

À PROPOS DE L'AUTEUR

Abdulhadi Jfri, M.D., MSc, FRCPC

Dr Abdulhadi Jfri est titulaire d'une certification en qualité de membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en dermatologie, et de diplomate de l'American Board of Dermatology (DABD). Il a accompli son master en médecine expérimentale au département d'épidémiologie et de biostatistique (MSc) et une résidence de cinq ans en dermatologie à l'Université McGill. Il a également bénéficié d'une bourse de recherche en procédures chirurgicales avancées au centre médical Icahn School of Medicine at Mount Sinai, à New York. Le Dr Jfri termine actuellement sa spécialisation en dermatologie médicale complexe à la Harvard School of Medicine, où il partage ses activités entre le Brigham and Women's Hospital (BWH) et le Dana-Farber Cancer Institute (DFCI).



Événements indésirables d'ordre dermatologique, liés au système immunitaire, et dus aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Introduction

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) sont des traitements essentiels pour diverses pathologies malignes. Parmi les ICI homologués au Canada, on trouve : les agents anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab et dostarlimab), un agent anti-CTLA-4 (ipilimumab) et des agents anti-PDL-1 (atézolizumab, avélumab et durvalumab).¹ Les ICI sont des traitements extrêmement innovants, mais ils ont été associés à des événements indésirables liés au système immunitaire (Elim) susceptibles d'affecter n'importe quel système d'organe et de s'avérer tellement graves que cela nécessite l'interruption ou l'arrêt du traitement.² Normalement les ICI visent à activer le système immunitaire contre des cellules malignes, mais des Elim surviennent lorsque cette activation cible des tissus hôte par inadvertance. Ces phénomènes semblent tout à fait imprévisibles; il semble impossible de prévoir chez quels patients ces Elim vont se produire.²

Cet article porte sur les Elim d'ordre dermatologique. Tout d'abord classés en « rash (éruption cutanée) » et « rash maculopapulaire », les Elim représentent un groupe très diversifié de morphologies souvent

spécifiques. Vous trouverez ci-après une description des plus courantes. Le **Tableau 1** récapitule toutes les morphologies selon le temps écoulé entre le début du traitement par ICI et l'apparition des anomalies cutanées.

A. Morbilliformes :

Les éruptions morbilliformes ont l'aspect de macules et de papules prurigineuses palissantes situées sur le tronc et les surfaces des extenseurs des extrémités. Elles apparaissent chez 49 à 68 % des patients traités par anti-CTLA-4 et chez 20 % des patients sous anti-PD-1 ou anti-PDL-1.³ Une éruption morbilliforme survient généralement au cours des semaines suivant l'instauration d'un traitement par ICI, elle peut dépendre de la dose, et elle se résorbe généralement dans un délai de 2 à 3 mois de traitement.³ La plupart des patients peuvent être pris en charge à l'aide de stéroïdes topiques d'une puissance moyenne ou forte; cependant, dans certains cas graves ou extrêmement symptomatiques, on peut recourir à des corticostéroïdes systémiques (c.-à-d. 0,5-1 mg/kg de prednisone ou équivalent), avec réduction progressive de la dose sur 2 à 6 semaines en fonction de la gravité et des symptômes.⁴

B. Eczémateuses :

Les éruptions eczémateuses se présentent sous la forme de papules prurigineuses érythémateuses qui fusionnent et forment ainsi des plaques, et s'accompagnant souvent de squames ou de croûtes et de signes d'excoriation superposés. La répartition de ces éruptions peut ressembler à celle d'une dermatite atopique classique, avec une prédisposition pour le tronc et les extrémités des zones de flexion par rapport à d'autres zones du corps.⁵ On observe le plus souvent des réactions eczémateuses avec les inhibiteurs de PD-1, elles surviennent chez $\leq 17\%$ des patients.²³ Avec les inhibiteurs de PD-1, le délai moyen écoulé avant l'apparition de ces éruptions est de 6 mois, mais des éruptions eczémateuses peuvent apparaître dans un délai de 1 à 25 mois après l'instauration du traitement.⁵ La prise en charge est semblable aux mesures prises en cas d'éruptions eczémateuses dues à des soins pour la peau sèche chez des patients qui ne sont pas sous ICI : crème hydratante topique; crème contenant du camphre à 0,25 % et du menthol à 0,25 % avec hydrocortisone à 1 %;⁵ stéroïdes topiques d'une puissance faible à élevée, en fonction de la zone du corps atteinte; et approches physiques axées sur la peau comprenant, notamment, un traitement par ultraviolets B à bande étroite (NB-UVB).⁴

C. Lichénoïdes :

Les éruptions lichénoïdes se présentent généralement sous la forme de papules prurigineuses plates, érythémateuses voire violacées, qui fusionnent et forment ainsi des plaques sur le tronc et les extrémités.⁶ On a rapporté des éruptions lichénoïdes chez 5 à 17 % des patients sous anti-PD-1 ou anti-PDL-1.³ Ces éruptions apparaissent entre 3 jours et 13 mois après l'initiation du traitement par anti-PD-1 ou anti-PDL-1.⁷ Pour prendre en charge des éruptions lichénoïdes de Grade 0-1 dues aux ICI, et le prurit qui y est associé, on peut administrer des stéroïdes topiques d'une puissance faible à élevée, notamment de la valérate de bétaméthasone à 0,1 % ou du propionate de clobétasol à 0,05 %.⁴ Parmi les traitements sûrs à administrer par voie orale à des patients atteints de pathologies malignes, on trouve la prednisone par voie orale qui peut être dosée de 30 à 60 mg par jour pendant 4 à 6 semaines, avec réduction progressive de la dose par la suite. On peut, en outre, administrer des rétinoïdes par voie orale, autrement dit de l'acitrétine, à une dose de 30 mg par jour en cas d'éruptions lichénoïdes réfractaires, sauf chez les femmes aptes à procréer.⁸ On peut également administrer de l'aprémilast à raison de 30 mg deux fois par jour après une

augmentation de la dose sur une période de 6 jours après la dose initiale de 10 mg.⁸ On a administré de la cyclosporine dans le cadre de cas réfractaires ainsi que du méthotrexate à raison de 10 à 25 mg par voie orale ou sous-cutanée, une fois par semaine, pour la prise en charge de diverses éruptions dues à des ICI, notamment des éruptions lichénoïdes.⁹

D. Psoriasiformes :

Les éruptions psoriasiformes apparaissent généralement 2 à 12 semaines après l'initiation du traitement, sous la forme de plaques érythémateuses recouvertes de squames argentées, situées sur le tronc et les surfaces des extenseurs des extrémités.¹⁰ On a décrit le psoriasis du cuir chevelu, le psoriasis des régions séborrhéiques (ou sébo-psoriasis) et le psoriasis en gouttes dans le cadre d'éruptions psoriasiformes dues aux ICI, ainsi que l'arthrite psoriasique et l'uvéïte.⁷ L'aggravation d'un psoriasis préexistant est plus courante que le psoriasis de novo, mais les deux peuvent survenir.⁷ Le traitement des éruptions psoriasiformes dues aux ICI dépend de leur gravité clinique. On suggère de traiter les éruptions de Grade 0-1 à l'aide de stéroïdes topiques, notamment la valérate de bétaméthasone à 0,1 % ou le propionate de clobétasol à 0,05 %.⁵ D'autres preuves suggèrent qu'on peut prendre en charge les éruptions psoriasiformes à l'aide d'analogues de la Vitamine D topiques, notamment le calcipotriène (application deux fois par jour pour une dose hebdomadaire maximale de 100 g); des rétinoïdes, notamment le tazarotène (0,05 %); le goudron; et l'anthraline.¹⁰ On peut administrer de la prednisone, mais en prenant des précautions, car des poussées réactionnelles de psoriasis ont été observées avec la réduction progressive de la dose.⁷ On a administré de l'acitrétine dans le cadre d'éruptions psoriasiformes, à une dose de 25 à 30 mg par jour.¹¹ L'aprémilast est un autre agent à administrer par voie orale et doté d'un excellent profil d'innocuité, administré à raison de 30 mg deux fois par jour en traitement d'entretien, après une augmentation de la dose initiale sur une période de 6 jours après la dose initiale.¹¹ On peut également administrer du méthotrexate, à une dose de 10 à 25 mg par voie orale ou sous-cutanée, une fois par semaine.¹¹ Les médicaments biologiques sont contre-indiqués en cas d'éruptions psoriasiformes dues aux ICI, plus particulièrement les inhibiteurs de TNF- α et les inhibiteurs d'IL-12/IL-23 tels que l'ustékinumab. Parmi d'autres agents biologiques susceptibles d'être administrés avec précaution, on trouve les agents avec IL-17, tels que le sécukinumab, l'ixékizumab et le brodalumab. En outre, les praticiens peuvent envisager d'administrer

Éruption	Présentation	Délai d'apparition à partir de l'initiation des ICI	Options thérapeutiques
Morbilliforme	Macules et papules prurigineuses palissantes situées sur le tronc et les surfaces des extenseurs des extrémités	Premières semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Stéroïdes topiques de faible ou forte puissance • Stéroïdes systémiques si forme grave
Eczémateuse	Papules prurigineuses érythémateuses qui fusionnent et forment ainsi des plaques; elles s'accompagnent souvent de squames ou de croûtes et sont souvent associées à des signes d'excoriation superposés sur le tronc et des zones de flexion des extrémités	1 à 25 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Crèmes hydratantes • Crème contenant du camphre à 0,25 % et du menthol à 0,25 % avec hydrocortisone à 1 % • Stéroïdes topiques d'une puissance faible à élevée, en fonction de la zone du corps atteinte • Photothérapie (UVB à bande étroite)
Lichénoïde	Papules prurigineuses plates, érythémateuses, voire violacées, qui fusionnent et forment ainsi des plaques sur le tronc et les extrémités	3 jours à 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Stéroïdes topiques d'une puissance faible à élevée • Stéroïdes systémiques • Acitrétine • Aprémilast • Cyclosporine • Méthotrexate
Psoriasiforme	Plaques érythémateuses recouvertes de squames argentées, situées sur le tronc et les surfaces des extenseurs des extrémités, sur le cuir chevelu ou « en gouttes »; il peut s'agir de lésions de novo ou d'un épisode d'une maladie préexistante	2 à 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Stéroïdes topiques ou systémiques • Analogues de la vitamine D topiques tels que le calcipotriène • Goudron • Anthraline • Tazarotène topique • Aprémilast • Méthotrexate • Acitrétine • Anti-IL17 ou inhibiteurs d'IL-23
Vitiligo	Macules dépigmentées tachetées qui fusionnent et forment ainsi des plaques sur des zones exposées à la lumière, ne s'étendent pas par le biais d'un phénomène de Koebner.	7 à 65 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Photoprotection et camouflage • Essai de stéroïdes topiques suivi d'inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus/pimécrolimus) • Photothérapie (UVB à bande étroite)
Pemphigoïde bulleuse	Éruptions prurigineuses de type urticaire, typiques du prodrome ou concomitantes, suivies de bulles tendues localisées ou généralisées	3 à 20 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes topiques ou systémiques • Dapsone • Méthotrexate • Omalizumab • Rituximab • Immunoglobuline par voie intraveineuse (Ig en IV)
Réactions indésirables cutanées graves (SSJ/NET/ DRESS)	Un SSJ/Une NET se présente au départ ainsi : malaise avec fièvre et injection conjonctivale suivis d'un érythème cutané diffus, de douleurs au niveau de la peau, de la formation de cloques avec signe de Nikolsky positif, et desquamation. En cas de DRESS, on constate la présence de : œdème facial, érythème cutané diffus symptômes systémiques	7 à 140 jours	<ul style="list-style-type: none"> • Il est nécessaire d'interrompre l'immunothérapie • Il est recommandé d'administrer des doses plus élevées de prednisone pour la prise en charge d'une RICG • Passage de la méthylprednisone par voie orale à voie IV; la cyclosporine et inhibiteurs du TNF-α tels que l'infliximab ou l'étanercept sont réservés à la prise en charge de SSJ/NET potentiellement mortels
Kératoacanthome éruptif	Papules ou plaques érythémateuses fermes qui peuvent être recouvertes de croûtes et apparaissent généralement sur les extrémités	4 à 18 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement topique (imiquimod ou 5-fluoro-uracil) • Traitement intralésionnel (5-fluoro-uracil) • Exérèse chirurgicale (chirurgie de Mohs ou exérèse locale large) • Autres médicaments par voie orale (acitrétine)

Tableau 1 : Présentation et traitement d'événements indésirables cutanés courants liés au système immunitaire; avec l'aimable autorisation d'Abdulhadi Jfri, M.D.

des agents avec IL-23, tels que le risankizumab, le tildrakizumab et le guselkumab. Avant son initiation, un traitement biologique doit faire l'objet d'une discussion avec l'oncologue du patient.¹⁰

E. Vitiligo :

Chez les patients sous ICI, le vitiligo se présente sous la forme de macules dépigmentées qui fusionnent et forment ainsi des plaques sur des zones exposées à la lumière et qui, contrairement au vitiligo classique, ne s'étend pas par le biais d'un phénomène de Koebner.¹² Le vitiligo dues aux ICI apparaît chez environ 10 % des patients sous monothérapie par anti-PD-1 ou sous association anti-PD-1/anti-CTLA-4 et chez environ 5 % des patients sous monothérapie par anti-CTLA-4.⁸ Le vitiligo est l'un des Elim qui apparaissent le plus tard puisqu'il survient généralement 7 à 65 semaines après l'initiation du traitement par anti-PD-1.¹² Les patients chez qui apparaît un vitiligo dû aux ICI en raison d'un traitement anti-mélanome, ont généralement un pronostic favorable, car certaines études ont montré que le vitiligo est associé à une réponse anti-tumeur accentuée.^{3,12} Le traitement suggéré peut inclure uniquement la protection contre le soleil et le camouflage, car il peut s'avérer difficile de restaurer le pigment cutané pendant une immunothérapie; mais, concernant les pathologies localisées, nous suggérons un traitement topique par stéroïdes suivi d'inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus/pimécrolimus).¹⁰ On a utilisé la photothérapie avec ultraviolets B à bande étroite (NB-UVB) dans le cadre de vitiligos touchant de grandes surfaces du corps.¹²

F. Pemphigoïde bulleuse (PB)

La PB due aux ICI ressemble à une PB classique avec des composantes prurigineuses typiques du prodrome ou concomitantes, suivies de bulles tendues localisées ou généralisées. Parmi les cas de PB dus aux ICI, 10 à 30 % sont associés à des atteintes de la muqueuse buccale.¹³ La BP peut apparaître 3 à 20 semaines après l'initiation du traitement par ICI, et on l'observe le plus souvent lors de traitements par anti-PD-1 et anti-PD-L-1.¹⁴ Le traitement de la PB due aux ICI comprend : des corticostéroïdes topiques ou systémiques en cas de maladie réfractaire/extensive (0,5 à 1 mg/kg/jour en fonction de la gravité); dapsons (dose de départ par voie orale de 25 ou 50 mg par jour avec augmentation de la dose si nécessaire); méthotrexate (15 à 25 mg par voie orale ou sous-cutanée) avec possibilité de supplémentation en acide folique à raison de 5 mg par jour, en tant qu'adjuvant; omalizumab (300 mg toutes les 2 à 4 semaines); rituximab (375 mg/m² par semaine pendant

4 semaines); ou immunoglobulines en IV (1 à 2 g/kg toutes les 4 semaines).¹⁰

G. Réactions indésirables cutanées graves (SSJ/NET/DRESS)

Les réactions indésirables cutanées graves, notamment le Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) sont des Elim rares mais potentiellement mortels qui peuvent survenir dans le cadre de l'administration d'ICI. Du point de vue clinique, le SSJ/la NET se présente au départ ainsi : malaise avec fièvre et injection conjonctivale suivis d'un érythème cutané diffus, de douleurs au niveau de la peau, de la formation de cloques avec signe de Nikolsky positif, et desquamation. Il peut également y avoir des atteintes au niveau des muqueuses de l'œil, des appareils respiratoire, digestif ou génito-urinaire.^{15,16}

Le syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques]) est un autre Elim peu fréquent mais potentiellement mortel observé lors de l'administration d'ICI. En cas de DRESS, on constate la présence de : œdème facial, érythème cutané diffus, fièvre, malaise et lymphadénopathie. Les résultats des analyses de laboratoires peuvent présenter des anomalies, notamment une éosinophilie, ainsi que des preuves de myocardite, de péricardite, de pneumopathie inflammatoire, d'hépatite, de colite et de néphrite. Lorsque le DRESS fait suite à un traitement par ICI, il s'avère difficile d'établir un lien de cause à effet entre le DRESS et la toxicité associée aux ICI. À l'instar du DRESS classique, le DRESS dû aux ICI apparaît environ 2 à 8 semaines après l'instauration du traitement.¹⁷

Lorsque des réactions indésirables cutanées graves (RICG) de Grade IV potentiellement mortelles apparaissent (notamment : DRESS, SSJ ou NET), il faut interrompre l'immunothérapie.¹⁸ Il est recommandé d'administrer des doses plus élevées de prednisone pour la prise en charge d'une RICG.¹⁸ En présence d'une inflammation gastro-intestinale (GI) concomitante due aux ICI, suite à l'absorption de stéroïdes par voie orale, il peut également s'avérer nécessaire de passer à la méthylprednisone par voie IV.¹⁸ On peut administrer de la cyclosporine aux cas graves ou en l'absence de réponse aux stéroïdes.¹⁸ Lorsqu'on administre des agents biologiques avec des Elim cutanés dus aux ICI chez des patients présentant une pathologie maligne active, les inhibiteurs de TNF- α , notamment l'infliximab ou l'étanercept, sont réservés à la prise en charge de SSJ/NET potentiellement mortels.¹⁰

H. Éruptions néoplasiques

On a observé des éruptions néoplasiques, notamment des kératoacanthomes (c.-à-d. atypiques squameuses éruptives) et des carcinomes éruptifs à cellules squameuses bien différenciées, essentiellement lors de l'administration d'un traitement anti-PD-1. Ces éruptions se présentent avec des papules ou des plaques érythémateuses fermes qui peuvent être recouvertes de croûtes, généralement sur les extrémités. Bon nombre de ces éruptions se résorbent spontanément avec l'activation immunitaire lors du traitement par ICI; on peut cependant envisager d'autres traitements, notamment un traitement topique (imiquimod ou 5-fluoro-uracil), un traitement intralésionnel (5-fluoro-uracil), une exérèse chirurgicale (chirurgie de Mohs ou exérèse locale large), ou ajouter d'autres médicaments par voie orale (acitrétine).¹⁹⁻²⁰

I. Éruptions peu fréquentes

Nous avons observé des sclérodermies dans le cadre d'un traitement par anti-PD-1.²¹ On a observé des dermatomyosites dans le cadre d'un traitement par anti-PD-1 et anti-CTLA-4.²² Un lupus cutané peut également apparaître lors d'un traitement par anti-PD-1.²³ Dans la littérature figurent également plusieurs rapports faisant état d'une sarcoïdose avec atteintes cutanées et internes apparues dans le cadre d'un traitement par anti-PD-1, d'un traitement par anti-CTLA-4, et lors d'un traitement associant anti-PD-1 et anti-CTLA-4.²⁴ L'alopécie, notamment les types areata (pelade) et universalis, est un Elim moins fréquent. On observe une pelade chez 1 à 2 % des patients sous ICI, et on en a observé avec des traitements de type anti-PD-1, anti-PDL-1 et anti-CTLA-4, généralement dans un délai de 3 à 6 mois après l'initiation du traitement.²⁵

Conclusion

Les Elim d'ordre dermatologique dus aux ICI se présentent sous de multiples formes. L'évaluation et le traitement doivent tenir compte principalement de la nature de la maladie et du pourcentage de la surface corporelle atteinte. Les cliniciens peuvent envisager tout un éventail d'options thérapeutiques pour traiter ces Elim; ils doivent travailler conjointement avec l'équipe Oncologie des patients afin de garantir une coordination fluide des soins ainsi que le partage des informations.

Références

- Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):738. Published 2020 Mar 20. doi:10.3390/cancers12030738
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481. PMID: 29320654.
- Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1255-1268. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.132
- Patel AB, Pacha O. Skin Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1244:235-46.
- Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:990-997.
- Hwang SJ, 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.
- Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):956-966. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.054. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34332798.
- Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):345-361. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3. PMID: 29256113.
- Fixsen E, Patel J, Selim MA, Kheterpal M. Resolution of Pembrolizumab-Associated Steroid-Refractory Lichenoid Dermatitis with Cyclosporine. *Oncologist*. 2019;24(3):e103-5.
- Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, Gniadecki R, Litvinov I V. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A Dermatology Perspective on Management. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(1):59-76.
- Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, et al. Anti-PD1- induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e254-e257.
- Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:863-870.
- Siegel J, Totonchy M, Damsky W, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: a retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1081-1088.
- 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;4:383-389.
- Salati M, Pifferi M, Baldessari C, et al. Stevens-Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. 2018;29:283-284. *J AM ACAD DERMATOL VOLUME 85, NUMBER 4 Quach et al 963*
- Saw S, Lee HY, Ng QS. Pembrolizumab-induced Stevens Johnson syndrome in non-melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2017;81:237-239.
- Lu J, Thuraisingam T, Chergui M, Nguyen K. Nivolumab associated DRESS syndrome: a case report. *JAAD Case Rep*. 2019;5:216-218.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-126.
- Antonov NK, Nair KG, Halasz CL. Transient eruptive keratoacanthomas associated with nivolumab. *JAAD Case Rep*. 2019; 5:342-345.
- Bednarek R, Marks K, Lin G. Eruptive keratoacanthomas secondary to nivolumab immunotherapy. *Int J Dermatol*. 2018;57:e28-e29.
- Barbosa NS, Wetter DA, Wieland CN, Shenoy NK, Markovic SN, Thanarajasingam U. Scleroderma induced by pembrolizumab: a case series. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1158-1163.
- Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, et al. Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatol*. 2015;151: 195-199.
- Shao K, McGettigan S, Elenitsas R, Chu EY. Lupus-like cutaneous reaction following pembrolizumab: an immune related adverse event associated with anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol*. 2018;45:74-77. 1
- Rambhia PH, Reichert B, Scott JF, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced sarcoidosis-like granulomas. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:1171-1181.
- Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol*. 2017;176:1649-1652