

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-12

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Dermatologie et Vénérologie

par

Diane SELLAH

Née le 30/03/1988 à Saint Pierre (Réunion)

Présentée et soutenue publiquement le 21/02/2019

Description des toxicités cutanées grades 2 à 4 chez des patients atteints de mélanome de stade III non résécable et IV traités par nivolumab.

Présidente et Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Brigitte Dréno,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé pour corriger mes travaux de thèse et de mémoire et également de m'accepter au sein de votre service. Vous avez montré tout au long de ces années votre passion et votre engagement dans la prise en charge des cancers cutanés dans l'unité médicale de cancérologie ambulatoire. Recevez toute ma reconnaissance et ma plus grande considération.

A Madame le Professeur Gaëlle Quéreux-Baumgartner,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante de vos conseils méthodologiques, de vos corrections et de vos conseils toujours justes et pertinents. Votre efficacité restera pour moi un exemple à suivre pour les années à venir.

Au Docteur Claire Bernier,

Merci de m'avoir fait aimer l'allergo-dermatologie. J'ai découvert le spectre assez large des toxidermies. En réalisant moi-même les tests épicutanés J'ai pu comprendre leurs pertinences et leurs limites. Ta bonne humeur et tes explications toujours très claires m'ont permis de progresser au cours de ces quelques mois passés ensemble.

Au Docteur Lise Boussemart,

Je vous remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et surtout de m'avoir encouragée dans la voie de la « multipotentialité ». La musique et mes longues heures de répétition au piano seule, ou en groupe, m'ont apporté énormément : échanges, investissement, engagement, travail et émotions.

SOMMAIRE

PARTIE 1 : INTRODUCTION.....	9
1.1 LE MELANOME.....	9
1.1.1 CONTEXTE ET EPIDEMIOLOGIE.....	9
1.1.2 ONCOGENESE.....	10
1.2 LES TRAITEMENTS.....	11
1.2.1 LA THERAPIE CIBLEE.....	11
1.2.2 L'IMMUNOTHERAPIE.....	13
1.3 LES TOXICITES IMMUNOLOGIQUES SOUS ANTI PD1.....	16
1.3.1 LES MECANISMES.....	16
1.3.2 OBJECTIF DU PROJET.....	18
PARTIE 2 : ARTICLE ORIGINAL.....	21
PARTIE 3 : CONCLUSION.....	46
PARTIE 4 : REFERENCES PARTIES 1 et 3.....	49

LISTE D'ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CDKN2A : Cyclin-dependent kinase 2A

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4

EI : Effets Indésirables

FDA : Food Drug Administration

HR : Hazard Ratio

INCA : Institut National du Cancer

irEI : Effets Indésirables liés à l'immunité

NET : Nécrolyse Epidermiques Toxique

PD-1 : Programmed cell Death protein-1

SG : Survie Globale

SJS : Syndrome de Stevens-Johnson

PARTIE 1 : INTRODUCTION

1.1 LE MELANOME.

1.1.1 CONTEXTE ET EPIDEMIOLOGIE.

Le mélanome est actuellement un problème majeur de santé publique. Son incidence en France est en augmentation depuis les années 1980. Les dernières données de l'INCA (Institut National du Cancer) de 2017 retrouve 7343 nouveaux cas annuels chez la femme et 8061 cas chez l'homme avec un taux standardisé d'incidence sur la population mondiale de 13,6 pour 100 000 pour la femme et de 14,9 chez l'homme. Les taux de mortalité sont estimés à 0,9 pour 100 000 chez la femme et de 1,6 pour 100 000 chez l'homme. **Figure 1**

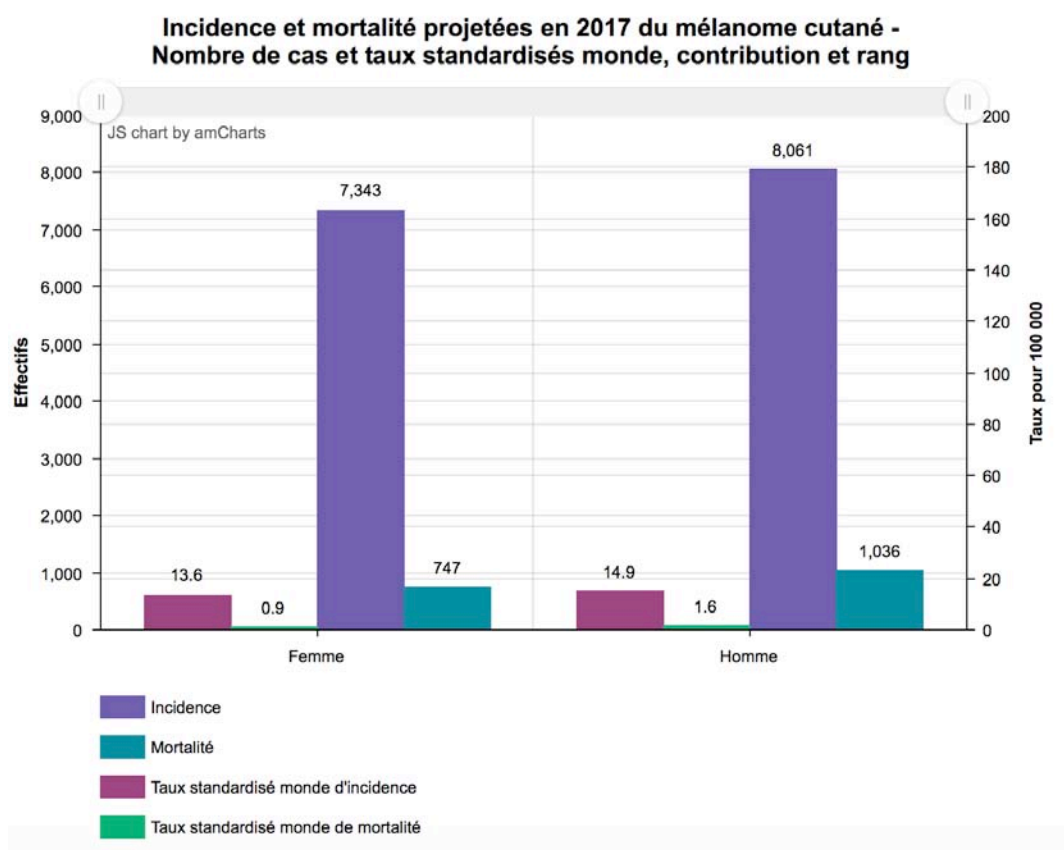


Figure 1 : Projection de l'incidence et de la mortalité dans le mélanome en France métropolitaine en 2017. Données de l'INCA.

Cette augmentation est liée aux habitudes d'exposition au soleil depuis la fin du XXème siècle. D'ailleurs, le lien entre l'exposition aux UV et l'apparition d'un mélanome a été démontré depuis plusieurs années.¹

1.1.2 ONCOGENESE.

Le mélanome se développe à partir des mélanocytes qui se situent au niveau de la couche basale de l'épiderme. La mélanine, issue des mélanosomes, est soit de la phéomélanine soit de l'eumélanine. Elle donne à la peau une couleur particulière qui a été classée selon 6 phototypes différents de I à VI, du plus clair au plus foncé. **Figure 2** Les patients de phototype I, qui produisent de la phéomélanine sont roux et ne bronzent pas tandis que les phototypes plus foncés vont produire de l'eumélanine permettant d'absorber une grande partie des rayonnements UV. Les patients de phototype clair doivent donc bénéficier d'une surveillance dermatologique plus importante.

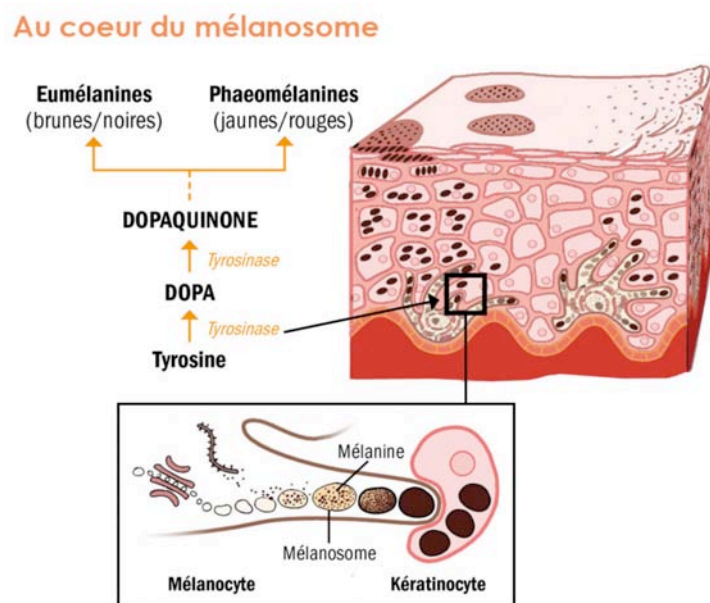


Figure 2 : Production de mélanine au sein de l'épiderme.

Image extraite du site : <https://www.addiactive.com/peau>

Les UVA qui pénètrent profondément jusqu'au derme sont mutagènes car ils vont provoquer la libération de radicaux libres. Les UVB qui ne traversent que l'épiderme vont surtout altérer les kératinocytes. Lorsque le système de réparation de l'ADN est dépassé et qu'un gène suppresseur de tumeur est altéré, le processus de prolifération tumorale peut se mettre en place. Il s'agit dans ce cas de mutations somatiques.

Il existe par ailleurs des cas familiaux de mélanome liés à des mutations germinales qui ont été identifiées : CDKN2A, CDK4, RB1 etc.²

La mélanogénèse dépend donc de facteurs environnementaux tels que l'exposition aux UV mais également de facteurs génétiques. Ainsi, il existe plusieurs profils de patients : d'une part des patients plutôt jeunes avec de nombreux naevi, des antécédents familiaux de mélanomes, une localisation sur des zones peu photo-exposées et une mutation du gène BRAF et de l'autre, des patients plus âgés avec des mélanomes sur des zones photo-exposées et non mutés BRAF.

1.2 LES TRAITEMENTS.

Pendant plusieurs décennies, les traitements de référence des mélanomes métastatiques étaient la chimiothérapie (dacarbazine, accord de la FDA, *Food Drug Administration*, en 1975) en monothérapie ou en association sans réel bénéfice sur la survie globale.³

1.2.1 LA THERAPIE CIBLEE.

Environ 50% à 60% des patients sont porteurs d'une mutation du gène BRAF qui est impliqué dans la voie de signalisation des MAP kinases. L'activation de la kinase BRAF est à l'origine de la survie et de la prolifération cellulaire. Le gène NRAS est muté dans environ 15% des cancers humains.⁴ **Figure 3**

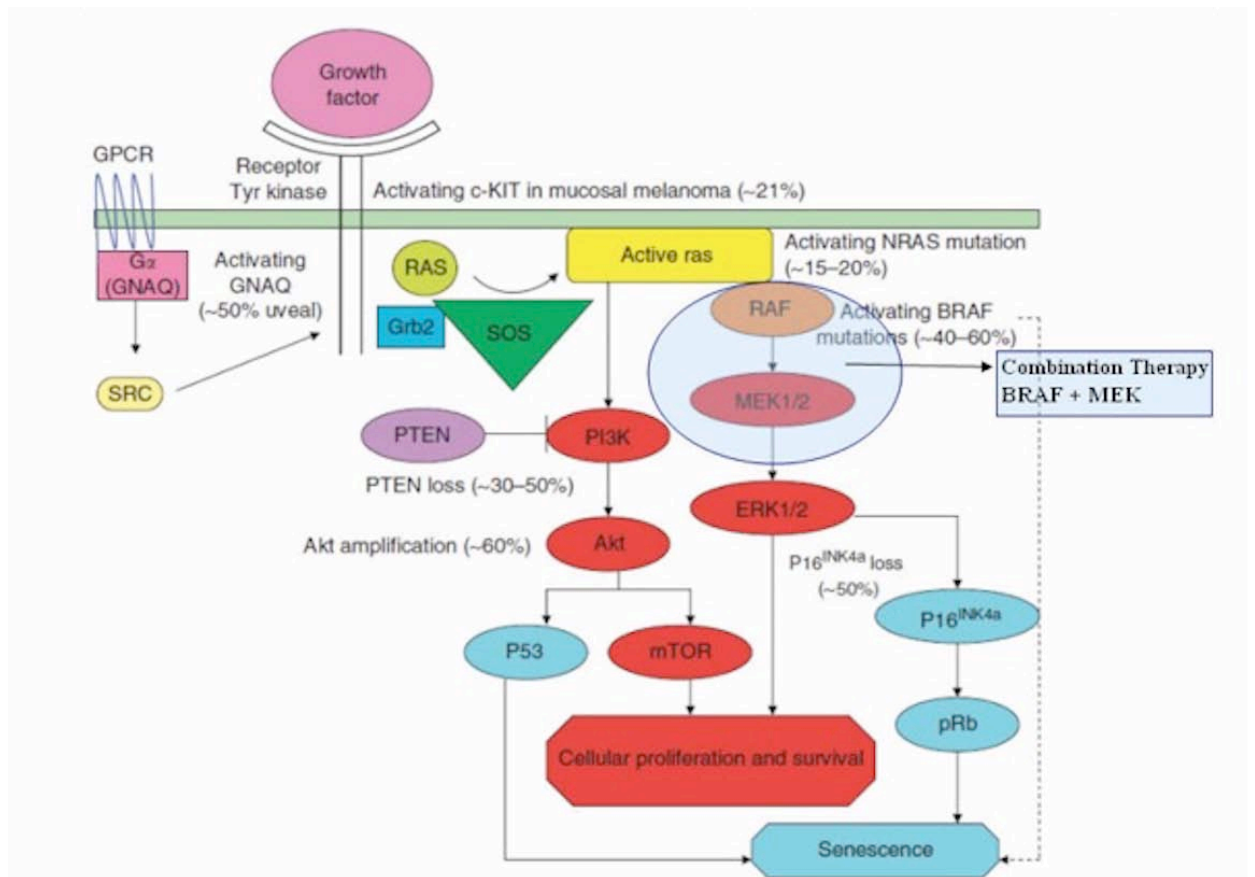


Figure 3 : Activation de cascade de phosphorylation par la voie des MAP kinases avec activation de BRAF (40-60% des cas) ou de NRAS (15-20%) à l'origine des thérapies ciblées combinées par anti-BRAF et anti-MEK dans le traitement du mélanome avancé.

Extrait du site : <https://www.melanoma.org/>

Aujourd'hui 3 associations de thérapie ciblée ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

- Vemurafenib (Zelboraf®) en 2011 et Cobimetinib (Cotellic®) en 2016,
- Dabrafenib (Tafinlar®) en 2013 et Trametinib (Mekinist®) en 2016,
- Encorafenib (Braftovi®) et Binimetinib (Mektovi®) en 2018.

1.2.2 L'IMMUNOTHERAPIE.

La protéine PD-1 (Programmed cell Death 1) est localisée sur les lymphocytes T. Sa liaison au récepteur PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) permet d'inactiver la réponse lymphocytaire et d'empêcher la destruction de cellules du soi. La liaison PD-1/PD-L1 des cellules cancéreuses leur permet d'échapper au système d'activation lymphocytaire. L'immunothérapie par anti-PD-1 et anti-PD-L1 permet en bloquant cette association d'activer les lymphocytes T qui vont ensuite pouvoir détruire les cellules tumorales. **Figure 4**

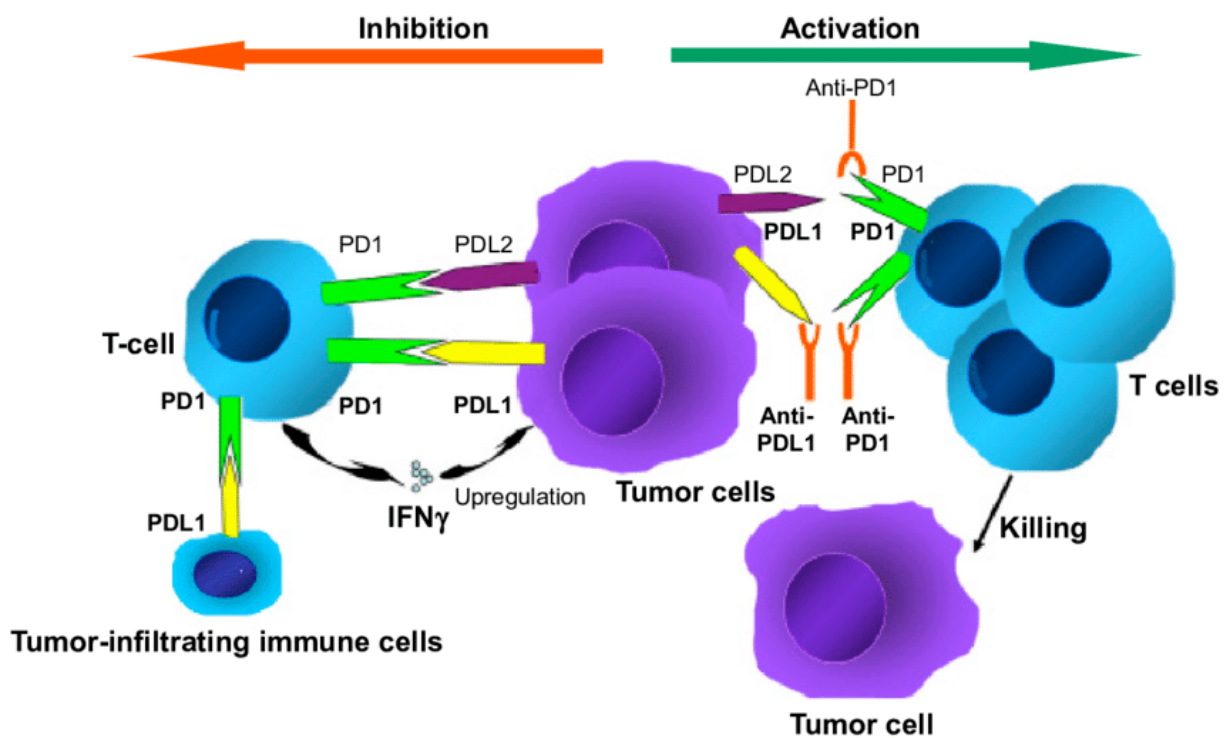


Figure 4 : Mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PD-L1.

Extrait de *Cancer Treat Rev*, 41(10), Meng X *et al.*, Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy, 868–876, Copyright (2015).

L'ipilimumab (Yervoy®), anti-CTLA-4, a été le premier « check-point inhibiteur » (AMM 2012). Les anti-PD1 tels que le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®) (AMM en 2015) ont permis un gain de survie supplémentaire et un meilleur profil de tolérance dans le traitement du mélanome métastatique.^{5,6} Ils sont désormais très utilisés en onco-dermatologie.

La découverte de l'immunothérapie a profondément changé le pronostic des mélanomes métastatiques. Les immunologistes James Allison de l'université du Texas et Tasuku Honjo de l'université de Kyoto ont d'ailleurs reçu conjointement, en octobre 2018, le prix Nobel de médecine pour leurs découvertes sur l'immunothérapie.

Dans la prise en charge actuelle des mélanomes de stade III avancés et de stade IV, il existe plusieurs stratégies possibles, **Figure 5** :

- Si le patient est porteur d'une mutation BRAF (V600), il peut recevoir une thérapie ciblée comprenant un anti-BRAF et anti-MEK.
- En l'absence de mutation, il recevra une immunothérapie (anti-PD1 ou anti-CTLA4).
- Une chimiothérapie en dernière intention en monothérapie ou en association (dacarbazine, fotemustine).

Actuellement, des essais sont en cours pour évaluer le bénéfice de l'immunothérapie comme traitement adjuvant dans le mélanome. Les premiers résultats de l'essai de phase 3 (NCT02362594) comparant le pembrolizumab versus placebo dans les mélanomes de stade III opérés montre un Hazard Ratio à 0.57 (IC98% : 0.48 ; 0.74) en terme de survie sans récurrence à 6 mois.⁷

Par ailleurs, les associations de thérapie ciblée et d'immunothérapie sont actuellement testées. Dans l'essai de phase 3 (NCT02967692), les patients reçoivent soit l'anti-PD1, spartalizumab (PDR001) et dabrafenib + trametinib soit une perfusion de placebo et dabrafenib + trametinib. Il s'agit ici de patients atteints de mélanomes au stade avancé et muté BRAF.⁸

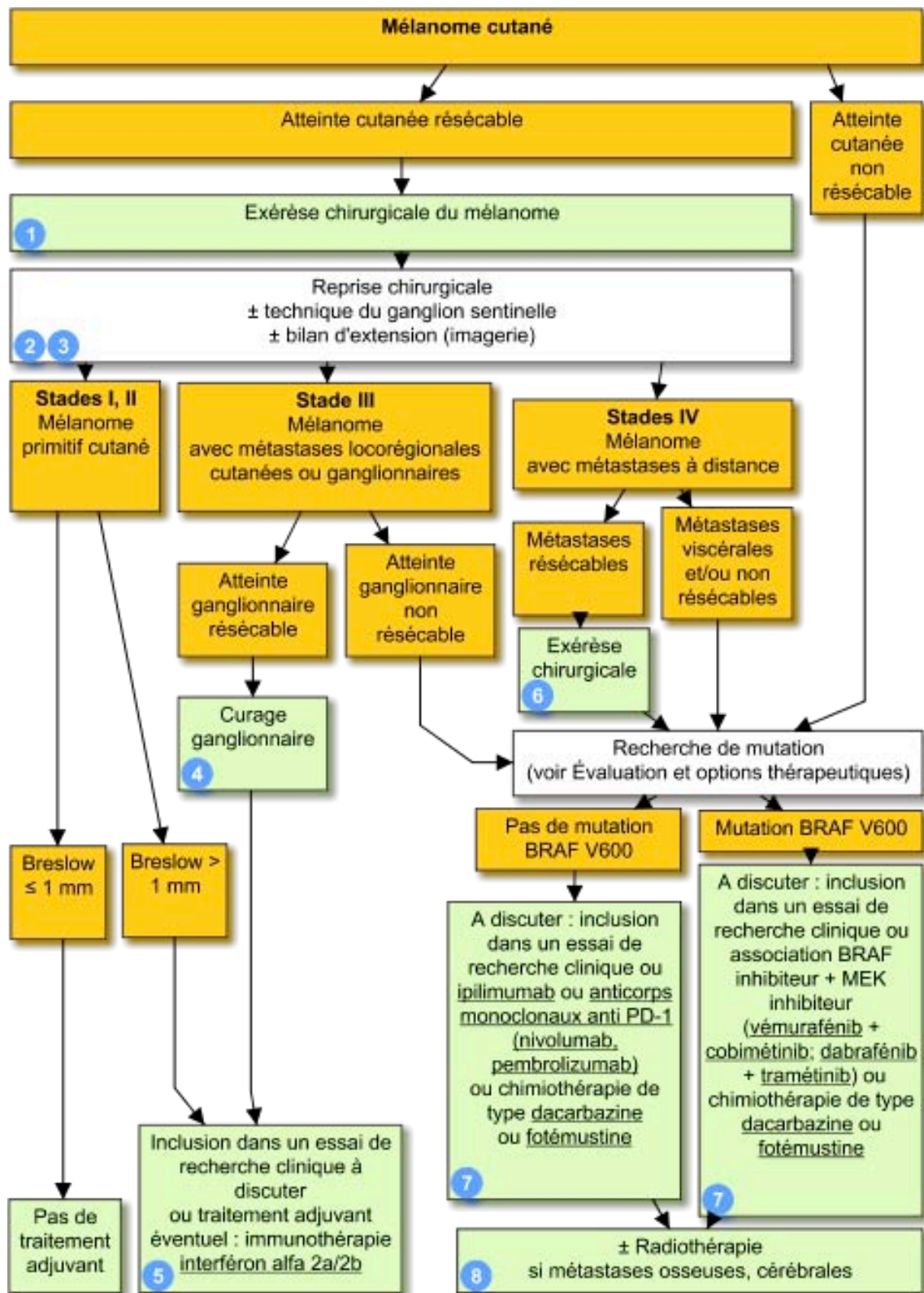


Figure 5 : Prise en charge du mélanome à tous les stades. Extrait du Vidal 2018.

1.3 LES TOXICITES IMMUNOLOGIQUES SOUS ANTI PD1.

1.3.1 LES MECANISMES.

Nous savons depuis quelques années déjà que l'immunothérapie peut entraîner des dommages dans presque tous les organes du corps par infiltration lymphocytaire T. **Figure 6**

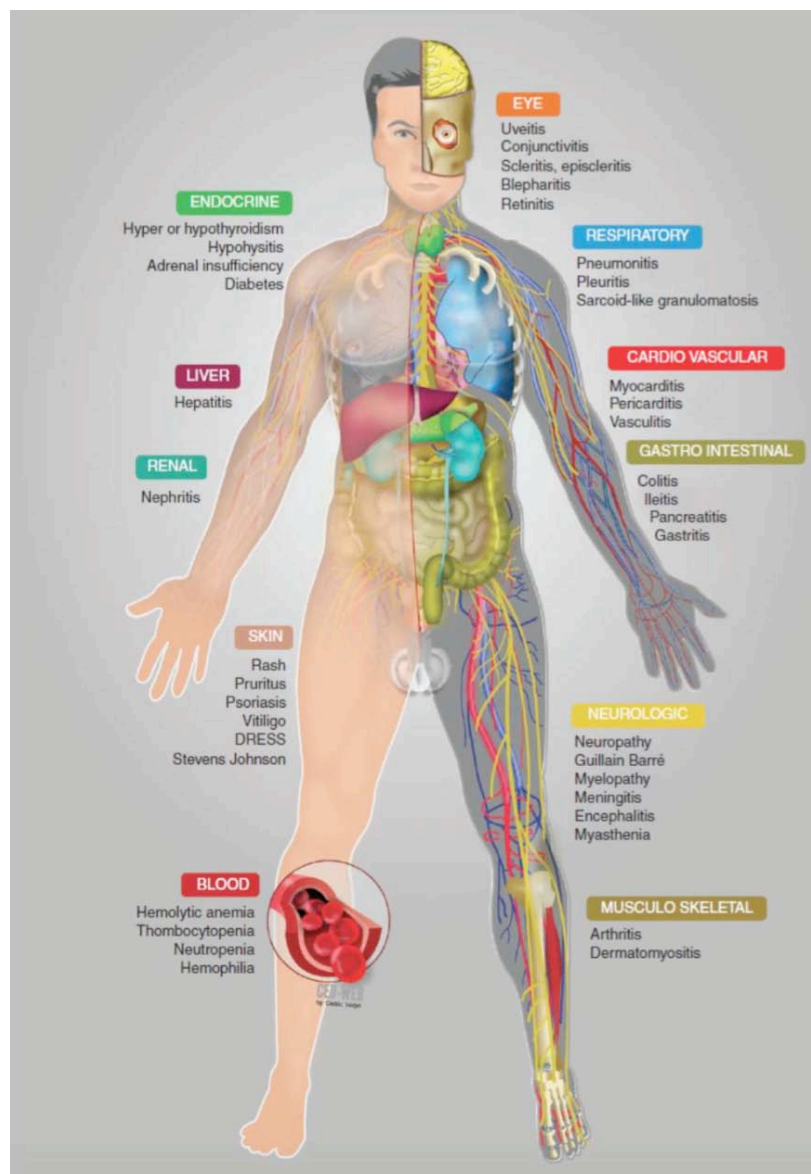


Figure 6 : Image montrant les différentes atteintes d'organes au cours de l'immunothérapie. Extrait de : Champiat S et al. *Ann Oncol* 2016.

De plus, il existe des cinétiques différentes pour chaque organe et les observations faites sur les séries de patients traités par anti-CTLA4 et anti-PD1 dans les mélanomes au stade avancé montrent que les éruptions cutanées peuvent apparaître très tôt dès le premier mois de traitement. **Figure 7 et 8**

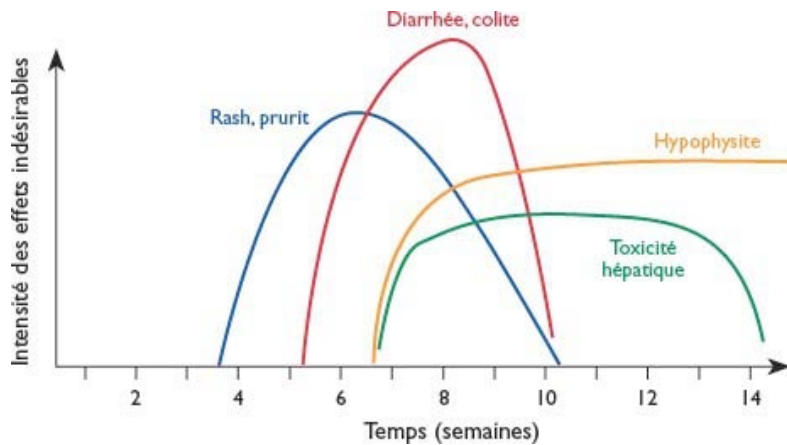


Figure 7 : Cinétique d'apparition des EI immunologiques sous ipilimumab.

Extrait de : Dose Management Guidelines de BMS pour Yervoy® et inspiré de l'article de Khaler *et al.*⁹

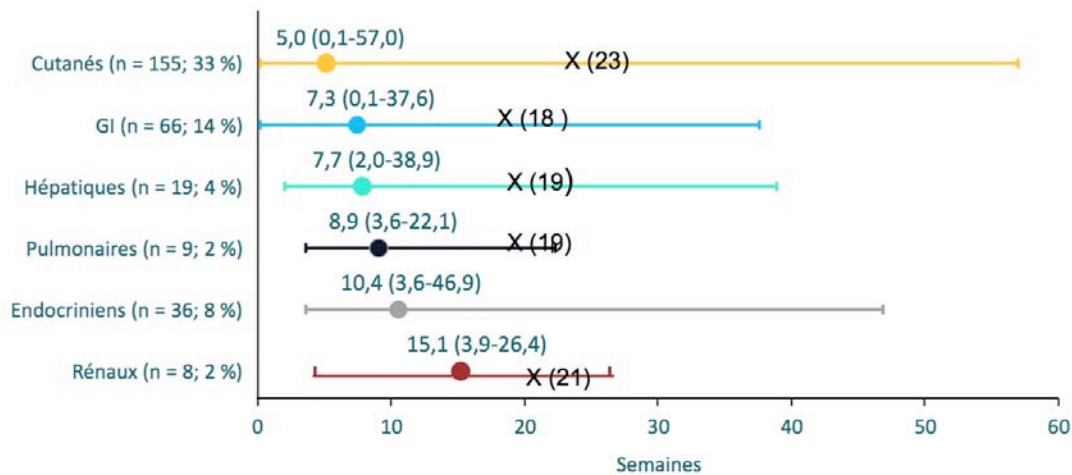


Figure 8 : Temps d'apparition d'un effet indésirable (EI) immunologique sous anti-PD1, tout grade confondu (n=474) chez des patients atteints de mélanome.

Les points représentent les valeurs médianes et les barres désignent les valeurs minimales et maximales. D'après Weber JS *et al.* Présentation donnée à l'ASCO en 2015.

Il est donc important que les dermatologues et les oncologues soient à même de reconnaître les toxicités cutanées rapidement.

1.3.2 OBJECTIF DU PROJET.

Les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) sont maintenant largement utilisés dans la prise en charge du mélanome au stade avancé. Ils ont montré une plus grande efficacité que la chimiothérapie. En effet, dans l'essai de phase 3 CA209037, la réponse objective confirmée est de 32% pour le nivolumab versus 11% pour la chimiothérapie à au moins 6 mois de traitement. L'anti-PD1 a également une meilleure efficacité que l'anti-CTLA4. Ceci a été prouvé dans l'essai de phase 3 CA209067,¹⁰ avec une survie globale à 36 mois de 52% pour le bras nivolumab versus 34% dans le bras ipilimumab.^{6,11,12}

Le profil de tolérance de l'anti-PD1 est meilleur. Deux revues récentes de la littérature confirment ces données : un article de Zhao *et al.* avec un taux de 11,2% d'effets indésirables (EI) après l'administration de nivolumab et un taux de 0,3 % d'effets secondaires mortels (tous types de cancers confondus).¹³ Dans l'article de Wang *et al.*, le taux de létalité avec l'anti-PD1 est de 0,36 % (contre 1,08 % pour les anti-CTLA4 et de 0,9 % sous chimiothérapie).¹⁴ De plus, les effets indésirables immunologiques diffèrent selon les molécules utilisées : l'anti-CTLA-4 est souvent associé à des effets secondaires digestifs alors que l'anti-PD1 est plus fréquemment associé à des toxicités cutanées et endocriniennes.¹⁵

Dans la littérature, de nombreuses réactions cutanées sont décrites avec les anti-PD1 : les exanthèmes maculopapuleux sont les plus fréquents, entre 10% et 25% selon les séries, le vitiligo de 3% (8) à 25%. Les cas de réactions lichénoïdes ont également été décrites avec une incidence de 17%.¹⁶ Quelques cas de pemphigoïdes bulleuses ont été observés^{17,18} et de rares cas de Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermiques toxique (NET).¹⁹⁻²¹ On retrouve des présentations cliniques plus atypiques telles qu'un érythème bulleux polymorphe¹⁷ et un exanthème psoriasiforme.²²

L'objectif de cette étude était de déterminer le pourcentage d'éruptions cutanées de grade 2 à 4 chez les patients traités par anti-PD-1 dans le service de dermatologie du CHU de Nantes entre le 31 août 2015 et le 31 août 2017 et atteints de mélanome de stade III non résecable ou de stade IV. Nous avons décrit les différentes présentations cliniques possibles ainsi que leurs corrélations avec les résultats histologiques, les éventuelles anomalies biologiques, la durée des symptômes et la meilleure réponse au traitement. Mieux connaître ces effets secondaires cutanés permet un diagnostic plus précoce et une prise en charge adaptée en fonction du grade de sévérité et suivant les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology).²³

PARTIE 2 : ARTICLE ORIGINAL

ARTICLE ORIGINAL (*) :

Anti-PD1 and cutaneous adverse events in patients with advanced melanoma: a retrospective monocentric study.

LISTE D'ABREVIATIONS

INTRODUCTION

METHODES

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES

ANNEXE : TABLEAU, FIGURES

(*) Ce travail a été soumis au Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology (JEADV) en janvier 2019.

Anti-PD-1 and cutaneous adverse events in patients with advanced melanoma: a retrospective monocentric study

Anti-PD-1 and cutaneous adverse events in patients with advanced melanoma

Words: 2820

Figures: 6

Tables: 1

Author list:

D. Sellah¹, E. Varey^{1, 2}, J. Cassecuel^{1, 2}, A. Khammari^{1, 2}, C. Bernier¹, L. Boussemart^{3, 4}, MA Dagnelie², G. Quéreux^{1, 2}, B. Dreno^{1, 2*}, supported by GESTIM Nantes group of cutaneous adverse events induced by anticancer drugs

Affiliations:

¹Dermatology department, Hôtel-Dieu Hospital, CHU Nantes, Nantes France

²CIC 1413, CRCINA Inserm 1232, université de Nantes, CHU Nantes, Nantes France

³Department of Dermatology, Pontchaillou Hospital, CHU de Rennes, Rennes, France, University of Rennes, Rennes, France

⁴CNRS-UMR 6290, Institute of Genetics and Development of Rennes, GEO team, Rennes, France

*Correspondence:

Professor Brigitte Dréno

Director of the onco-dermatology department

Director of the Unit of gene and Cell Therapy

Vice Dean for Research at the Faculty of Medicine

CHU Nantes – 1 Place Alexis Ricordeau, Nantes 44093 Cedex 01 - FRANCE

Tel: +33 2 40 08 31 18 or +33 2 40 08 31 28 Fax: +33 2 40 08 31 17

E-mail: brigitte.dreno@atlanmed.fr

Funding source

Authors have no funding source to declare.

Conflict of interest

Authors have no conflict of interest to disclose.

Keywords:

Cutaneous adverse events, melanoma, anti-programmed cell death-1

ABSTRACT

Introduction

Nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, has revolutionized the treatment of many cancers and particularly advanced melanoma. Through its mechanism on the T cell activation pathway, nivolumab induces specific immunological reactions. Knowing the incidence and the different characteristics of cutaneous AEs (Adverse Events) helps to elaborate early management strategies.

Methods

This is a monocentric retrospective study conducted in the onco-dermatology department of the Hospital of Nantes. The main objective was to describe the incidence of severe cutaneous AEs with nivolumab. We included all patients treated with nivolumab (3mg/kg/2weeks) for advanced melanoma between August 31, 2015 and August 31, 2017, according to the UPCO (Clinical Oncology Pharmacy Unit) database. Only patients with a grade 2 to 4 cutaneous AEs were included. We collected data on the clinical aspect of lesions, time to onset, duration of symptoms, histological and biological findings, best response to treatment and therapeutic management.

Results

We collected data from 236 patients treated with nivolumab for advanced melanoma. Twenty-five patients (10.6%) had grade 2 to 4 cutaneous toxicities with a male predominance (sex ratio: 15M/10F). The most common reaction was maculopapular exanthema (7) followed by lichenoid reactions (6), eczema (3), pruritus (3) and bullous pemphigoid (3). There were one case of radiation recall dermatitis, one folliculitis and one bullous erythema multiforme. The cutaneous rashes appeared within the first 3 months while lichenoid reactions occurred up to the 8th month with a persistent evolution. In the therapeutic management, 3 patients were treated with oral corticosteroids and 11 received topical corticosteroids. The best overall response rate in this study was 56% (14/25).

Conclusion

Nivolumab did not cause fatal cutaneous AEs in this study and severe cutaneous AEs were rare. Recognizing them is important to avoid suspension or discontinuation of immunotherapy.

Abbreviations

CR: Complete Response

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

DIF: direct immunofluorescence

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FDA: Food and Drug Administration

GNEDS: Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé

GVHD: Graft Versus Host Disease

HR: Hazard ratio

irAE: immune related Adverse Event

ISH: *in situ* hybridization

LDH: Lactate Dehydrogenase

MRI: Magnetic Resonance Imaging

OS: Overall Survival

PD1: Programmed cell Death protein 1

PET: Positron Emission Tomography scan

PFS: Progression Free Survival

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

SJS: Stevens-Johnson Syndrome

TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

UPCO: Clinical Oncology Pharmacy Unit

Introduction

The arrival of immunotherapy has improved the prognosis of many cancers, particularly for melanoma. Anti-PD-1 (nivolumab and pembrolizumab) have been approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2014 and are now widely used in clinical practice. The antibodies against PD-1 have shown greater efficacy compared to chemotherapy and anti-CTLA-4 in many clinical trials. In addition, the tolerance of these molecules was better with few side effects ^{6,11,12}. Two recent systematic reviews of the literature confirm this data: an article of Zhao *et al.* describes an overall incidence of severe irAEs (immune related Adverse Events) after nivolumab of 11.2% and 0.3% of fatal AEs in all types of cancers ²⁴. In the article of Wang *et al.*, the fatality rate with anti-PD1 is 0.36% (1.08% for anti-CTLA4 and 0,9% under chemotherapy) ¹⁴. According to the literature review of Abdel-Wahab *et al.* on irAEs, anti-CTLA-4 are often associated with digestive side effects whereas anti-PD1 are more frequently associated with cutaneous toxicities and thyroid disease ¹⁵. In histological analysis of skin reactions with anti-PD1, a cytotoxic infiltration of CD8+ cells is found at the dermo-epidermal junction with apoptotic keratinocytes, similar to acute cutaneous Graft Versus Host Disease (GVHD) and Stevens-Johnson syndrome (SJS)/ toxic epidermal necrolysis (TEN) ²⁵. Recent data in the literature shows many different skin reactions with anti-PD1 therapy: rash from 10% to 25%, vitiligo from 3% ²⁶ to 25% with a better overall response to treatment ²⁷. Cases of lichenoid reactions have also been described with an incidence of 17% ¹⁶. Bullous pemphigoids have been observed ^{17,18} as well as rare cases of SJS and TEN ¹⁹⁻²¹. Atypical clinical presentations are also described such as a bullous erythema multiforme ¹⁷, psoriasiform exanthema ²². The purpose of this study was to determine the percentage of drug eruptions grade 2 to 4 among patients treated by anti-PD-1 for advanced melanoma. In addition, we determined the different clinical, histological aspects, and biological abnormalities associated and evolution.

Material and methods

Patients and methods

This is a retrospective study carried out in the Dermato-oncology department of Nantes. We collected all patients treated with nivolumab (anti-PD1) alone, 3mg/kg every 2 weeks, from August 31, 2015 to August 31, 2017. 240 patients were treated during this period. We excluded 4 patients who received nivolumab for another cancer (squamous cell carcinoma). These 236 patients were treated for inoperable stage III and IV melanomas. A clinical skin examination was performed in patients every 2 weeks. A cutaneous biopsy was performed for each cutaneous toxicity grade 2 or more. In addition, for diffuse rash, blood samples were taken to rule out a viral infection. This study has been approved by the local ethical committee (GNEDS, Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé) and was conducted according to the Declaration of Helsinki Principles. Patients received an information sheet on the interest of this study.

The main objective was to determine the percentage of drug eruption grade 2 to 4 induced by anti PD-1. The second objective was to describe the clinical, histological and biological features of the different cutaneous toxicities. We also studied the therapeutic response for all these patients. Tumour evaluation was performed every 2 months by imaging (scanner, MRI or PET) according to RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) criteria. The classification of cutaneous adverse events was done according to the CTCAE v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) international classification and therapeutic management was based on the ASCO's guidelines²³ and the algorithm for dermocosmetic use according to the article of Dréno *et al*²⁸.

Results

236 patients were treated by anti-PD-1 during this period. Sixty patients (25,4%) developed cutaneous toxicities (grade 1 to 4) with nivolumab (3mg/kg every 2 weeks) and among them 25 patients (10,6%) developed grade 2 to 4 cutaneous toxicities: 17 grade 2 and 8 grade 3,4 with a male predominance (sex ratio: 15M/10F). Among the 236 patients, 55% were male (130) and 45% female (106).

Among the 25 patients, LDH (Lactate Dehydrogenase) values at the beginning of nivolumab were normal for 16 patients (LDH < 250IU/L), elevated for 2 patients (LDH > 250IU/L) and absent for 7 patients. Seven patients had other associated irAEs (1 man a pituitary-hypophysitis, colitis and pneumonitis, 1 woman a Basedow's disease and pituitary-hypophysitis, 1 man and 1 woman a pituitary-hypophysitis alone, 1 woman a vitiligo grade 1, 1 woman a colitis and 1 woman a sarcoidosis without cutaneous lesions). Eight patients were previously treated with interferon and 12 patients with ipilimumab.

Concerning the follow up of these 25 patients, anti- PD-1 was permanently discontinued in 4 patients: grade 4. In all other cases, nivolumab was suspended until symptoms were controlled and reintroduced secondarily when the toxicity was grade 1-2 or cured. Three patients received oral corticosteroid therapy for a bullous pemphigoid, 11 patients received topical corticosteroids and the others received emollient care alone. The response rate (10CR + 4PR) with anti-PD1 was 56% (14 patients out of 25). The different types of drug eruptions were the following:

Inflammatory dermatitis

Maculopapular exanthema

Six patients (3 men and 3 women) had an erythematous macular rash, without mucosal involvement, 5 grade 2 and 1 grade 3. The skin surface area affected ranged from 6 to 50%. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance scale was between 0 and 1 except for one patient ECOG 3. The rash was associated with pruritus and xerosis. No patient had fever. The average time to onset was 2.7 months (1 to 6 months). The histological results showed lichen or eczema patterns. All viral blood samples were negative (HIV, HBV, HCV, CMV, parvovirus B19, HHV6 and 8) except one patient with positive EBV PCR. Only one patient received topical steroids, all the others only emollient care. Nivolumab has never been

suspended, except one patient permanently stopped as associated with tumor progression. Of these skin reactions, 5 spontaneously healed without sequelae and one decreased partially. Three patients are currently in CR (complete response) (response achieved between 3 and 33 months), 1 patient had a stable disease and 2 had a progression (after 6 - 7 months of treatment) including one patient who died.

Three patients developed associated autoimmune manifestations: one corticotropic and thyrotropic insufficiency, one severe colitis with history of hemorrhagic rectocolitis and one hypophysitis.

Acantholytic dermatosis

A 72-year-old man was treated for choroidal melanoma diagnosed in 2014. The LDH level was very high (LDH > at 1400IU/L) at the beginning of nivolumab with a multi-metastatic disease. He developed a maculopapular rash after 6 months of therapy. The lesions were located at the trunk (grade 3). The cutaneous biopsy revealed an aspect of suprabasal acantholysis without associated dyskeratosis. Direct immunofluorescence was negative as well as anti-skin antibodies (anti-basement membrane, anti-BP180 and anti-BP230 antibodies). He was treated with topical corticoids with a regression of lesions. The viral blood samples were negative, and he didn't have any other irAE (immune related Adverse Event). Unfortunately, melanoma metastasis progressed after 8 months of treatment and he died.

Eczematiform reaction

Three patients (2F, 1M) had an eczematiform eruption (two during the 1st week of treatment and one after 9 months of treatment) (2 grade 3 and 1 grade 2). Pruritus was present. Cutaneous biopsies showed signs of acute eczema with spongiosis, exocytosis, dermal edema and perivascular lymphocytic infiltration. Patients did not have any other irAE. One woman had a complete evaluation to eliminate a pre-bullous pemphigoid, the DIF (direct immunofluorescence) and anti-skin antibodies (BPAG1 and 2) were negative. She was treated with topical corticoids. Nivolumab was maintained for these patients without complication. Two patients were in CR and one had a progression of her disease in the 7th month.

Lichenoid reaction

Four men experienced lichenoid reactions (3 grade 2 and 1 grade 3). Lesions were erythematous, well defined, with mild pruritus (**Fig. 1**). There was no mucosal involvement. Patients were in good general condition (ECOG 0-1). The average time to onset was late, 7.5 months. Blood samples found EBV positive PCR for 3 patients. They had no other irAE. Cutaneous biopsies showed an homogeneous band of lymphocytic inflammatory elements in the papillary dermis. Sometimes a vacuolation of the basement membrane and apoptotic keratinocytes were observed within the epidermis. They were treated with topical corticoids for 3 patients but without efficacy. Three patients had a complete remission of their melanoma and one patient had a partial response. Nivolumab has never been interrupted for a lichenoid reaction. In 2 women, we discovered mucosal lichen sclerosus, one with bucco genital involvement and the other with only genital involvement (**Fig. 2**). (grade 2). Symptoms appeared at 11 and 12 months of treatment. Both patients had associated autoimmune events: the first patient had a vitiligo, a history of Biermer's disease and a Hashimoto's disease during anti-PD1 therapy. Her melanoma is currently stable after more than 3 years of treatment. The second patient had corticotropic insufficiency and is currently in complete remission. Lichen was treated with strong dermocorticoids in the vulva area and corticosteroid mouthwashes.

Pruritus sine materia

Three patients (2F, 1M) experienced pruritus (3 grade 2) sine materia during treatment. The average time to develop symptoms was 8 months. The patients had no other known autoimmune diseases or irAE. Viral samples found a patient with a positive EBV PCR. One of the patients had grade 2 cholestatic hepatitis. They received emollient care and nivolumab was maintained. Two patients had a response to treatment (1CR, 1PR) and the last one had a stable disease.

Recall radiation dermatitis

A 68-year-old woman had a radiation recall dermatosis (grade 2) on her left breast on D15 of the first infusion (**Fig. 3**). She had been treated for breast cancer by surgery and radiotherapy 5 years before. The cutaneous biopsy found elements a lymphocyte infiltrate band in the

papillary dermis. She was treated with dermocorticoids with improvement within 15 days. This patient was in partial response after 6 months of nivolumab. Unfortunately, treatment was stopped permanently because of severe pulmonary sarcoidosis.

Folliculitis

A 79-year-old male had folliculitis (grade 2) of the face and trunk after 2.5 months of nivolumab. The affected skin surface area was less than 10% (grade 2). He received lymecycline *per os* (300mg/day) and topical benzoyl peroxide with clinical improvement. His melanoma was stable after 18 months of treatment.

Autoimmune bullous dermatoses

One patient, 68 years old, had papular pruritic lesions of the trunk (grade 3) 4 months after the start of nivolumab (**Fig. 4a-b**). Histology was in favor of a bullous pemphigoid, anti BP180 antibodies were positive. He received treatment with prednisolone *per os* (1mg/kg/day) and then topical treatment with strong dermocorticoids. He had a partial response after 9 months of anti-PD1 therapy. The second patient, 78-years-old, had identical lesions (grade 2) in the 3rd month with an epidermal detachment at the dermal epidermal junction with positive IFD with IgG and C3 deposits along the basement membrane (**Fig. 5a-b**). He also received oral steroid therapy. His disease progressed rapidly at 6 months and he died. The last patient aged 91 had an eczematiform and bullous rash affecting the trunk and root of the limbs 2 months after the start of treatment suggesting a bullous pemphigoid (grade 3). Unfortunately, his condition deteriorated rapidly and he died a few weeks later.

Bullous polymorphic eruption

A 69-year-old patient had a lingual melanoma. He had received dactinone and ipilimumab as previous treatments. During his 3rd line with nivolumab, one day after the 2nd infusion, a diffuse macular reaction appeared with mucosal involvement. The lesions worsen (>10% of body surface area, grade 4) and become bullous (**Fig. 6a-d**). He had a second identical rash on the 4th infusion. It was decided to change nivolumab to dacarbazine. However, reactions recurred on the 5th infusion of dacarbazine with the same clinical presentation. We concluded to a recurrent bullous erythema multiforme. The skin biopsy was in favor of erythema multiforme with signs of keratinocyte necrosis, lymphocytic dermal inflammatory infiltration and the presence of eosinophil. DIF, BP180 and BP230 antibodies, ISH (*in situ* hybridization) in the skin for HSV, EBV and CMV were negative. He had a positive HSV1 PCR in his mouth. Drug skin tests were all negative (omeprazole, fenofibrate, roxithromycin, tramadol, paracetamol, androtardyl). This patient had severe irAEs (pituitary-hypophysitis on ipilimumab and then colitis and pneumonitis with nivolumab). He died a few months after the reintroduction of nivolumab on a progression of his melanoma.

Discussion

In our study, the frequency of a cutaneous adverse events of any grade was 25.4% (60/236), slightly lower than in the literature (from 42% to 49%^{16,29}) and severe (grade 3-4) in only 3,4% (8/236). One of the hypotheses for explaining the lower rate of severe cutaneous AEs compared to the literature is the strong experience of our center in the management of adverse events with the development of a program of therapeutic education (EDUDERM) based on nurses and different leaflets for each patient. It is started just before the treatment and associated to an early management of skin toxicities. In addition, as soon as the patient starts treatment, cleansing gel, moisturizer, and photo-protective cream are prescribed.

In the cohort of 236 patients, the male-female distribution was 55% male and 45% female. Among the 25 patients who developed a grade 2 to 4 side effect, there were 15 men (60%) and 10 women (40%). Interestingly, in the Abdel-Wahab' systematic review, the patient characteristics also found a male predominance (63%).¹⁵

Concerning viral reactivation, EBV PCR was positive in 5 patients, 3 with a lichenoid reaction, 1 with a maculopapular rash and 1 with pruritus only. The link between EBV reactivation and rash during immunotherapy is still unclear. Epithelial cells and B lymphocytes are major targets of EBV virus. A recent data shows that EBV can also infect human monocytes activating the inflammasome with an increased IL1 β production.³⁰ In addition, a recent article investigated whether there was a particular cytokine profile that could predict autoimmune toxicities under anti-PD1: the results found 11 cytokines (G-CSF, GM-CSF, Fractalkine, FGF-2, IL-12p70, IL-1a, IL-1B, IL-1RA, IL-2, IL-13, INF α 2) that are upregulated in patients with severe immune-related toxicities. These data could help to identify patients at higher risk and to manage potential severe irAEs at an early stage.³¹

In the management of cutaneous AEs, 3 patients were treated with oral corticosteroids for bullous pemphigoid and 11 received topical corticosteroids. Cutaneous symptoms were always controlled, allowing either not stopping the anti-PD-1 or to reintroduce it. In most

cases, the cutaneous side effects had a favorable evolution allowing the continuation of the immunotherapy and nivolumab has never been definitively stopped for a cutaneous AE. That is an important message.

The cutaneous rashes appear early in the first 3 months with spontaneous healing while lichenoid reactions appeared late in the 8th month with a persistent evolution. In the literature, lichenoid reactions appear between the 4th and 8th month. The intensity of symptoms is related to the duration of exposure^{16,32}.

The best overall response rate among our 25 patients with adverse event grade 2 to 4, is 56% (14/25) which is higher than the objective response rate of 32% in the phase 3 trial comparing nivolumab versus chemotherapy after anti-CTLA-4 treatment¹². These results are in agreement with recent articles. Firstly, Freeman-Keller *et al.*'s article which studied the survival curves of patients treated with nivolumab with and without irAEs, showed a better overall survival (OS) in patients with irAEs (any grade). Rash and vitiligo also correlated with statistically better OS (Hazard ratio [HR] at 0.4 and 0.2 respectively)³³. In Sanlorenzo's article, 83 patients were treated with pembrolizumab for different types of cancers. Macular papular eruption was the most frequent cutaneous AE (29%), then pruritus (12%) and hypopigmentation (8%). Survival analyses showed that patients who developed cutaneous AEs (42%) had a longer progression-free survival (PFS)²⁹. We have only one vitiligo in our study. In the systematic review of Teulings *et al.*, the presence of vitiligo was significantly associated with both better PFS and OS ([HR] at 0.51 and 0.25 respectively)⁸. The article by Hua *et al.* also showed an association between vitiligo and better objective response to pembrolizumab treatment^{26,27}.

Conclusions

Nivolumab cause varied cutaneous AEs, whose frequency in our study appears lower than in the previous published clinical trial. One of the reasons could be the management of patients in an experimented center. The cutaneous AEs can appeared early during the first 3 months or late up to the 8th month depending of the type of cutaneous toxicity. None cutaneous AE was fatal and more often, anti- PD1 could be continued. Our study confirms that a cutaneous AE could be associated with a better clinical response what was the type of cutaneous reaction. The role of a viral reactivation and the sex remain to be determined. It would be interesting to carry out further studies to identify whether the cutaneous toxicity has a different profile according the type of cancer and to continue to identify predictive markers of severe cutaneous toxicity.

References

- 1 Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, *et al.* Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 2012; 485:502–6.
- 2 Haluska FG, Hodi FS. Molecular genetics of familial cutaneous melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998; 16:670–82.
- 3 Eggermont AMM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2011; 47:2150–7.
- 4 Davies H, Bignell GR, Cox C, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417:949–54.
- 5 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375–84.
- 6 Schachter J, Ribas A, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl* 2017; 390:1853–62.
- 7 Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [WWW Document]. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594> [accessed on 23 January 2019].
- 8 A Study of the Anti-PD1 Antibody PDR001, in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Advanced Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [WWW Document]. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02967692> [accessed on 23 January 2019].
- 9 Kähler KC, Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma: CTLA-4 antibodies in metastatic melanoma. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:277–86.
- 10 OPDIVO, mentions légales complètes. , Bristol-Myers Squibb Company, 2017.
- 11 Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521–32.
- 12 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375–84.
- 13 Zhao B, Zhao H, Zhao J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients: Nivolumab-related serious/fatal adverse events. *J Immunother Cancer* 2018; 6. doi:10.1186/s40425-018-0421-z.

- 14 Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:1721.
- 15 Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One* 2016; 11:e0160221.
- 16 Hwang SJE, 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.e1.
- 17 Jour G, Glitza IC, Ellis RM, *et al.* Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016; 43:688-96.
- 18 Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, *et al.* Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016; 4:383-9.
- 19 Salati M, Pifferi M, Baldessari C, *et al.* Stevens-Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018; 29:283-4.
- 20 Vivar KL, Deschaine M, Messina J, *et al.* Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44:381-4.
- 21 Saw S, Lee HY, Ng QS. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2017; 81:237-9.
- 22 Ohtsuka M, Miura T, Mori T, *et al.* Occurrence of Psoriasiform Eruption During Nivolumab Therapy for Primary Oral Mucosal Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015; 151:797-9.
- 23 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; 36:1714-68.
- 24 Zhao B, Zhao H, Zhao J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients: Nivolumab-related serious/fatal adverse events. *J Immunother Cancer* 2018; 6. doi:10.1186/s40425-018-0421-z.
- 25 Goldinger SM, Stieger P, Meier B, *et al.* Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016; 22:4023-9.
- 26 Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, *et al.* Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015; 33:773-81.

- 27 Hua C, Boussemart L, Mateus C, *et al.* Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016; 152:45–51.
- 28 Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, *et al.* Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2013; 27:1071–80.
- 29 Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, *et al.* Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1206–12.
- 30 Torii Y, Kawada J, Murata T, *et al.* Epstein-Barr virus infection-induced inflammasome activation in human monocytes. *PLOS ONE* 2017; 12:e0175053.
- 31 Lim SY, Lee JH, Gide TN, *et al.* Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2018; :clincanres.2795.2018.
- 32 Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, *et al.* Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol* 2016; 152:1128–36.
- 33 Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, *et al.* Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016; 22:886–94.

ANNEXE, TABLE and FIGURES

	Male (N= 15)	Female (N = 10)
Average age	70,7 (35-84 years old)	72, 1 (52-91 years old)
BRAF mutation	2	4
Adjuvant previous treatments	7	6
Interferon	4	4
Proton therapy	2	1
Aldara	1	1
Curative previous treatments	14	9
Chemotherapy (carboplatine and/or deticine)	4	2
Targeted therapy (vemurafenib)	2	3
Ipilimumab	8	4
Cutaneous adverse events	15	10
Maculopapular exanthema	3 (1 gr.3, 2 gr.2)	3 (gr.2)
Acantholytic dermatosis	1 (gr.3)	0
Eczema	1(gr.2)	2(gr.3)
Lichenoid reaction (skin and mucosal)	4 (3 gr.2, 1 gr.3)	2 (gr.2)
Prurit sine materia	1 (gr.2)	2 (gr.2)
Recall radiation	0	1 (gr.2)
Folliculitis	1 (gr.2)	0
Bullous pemphigoid	3 (2 gr.3, 1 gr.2)	0
Bullous polymorphic eruption	1 (gr.4)	0
Other irAEs		
Pituitary-hypophysitis	2	2
Colitis	1	1

Pneumonitis	1	0
Sarcoidosis	0	1
Basedow's disease	0	1
Vitiligo	0	1
Best therapeutic response		
Complete response	7	3
Partial response	2	2
Stable disease	2	2
Progression	4	3

Table 1: Description of population characteristics: previous treatments received, type of cutaneous AEs, other irAEs associated and best response to treatment.

Abbreviations: gr.: grade; irAEs: immune-related Adverse Events

FIGURES



Figure 1: Development of a lichenoid reaction on the legs with mild pruritus in an 84-year-old male 3.5 months after the beginning of nivolumab therapy.



Figure 2: Vulvar lichen sclerosus discovered after 11 months of nivolumab treatment in a 77-year-old patient with clinically fused labia majora and labia minora.



Figure 3: Recall radiation dermatitis on left breast 15 days after starting nivolumab therapy in a 68-year-old woman.

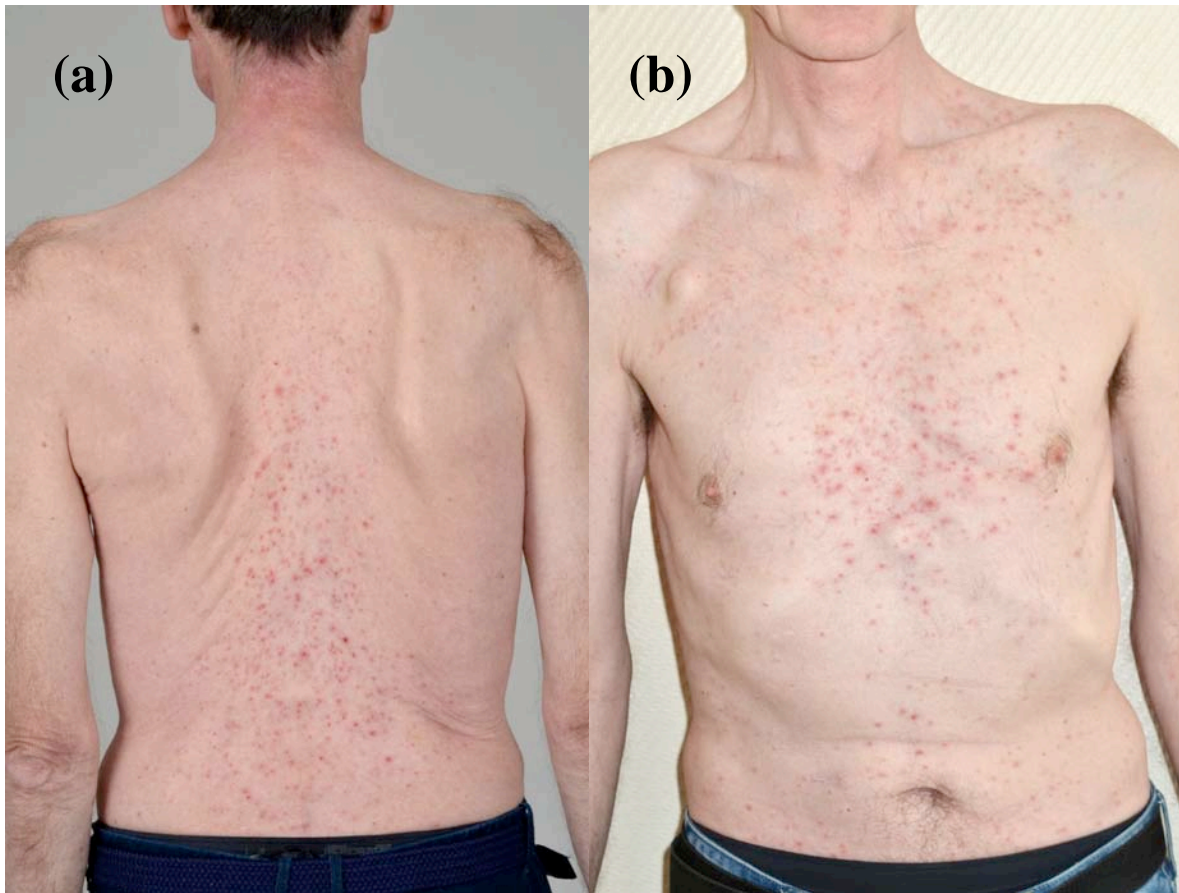


Figure 4: Clinical aspect of bullous pemphigoid with papular pruritic lesions of the trunk 4 months after the onset of nivolumab in a 68-year-old male (posterior (a) and anterior (b) views).

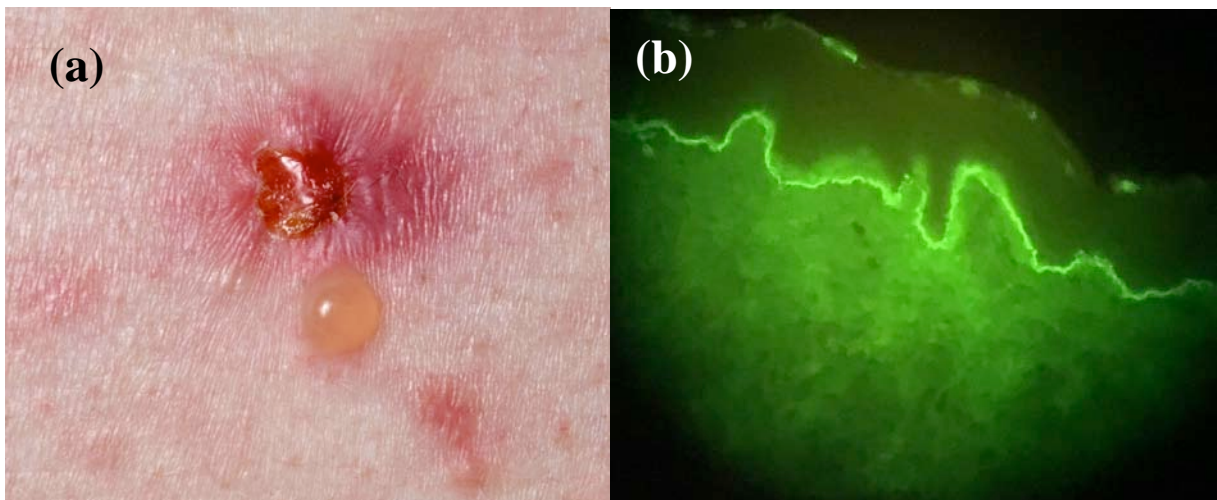


Figure 5: Small pruritic blister on the skin (a) ; and positive DIF with linear IgG and C3 deposits along the basement membrane (b).

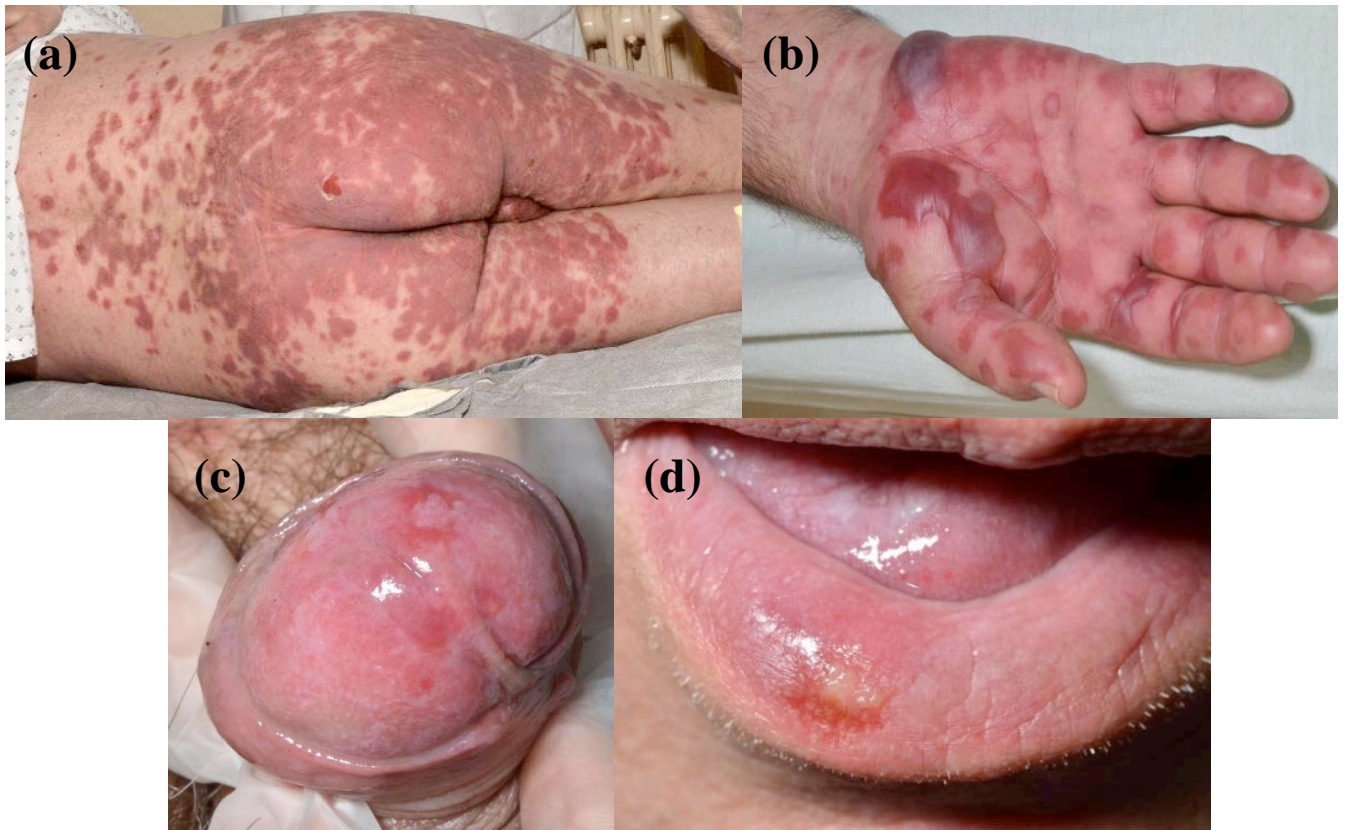


Figure 6: Macular reaction with roundel lesions affecting the buttocks and beginning of skin detachment in a 69-year-old male 15 days after initiation of nivolumab therapy (a) and blisters on the palms (b). Mucosal damage with positive HSV1 PCR in the mouth (c-d).

PARTIE 3 : CONCLUSION

Dans notre étude, la fréquence des EI cutanés (grade 1 à 4) était de 25,4% (60/236). Ce taux est un peu plus bas que dans la littérature (de 42% à 49%)^{16,29} et les EI graves (grades 3 et 4) étaient de seulement 3,4% (8/236).

Une des hypothèses pour expliquer le taux plus faible d'EI cutanés sévères par rapport à la littérature est la forte expérience de notre centre dans la gestion des événements indésirables. Un programme d'éducation thérapeutique (EDUDERM) est mis en place avant le début du traitement avec l'aide d'infirmières spécialisées. Le patient reçoit une prescription de soins dermocosmétiques : un gel nettoyant, une crème hydratante et une crème photoprotectrice à débiter dès l'initiation de l'anti-PD1.

Dans la cohorte de 236 patients, la répartition hommes-femmes était de 55% chez les hommes et de 45% chez les femmes. Parmi les 25 patients qui ont développé un effet secondaire de grade 2 à 4, il y avait 15 hommes (60 %) et 10 femmes (40 %). Fait intéressant, dans la revue systématique d'Abdel-Wahab, la population était également à prédominance masculine (63 %).¹⁵

Concernant les réactions virales dans le sang, la PCR EBV était positive chez 5 patients, dont 3 avec une réaction lichénoïde, 1 avec une éruption maculopapuleuse et 1 avec uniquement un prurit. Le lien entre réactivation de l'EBV et éruption cutanée au cours du traitement par immunothérapie n'est pas encore clair. Les cellules épithéliales et les lymphocytes B sont les principales cibles du virus EBV. Des données récentes montrent que l'EBV peut également infecter les monocytes humains activant l'inflammasome avec une augmentation de la production d'IL1 β .³⁰ De plus, un article récent a étudié plusieurs cytokines qui pourraient servir de biomarqueurs prédictifs de toxicités immunologiques sous anti-PD1. Ils ont retrouvé 11 cytokines (G-CSF, GM-CSF, Fractalkine, FGF-2, IL-12p70, IL-1a, IL-1B, IL-1RA, IL-2, IL-13, INF2) à des doses plus élevées chez des patients présentant une toxicité immunologique grave. Ces données pourraient permettre d'identifier les patients à plus haut risque et de prendre en charge les EI graves potentiels à un stade précoce.³¹

Dans la prise en charge des EI cutanés, 3 patients ont été traités avec une corticothérapie orale pour le traitement de pemphigoïdes bulleuses et 11 ont reçu des corticostéroïdes topiques. Les symptômes cutanés ont toujours été contrôlés, permettant soit de ne pas arrêter l'anti-PD-1, soit de le réintroduire. Point important : dans la plupart des cas, les EI cutanés ont eu une évolution favorable permettant la poursuite de l'immunothérapie et le nivolumab n'a jamais été définitivement arrêté pour un EI cutané.

Dans cette cohorte, les exantèmes maculopapuleux sont apparus précocement au cours des 3 premiers mois avec cicatrisation spontanée, tandis que les réactions lichenoïdes sont apparues tardivement à la fin du 8ème mois avec une persistance des symptômes. Dans la littérature, les réactions lichénoïdes apparaissent entre le 4e et le 8e mois. L'intensité des symptômes est liée à la durée d'exposition au traitement.^{16,32}

Le meilleur taux de réponse global parmi nos 25 patients avec EI cutanés (grade 2 à 4) est de 56% (14/25). Ce taux est supérieur au taux de réponse objectif de 32% dans l'étude de phase 3 comparant le nivolumab par rapport à la chimiothérapie après un traitement par anti-CTLA-4.¹² Ces résultats sont en accord avec les données récentes de la littérature. Tout d'abord, l'article de Freeman-Keller *et al.* a montré une meilleure survie globale (SG) chez des patients traités par nivolumab, atteints d' irEI (effets indésirables liés à l'immunité), comparé aux patients sans irEI (tout grade confondu). L'éruption cutanée et le vitiligo étaient également corrélés à une amélioration statistique de la SG (pour l'éruptions cutanée : p=0.004, hazard ratio [HR], 0.45, IC95% ; 0.25-0.77 et le vitiligo p=0.028 ; [HR], 0.22 ; IC95% 0.02-0.80).³³ Dans l'article de Sanlorenzo, 83 patients ont reçu du pembrolizumab pour différents types de cancers. L'éruption maculopapuleuse était l'EI cutané le plus fréquent (29 %), puis le prurit (12 %) et l'hypopigmentation (8 %). Les analyses statistiques ont montré que les patients qui ont développé les EI cutanés (42 %) avaient une survie sans progression plus longue.²⁹

Il est intéressant de noter que dans l'étude de Teulings *et al.* la présence d'un vitiligo était significativement associé à une meilleure survie sans progression ([HR], 0.51; IC95%, 0.32-0.82; p< 0.005) et une meilleur SG ([HR], 0.25; IC95%, 0.10-0.61; p< 0.003).²⁶ L'article de Hua *et al.* a également montré une corrélation entre le vitiligo et une meilleure réponse objective au pembrolizumab.²⁷ Il est difficile de faire un parallèle avec notre étude puisque nous n'avons qu'un seul cas de vitiligo.

En conclusion, le nivolumab est à l'origine d'EI cutanés variés, dont la fréquence dans notre étude semble plus faible que dans les précédentes données de la littérature. L'une des raisons pourrait être la prise en charge des patients dans un contexte de centre d'expérimentation. Les EI cutanés peuvent apparaître précocement au cours des 3 premiers mois ou tardivement jusqu'au 8ème mois selon le type de toxicité cutanée. Aucun EI cutané n'a été mortel et le plus souvent l'anti- PD1 a pu être poursuivi. Notre étude confirme qu'un EI cutané pourrait être associé à une meilleure réponse clinique quel que soit le type de réaction cutanée. Le rôle d'une réactivation virale et du sexe reste à déterminer. Il serait intéressant de mener d'autres études pour déterminer si la toxicité cutanée a un profil différent selon le type de cancer et de continuer à identifier des marqueurs prédictifs d'une toxicité cutanée sévère.

PARTIE 4 : REFERENCES PARTIES 1 & 3

- 1 Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, *et al.* Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 2012; 485:502–6.
- 2 Haluska FG, Hodi FS. Molecular genetics of familial cutaneous melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998; 16:670–82.
- 3 Eggermont AMM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2011; 47:2150–7.
- 4 Davies H, Bignell GR, Cox C, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417:949–54.
- 5 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375–84.
- 6 Schachter J, Ribas A, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl* 2017; 390:1853–62.
- 7 Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594> [consulté le 23 janvier 2019].
- 8 A Study of the Anti-PD1 Antibody PDR001, in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Advanced Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02967692> [consulté le 23 janvier 2019].
- 9 Kähler KC, Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma: CTLA-4 antibodies in metastatic melanoma. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:277–86.
- 10 OPDIVO, mentions légales complètes, Bristol-Myers Squibb Company, 2017.
- 11 Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521–32.
- 12 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375–84.
- 13 Zhao B, Zhao H, Zhao J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients: Nivolumab-related serious/fatal adverse events. *J Immunother Cancer* 2018; 6. doi:10.1186/s40425-018-0421-z.

- 14 Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:1721.
- 15 Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One* 2016; 11:e0160221.
- 16 Hwang SJE, 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.e1.
- 17 Jour G, Glitza IC, Ellis RM, *et al.* Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016; 43:688-96.
- 18 Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, *et al.* Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016; 4:383-9.
- 19 Salati M, Pifferi M, Baldessari C, *et al.* Stevens-Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018; 29:283-4.
- 20 Vivar KL, Deschaine M, Messina J, *et al.* Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44:381-4.
- 21 Saw S, Lee HY, Ng QS. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2017; 81:237-9.
- 22 Ohtsuka M, Miura T, Mori T, *et al.* Occurrence of Psoriasiform Eruption During Nivolumab Therapy for Primary Oral Mucosal Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015; 151:797-9.
- 23 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; 36:1714-68.
- 24 Zhao B, Zhao H, Zhao J. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients: Nivolumab-related serious/fatal adverse events. *J Immunother Cancer* 2018; 6. doi:10.1186/s40425-018-0421-z.
- 25 Goldinger SM, Stieger P, Meier B, *et al.* Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016; 22:4023-9.
- 26 Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, *et al.* Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015; 33:773-81.

- 27Hua C, Boussemart L, Mateus C, *et al.* Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016; 152:45–51.
- 28Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, *et al.* Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2013; 27:1071–80.
- 29Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, *et al.* Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1206–12.
- 30Torii Y, Kawada J, Murata T, *et al.* Epstein-Barr virus infection-induced inflammasome activation in human monocytes. *PLOS ONE* 2017; 12:e0175053.
- 31Lim SY, Lee JH, Gide TN, *et al.* Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2018; :clincanres.2795.2018.
- 32Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, *et al.* Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol* 2016; 152:1128–36.
- 33Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, *et al.* Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016; 22:886–94.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Description des toxicités cutanées grades 2 à 4 chez des patients atteints de mélanome de stade III non résecable et IV traités par nivolumab.

RESUME

Le nivolumab a révolutionné le traitement de nombreux cancers et en particulier du mélanome au stade avancé grâce à son mécanisme d'action sur les lymphocytes T. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique dans le service d'onco-dermatologie du CHU de Nantes. L'objectif principal était de décrire l'incidence des EI cutanés (gr. 2-3-4) sous nivolumab. Tous les patients traités par nivolumab (3 mg/kg/2 semaines) pour des mélanomes au stade avancé entre le 31 août 2015 et le 31 août 2017 ont été inclus d'après les bases de données de l'UPCO (Unité de Pharmacie Clinique Oncologique). Sur les 236 patients traités, 25 (10,6 %) ont présenté des EI cutanés de grade 2 à 4 avec une prédominance masculine (15M/10F). La réaction la plus fréquente était l'exanthème maculopapuleux (7) suivi de réactions lichénoïdes (6), d'eczéma (3), de prurit (3) et de pemphigoïdes bulleuses (3). Il y a eu un cas de syndrome de rappel de radiothérapie, une folliculite et un érythème polymorphe bulleux. Trois patients ont été traités par corticothérapie orale et 11 ont reçu des corticostéroïdes topiques. Le meilleur taux de réponse global était de 56 % (14/25). Les EI cutanés sont variés mais non mortels. Il est important de les reconnaître pour éviter la suspension ou l'arrêt de l'immunothérapie.

MOTS-CLES

Mélanome, effets secondaires cutanés, anti-programmed cell death-1, immunothérapie.