite traitement**

# 4. Psoriasis



# 4. Psoriasis

- Souvent atcd de psoriasis-> exacerbation
- Tout type de psoriasis (Plaque/inverse/gutatte/pustular/erythrodermique)
- **Corticoïdes systémiques à éviter!** Risque de rebond après arrêt
- Traitements topiques (dermocorticoïdes, analogues vitamine D, phototherapie)
- Traitements systémiques possibles: acitretine, apremilast, metothrexate, anti IL-23 or 17 (not anti-TNF or ustekinumab)
- Aux urgences demande de PS NFS, foie, rein; RxThorax (ambu) et RDV rapide dermato

# Quelques cas/pièges

# Cas 1.- Mr. W.

- 80 ans
- SCC avancé sous cemiplimab du 02/2022 – 04/2023
- Prurit tout le long du traitement
- 4 mois **après l'arrêt** du traitement...



*Dr.-* Tout va bien Mr. W?

*Mr W.-* J'ai **toujours des démangeaisons!**

Je prends bien les 4 antihistamiques par jour Dr!

# Cas 1.

- A. Le traitement a été arrêté donc c'est forcément une autre cause.
- B. C'est possible, les irAEs cutanés sont connus pour persister après l'arrêt du traitement.
- C. 'B' est vraie... mais je vais examiner votre peau.

# Cas 1.

- A. Le traitement a été arrêté donc c'est forcément une autre cause
- B. C'est possible, les irAEs cutanés sont connus pour persister après l'arrêt du traitement.
- C. 'B' est vraie... mais je vais examiner votre peau.





- A. RAS. Juste une phlyctene de frottement
- B. Une bulle. Donc biopsie
- C. Une bulle. Donc biopsie, traitement et suivi



- A. RAS. Juste une phlyctene de frottement
- B. Une bulle. Donc biopsie
- C. Une bulle. Donc biopsie, traitement et **suivi**

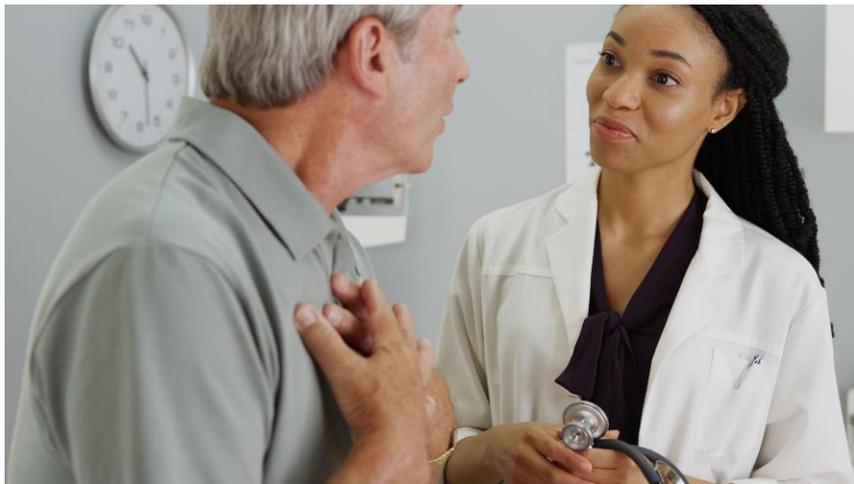
2 semaines après ...



**PEMPHIGOIDE BULLEUSE**

# Cas 2.- Mr. B.

- 65 ans
- Sous avelumab pour un carcinome urothélial
- Rougeurs visage, début après 2 cures



*Dr.-* Comment va votre visage Mr. B?  
*Mr B.-* J'ai appliqué 1 semaine d'**elocom'**  
et la réaction **s'empire!**



## Cas 2.

- A. Vous faites certainement une réaction "allergique" à l'elocom
- B. Impossible! Il s'agit d'un irAE et les dermocorticoides sont le traitement! Continuez et on se voit dans 2 semaines
- C. C'est particulier... nous allons demander un avis ou faire une biopsie!

## Cas 2.

- A. Vous faites certainement une réaction "allergique" à l'elocom
- B. Impossible! Il s'agit d'un irAE et les dermocorticoides sont le traitement! Continuez et on se voit dans 2 semaines
- C. C'est particulier... nous allons demander un avis ou faire une biopsie!

20 jours après, sous Tacrolimus gel 0.1 %



**ROSACÉE**

# Cas 3 -. Mme Y.

- 55 ans
- Sous paclitaxel-pembrolizumab-carboplatine pour un cancer du sein
- Rougeurs, douleurs\brulure mains pieds peu après début tt



*Mme Y.- Cela s'empire à chaque cure! Je n'arrive plus à marcher!*



\*bras



# Cas 3.

- A. Pas de fièvre, œdème, atteinte muqueuse... BSA<10%... Il s'agit peut-être d'un EMP grade 1 sous immunothérapie. Rien de grave madame.
- B. Pas de fièvre, œdème, atteinte muqueuse... BSA<10%... Il s'agit peut-être d'un EMP **grade 1** sous immunothérapie. Rien de grave madame. **RDV dermato dans 1-2 semaines**
- C. Pas de fièvre, œdème, atteinte muqueuse... BSA<10%... Il s'agit peut-être d'un EMP **grade 1-2** sous immunothérapie. Rien de grave madame. **R/Cortico topique. RDV dermato dans 1-2 semaines**

# Cas 3.

- A. Pas de fièvre, œdème, atteinte muqueuse... BSA<10%... Il s'agit peut-être d'un EMP grade 1 sous immunothérapie. Rien de grave madame.
- B. Pas de fièvre, œdème, atteinte muqueuse... BSA<10%... Il s'agit peut-être d'un EMP **grade 1** sous immunothérapie. Rien de grave madame. **RDV dermato dans 1-2 semaines**
- C. Pas de fièvre, œdème, atteinte muqueuse... BSA<10%... Il s'agit peut-être d'un EMP **grade 1-2** sous immunothérapie. Rien de grave madame. **R/Cortico topique. RDV dermato dans 1-2 semaines**



**ERYTHÈME ACRALE ATYPIQUE SOUS PACLITAXEL**

# Pour éviter les pièges

- Bien examiner la peau, partout
- Re-Évaluer l'efficacité d'un traitement, si pas efficace: réfléchir (et biopsier)
- Réfléchir ensemble: Urg / onco / dermato
- Penser à d'autres causes!

# Conclusions

## 1. Attention aux signes d'alerte

- Surface atteinte (déshabiller complètement les patients)
- Atteinte muqueuse
- Décollement cutané
- Autres symptômes (fièvre, odynophagie...)

# Conclusions

## 2. Privilégier traitements topiques

### Spécialités [Préparations très puissantes]

**PAR MARQUE** | **PAR GROUPE** | Positionnement

- Clarelux (Pierre Fabre) (d)
- Clobex (Galderma) (d)
- Dermovate (GSK) (d)
- Diprosone (Organon) (d)

### Spécialités [Préparations puissantes]

**PAR MARQUE** | **PAR GROUPE** | Po

- Betnelan V (GSK) (d) 80+
- Elocom (Organon) (d)
- Locoid (Eurocept) (d)

### 5.2.4. Préparations peu puissantes

### Spécialités [Préparations peu puissantes]

**PAR MARQUE** | **PAR GROUPE** | Po

- Conforma Hydrocortisone (Conforma) (d) 80+
- Cremicort-H (EG) (d) 80+
- Pannocort (Axone) (d) 80+

## Spécialités [Préparations très puissantes]

PAR MARQUE | PAR GROUPE | Positionnement

- Clarelux (Pierre Fabre) (d)
- Clobex (Galderma) (d)
- Dermovate (GSK) (d)
- Diprosone (Organon) (d)

Mousse  
Shampoo  
Crème, pommade  
Crème, pommade, solution

# Et choisir la bonne galénique

## Spécialités [Préparations puissantes]

PAR MARQUE | PAR GROUPE | Positionnement

- Betnelan V (GSK) (d) (80+)
- Elocom (Organon) (d)
- Locoid (Eurocept) (d)

Pommade, solution  
Crème, pommade, solution  
Crème, émulsion

## Spécialités [Préparations moyennement puissantes]

PAR MARQUE | PAR GROUPE | Positionnement

- Delphi (BePharBel) (d)

## 5.2.4. Préparations peu puissantes

Spécialités [Préparations peu puissantes]

PAR MARQUE | PAR GROUPE | Positionnement

- Conforma Hydrocortisone (Conforma) (d) (80+)
- Cremitort-H (EG) (d) (80+)
- Pannocort (Axone) (d) (80+)

cremes

# Conclusions

## 3. Réévaluer (assurer rdv de suivi)

- Photos
- Évolution des réactions
- Résistance aux traitements
  
- Déterminent progression dans le grade!

# Conclusions

## 4. Rappeler mesures hydratation aux patients

- Hydratation tous les jours
- Douches courtes, eau tiède (36°C)
- Pas de bain
- Savons syndet
- Ne pas frotter la peau: PAS gant toilette, sécher en tapotant

# Conclusions

1. Attention aux signes d'alerte
2. Privilégier traitements topiques
3. Réévaluer
4. Rappeler mesures hydratation aux patients

Merci!