



Article  
scientifique

Rapport de  
cas

2020

Accepted  
version

Open  
Access

This is an author manuscript post-peer-reviewing (accepted version) of the original publication. The layout of the published version may differ .

---

## Bullous lichen planus and anti-programmed cell death-1 therapy: Case report and literature review

---

De Lorenzi, Caroline; Andre, Raphaël; Vuilleumier, Aurélie; Kaya, Gurkan; Abosaleh, Marem

### How to cite

DE LORENZI, Caroline et al. Bullous lichen planus and anti-programmed cell death-1 therapy: Case report and literature review. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2020, vol. 147, n° 3, p. 221–227. doi: 10.1016/j.annder.2019.07.008

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:147009>

Publication DOI: [10.1016/j.annder.2019.07.008](https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.07.008)

## CAS CLINIQUE

### **Lichen plan bulleux et traitement anti-« programmed cell-death-1 » : cas clinique et revue de la littérature**

Caroline de Lorenzi<sup>1\*</sup>, Raphaël André<sup>1</sup>, Vuilleumier Aurélie<sup>2</sup>, Gürkan Kaya<sup>1</sup>, Marem Abosaleh<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Service de Dermatologie et de Vénérologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1205 Genève, Suisse

<sup>2</sup> Service d'Oncologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1205 Genève, Suisse

\* Auteur Correspondant.

*Adresse e-mail* : [c\\_delorenzi@hotmail.com](mailto:c_delorenzi@hotmail.com) (C. de Lorenzi).

## Résumé

**Introduction.** Les effets secondaires cutanés des immunothérapies sont de plus en plus rencontrés en pratique courante. Bien que les réactions lichénoïdes aux anti-programmed cell-death-1 (PD1) soient connues, seuls quelques cas de lichen plan bulleux sont rapportés dans la littérature. Nous décrivons ici un cas de lichen plan secondairement bulleux survenu sous nivolumab et faisons une revue de la littérature des cas induits par anti-PD1.

**Observation.** Un homme de 68 ans, suivi pour un carcinome rénal à cellules claires métastatique traité par nivolumab, développait 3 mois après le début du traitement des papules violines prurigineuses sur les membres inférieurs, d'évolution bulleuse. Après corrélation anatomo-clinique, nous concluons à un lichen plan secondairement bulleux induit par le nivolumab. Une corticothérapie systémique et l'arrêt de l'immunothérapie étaient nécessaires à l'amélioration clinique.

**Revue de la littérature.** Nous avons colligé dans la littérature 20 cas de lichen plan induits par anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab), dont 6 de forme bulleuse, publiés entre 2016 et 2018. Ces cas ont parfois nécessité une corticothérapie systémique voire l'arrêt de l'immunothérapie.

**Discussion.** Le lichen plan bulleux a été rarement rapporté dans le cadre d'un traitement par nivolumab. Le délai d'apparition des effets secondaires cutanés sous immunothérapie anti-PD1 peut être de plusieurs semaines à mois. L'arrêt de l'immunothérapie n'est discuté qu'en cas d'évolution défavorable sous corticothérapie systémique.

## MOTS CLES

Lichen plan bulleux ;

Nivolumab ;

Pembrolizumab

Nous assistons à l'utilisation de plus en plus courante des anti-« programmed death 1 molecule » (PD1) dans de nombreuses indications oncologiques [1]. Ces molécules contrecarrent les mécanismes tumoraux où le ligand PD1 (PD-L1), surexprimé par les cellules tumorales, bloque l'immunité anti-tumorale, médiée principalement par les lymphocytes T CD8+, *via* PD1 ; ce blocage anti-PD1 augmente ainsi le nombre de cellules T CD8+ mémoires dans l'environnement tumoral [2]. Le nivolumab est un anticorps monoclonal IgG4 humain ciblant le PD-1 et bloquant ainsi la liaison avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 [3-5].

De nombreux effets secondaires cutanés ont été décrits avec les anti-PD1, touchant 33% des patients traités [3,4]. Parmi ceux-ci, les dermatoses lichénoïdes semblent fréquentes, incluant le lichen plan dont la forme bulleuse est rarement décrite. Nous présentons un nouveau cas de lichen plan bulleux survenu sous nivolumab.

### **Observation**

Un homme de 68 ans, sans antécédent cutané, suivi pour un carcinome rénal à cellules claires métastatique pulmonaire depuis 7 ans et une hypothyroïdie substituée par lévothyroxine, était adressé pour évaluation d'une éruption prurigineuse survenue trois mois après le début d'un traitement par nivolumab. A l'examen clinique, on observait des papules violines polygonales, par endroit confluentes en plaques kératosiques bien délimitées, sur les genoux, les jambes et les fesses (Fig. 1). La biopsie cutanée révélait un épiderme légèrement hyperplasique, focalement spongiforme avec une exosérose, quelques dégénérescences vacuolaires basales, des nécroses kératinocytaires basales surmontées d'une hypergranulose focale avec une hyperkératose. Dans le derme superficiel, on notait une incontinence pigmentaire et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire péri-vasculaire et interstitiel modéré

avec une atteinte lichénoïde focale de l'interface, et présence de quelques polynucléaires éosinophiles (Fig.2 a,b). Nous avons donc posé le diagnostic de lichen plan. Devant l'absence d'argument en faveur d'une autre origine médicamenteuse ou d'élément en faveur d'une infection virale, nous avons retenu l'imputabilité du nivolumab. Un traitement topique par propionate de clobéatasol a été débuté, ne permettant qu'une amélioration partielle et transitoire du prurit en un mois.

L'évolution était marquée quelques semaines plus tard par une aggravation du prurit, devenant insomniant, et une extension des lésions cutanées, touchant 30% de la surface corporelle. Des vésicules et des bulles apparaissaient en regard des lésions de lichen préexistantes des genoux (Fig.3), ainsi qu'une atteinte buccale sous la forme d'un fin réseau jugal bilatéral. Une deuxième biopsie était réalisée, confortant le diagnostic initial avec de plus l'apparition d'un clivage sous-épidermique (Fig.4 a,b). L'immunofluorescence directe trouvait des corps colloïdes en IgM et C3 non linéaires à la jonction dermo-épidermique et la recherche d'anticorps anti-BP180 était négative. Nous avons donc exclu une dermatose bulleuse auto-immune ainsi qu'un lichen plan pemphigoïde. Le diagnostic retenu était celui de lichen plan secondairement bulleux induit par nivolumab.

Deux injections intramusculaires de 40 mg de triamcinolone associées à du propionate de clobéatasol topique étaient sans succès, motivant l'arrêt du nivolumab (après 6 cycles). Aucun traitement oncologique n'était institué en relais. L'évolution cutanée était par la suite favorable en quinze jours, avec disparition de la majorité des lésions et du prurit. Six mois après cet épisode, le patient décédait d'une hémorragie digestive haute d'étiologie indéterminée.

## **Discussion**

PD-1 est un récepteur dont l'expression membranaire est induite par l'activation des cellules T. Son activation est responsable d'un phénomène de tolérance du soi lors des réponses immunes [2]. L'augmentation d'expression de PD-L1 et PD-L2 par les cellules tumorales mène ainsi à une inhibition des cellules T [2]. Les nouvelles thérapies anti-PD1 sont utilisées dans de nombreuses indications oncologiques incluant le mélanome, le cancer du poumon et le carcinome rénal [3]. Le blocage de cette voie impliquée dans la tolérance du soi peut mener *a contrario* à un dérèglement des réponses immunes non contrôlées responsable d'effets secondaires (IrAEs) mucocutanés, pulmonaires, rénaux, endocriniens ou oculaires [2]. En pratique, le nivolumab et le pembrolizumab semblent avoir un bon profil de sécurité puisque des réactions de grade 3 ou 4 sont rapportées chez 14% et 7% des patients respectivement [6]. Les toxicités cutanées toucheraient 33% des patients, avec des tableaux cliniques variés [3-5].

Les dermatoses lichénoïdes toucheraient environ 17% des patients sous anti-PD1/PD-L1 [5,7]. Histologiquement, on trouve une hyperkératose, une acanthose irrégulière et une hypergranulose, communes aux dermatoses lichénoïdes [3,5]. Il est difficile de faire la distinction entre un lichen plan primaire et une forme induite par les médicaments, notamment les anti-PD1. Il semble également difficile d'apporter des éléments de réponse sur le rôle déclencheur de l'immunothérapie dans le lichen plan puisque la physiopathologie de ce dernier reste incomprise [8,9]. En revanche, ce phénomène sous cette classe de médicament renforce l'idée d'une réaction immunitaire contre un antigène des kératinocytes avec, en outre, une surexpression du PD-L1 sur les kératinocytes [10]. Dans notre cas, il est intéressant de noter l'évolution progressive d'un lichen plan simple vers une forme bulleuse sévère. Des pemphigoïdes bulleuses ainsi que des nécrolyses épidermiques toxiques ont également été décrites sous anti-PD1 [3,7]. La forme bulleuse de lichen plan sous anti-PD1 n'est que rarement décrite puisqu'on ne dénombre que six cas publiés (recherche sur Medline *via*

Pubmed [3,11,12]). La présentation clinique initiale est soit celle de plaques devenant secondairement bulleuses [3,7] comme notre patient, soit de vésicules ou de bulles d'emblée. Cependant, le moment où les patients ont été examinés ne correspond pas forcément au début de la dermatose ; il est donc difficile d'affirmer si les lésions bulleuses étaient primaires ou secondaires. Finalement, Les données rapportées dans la littérature sont peu nombreuses et concernent le plus souvent le pembrolizumab. Les autres cas de lichen plan associés aux anti-PD1 sont colligés dans le tableau 1 [13-18].

L'apparition des toxicités cutanées sous anti-PD1 est habituellement observée plusieurs semaines après l'introduction du traitement, à l'image de notre patient, dont les lésions cutanées étaient apparues après trois mois de nivolumab [3,6]. En comparaison, parmi les cas décrits de lichen plan bulleux associés au nivolumab, le délai d'apparition était de 3 à 8 mois après le début du traitement d'un cancer rénal métastatique [3,6]. Les quatre autres cas étaient associés au pembrolizumab, apparaissant dans un délai de 3 semaines à 12 mois après le début du traitement de mélanome et de deux cancers bronchiques non à petites cellules [3,12].

Les tableaux cliniques de lichen plan induits par les anti-PD1 sont variables et la prise en charge reste peu codifiée. Les formes bulleuses décrites dans la littérature ont nécessité une corticothérapie systémique chez quatre malades sur six (67%), ainsi que l'arrêt du traitement inducteur chez trois (50%), à l'image de notre patient. Parmi l'ensemble des 16 cas colligés, 9 sur 16 (56%) ont nécessité une corticothérapie systémique, 13 (81%) ont bénéficié de stéroïdes topiques, et l'arrêt de l'immunothérapie a été nécessaire dans 6 cas (37,5%). Une amélioration complète était notée chez 11 des 16 patients (69%). Parmi les 6 cas de lichen plan bulleux, une amélioration complète était notée dans 5 cas (83%). Ceci témoigne donc d'une bonne réponse thérapeutique. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir d'effet rémanent du

traitement inducteur ; néanmoins le manque de données concernant le suivi à long terme de ces patients ne permet pas de conclure à ce jour.

En conclusion, le traitement du lichen plan induit par les anti-PD1 reste similaire à celui du lichen plan non médicamenteux [9]. Dans les formes légères, un traitement par dermocorticoïdes peut être proposé. Dans les formes très symptomatiques ou sévères, la corticothérapie systémique est le traitement de choix (sans perdre de vue ses possibles effets secondaires). Elle reste le traitement de première ligne des IrAEs [1]. Actuellement, il est recommandé de stopper immédiatement le traitement en cas d'effet secondaire de grade 4 [19,20]. Cependant, l'arrêt temporaire ou non de l'immunothérapie est à discuter en fonction de la sévérité de la toxicité cutanée et de la maladie oncologique sous-jacente [3,14,21].

En conclusion, notre observation illustre une variété sévère de réaction cutanée sous nivolumab. La prise en charge du lichen plan dans ce contexte est actuellement peu codifiée et nécessite une approche pluridisciplinaire en considérant l'impact sur la qualité de vie du patient, la sévérité de l'atteinte cutanée et la maladie oncologique. A l'instar des recommandations actuelles sur la prise en charge des effets secondaires de l'immunothérapie, la corticothérapie topique mais surtout systémique reste le traitement de choix en première intention. L'arrêt de l'immunothérapie se discute au cas par cas en fonction de la sévérité de l'atteinte cutanée et de la maladie oncologique sous-jacente.

### **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol* 2019;20:54-64.
2. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016;375:1767-78.
3. Zhao CY, Hwang SJ, Consuegra G, Chou S, Fernandez-Penas P. Anti-programmed cell death-1 therapy-associated bullous disorders: a systematic review of the literature. *Melanoma Res.* 2018;28:491-501.
4. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017;44:158-76.
5. Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of antiprogrammed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma : A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:455-61.
6. Eggermont AM, Robert C, Ribas A. The new era of adjuvant therapies for melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:535-6.
7. Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, Huen A, Diab A, Omar P, et al. Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features. *Am J Dermatopathol* 2017;39:121-9.
8. Fahri D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:100-8.
9. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* 2012;366:723-32.

10. Komori T, Honda T, Irie H, Otsuka A, Kabashima K. Lichen Planus in Irradiated Skin During Nivolumab Treatment. *Acta Derm Venereol* 2017;97:391-2.
11. Biolo G, Caroppo F, Salmaso R, Alaibac M. Linear bullous lichen planus associated with nivolumab. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:67-8.
12. Wakade DV, Carlos G, Hwang SJ, Chou S, Hui R, Fernandez-Penas P. PD1- inhibitors induced bullous lichen planus-like reactions : a rare presentation and report of three cases. *Melanoma Res* 2018;26:421-4.
13. Schmidgen MI, Butsch F, Schadmand-Fischer S, Steinbrink K, Grabbe S, Weidenthaler-Barth B, et al. Pembrolizumab-induzierter Lichen planus pemphigoides bei einem Patienten mit metastasiertem Melanom. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:742-5.
14. Maarouf M, Alexander C, Shi VY. Nivolumab reactivation of hypertrophic lichen planus, a case report and review of published literature. *Dermatol Online J* 2018;24 [pii: 13030/qt4xf465w6].
15. Komori T, Honda T, Irie H, Otsuka A, Kabashima K. Multiple erosive lichen planus preceded by solitary lichen planus after combination therapy with nivolumab and radiation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:382-4.
16. Fontecilla NM, Kittler NW, Lopez A, Yang C, Geskin L. Programmed cell death protein-1 inhibitor-induced granuloma annulare and hypertrophic lichen planus masquerading as squamous cell carcinoma. *JAAD Case Rep* 2018;4:636-9.
17. Denny J, Chong H, Akhras V. Lichen planus in a patient treated with pembrolizumab for metastatic malignant melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2018;43:354-6.
18. Massey PR, Jones KM, Fox MC. New Yellow Plaques in a Patient Taking Pembrolizumab. *JAMA Oncol* 2017;3:119-20.

19. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209.
20. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv119-42.
21. Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S, Huen A, Diab A, Omar P, et al. Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features. *Am J Dermatopathol* 2017;39:121-9.

	n= 18	Thérapie	Néoplasie traitée	Durée d'apparition des symptômes après initiation de la thérapie	Traitements	Evolution cutanée
Zhao et al., 2018 [3]	Lichen plan bulleux	Pembrolizumab	Mélanome métastatique	12 mois	Stéroïdes systémiques (prednisolone 1 mg/kg/j) Puis ajout de dipropionate de bétaméthasone 5% et arrêt temporaire du pembrolizumab	PA AC
	Lichen plan bulleux	Nivolumab	Carcinome rénal métastatique	3 mois	Propionate de clobétasol Puis ajout de stéroïdes systémiques (prednisolone 0.5 mg/kg/j) et arrêt du nivolumab (réponse oncologique partielle)	PA
Biolo et al., 2018 [6]	Lichen plan bulleux linéaire	Nivolumab	Carcinome rénal métastatique	8 mois	Propionate de clobétasol 0.05% topique pendant 3 semaines Puis stéroïdes systémiques (prednisone 25 mg/j pendant 4 semaines)	PA AC
Komori et al., 2017 [11]	Lichen plan érosif	Nivolumab	Cancer du sein avec métastases hépatiques et ganglionnaires	Dans les 5 mois	Stéroïdes systémiques (20 mg/jour)	AC
Wakade et al., 2016 [12]	3 cas de lichen plan bulleux	Pembrolizumab	Cancer du poumon non à petites cellules métastatique	1 mois	Dipropionate de bétaméthasone 0.05% topique 2x/jour puis acitrétine 0,2 mg/kg/jour	

			Mélanome métastatique	3 semaines	Arrêt du pembrolizumab et bolus de méthylprednisone intraveineuse puis stéroïdes systémiques	AP
			Cancer du poumon non à petites cellules	15 semaines	Dipropionate de bétaméthasone 0.05% topique 2x/jour	AC
Schmidgen et al., 2017 [13]	Lichen plan pemphigoïde	Pembrolizumab	Mélanome métastatique	27 semaines	Propionate de clobétasol et stéroïdes systémiques (prednisolone 1mg/kg/jour) et rituximab (3 cycles de 375 mg/m <sup>2</sup> /semaine) puis PUVA-thérapie, acitrétine, sirolimus Arrêt du pembrolizumab Dapsone (50 mg 2x/jour)	PA AC
Maarouf et al., 2018 [14]	Lichen plan hypertrophique	Nivolumab	Cancer du poumon non à petites cellules stade IV	2 semaines	Propionate de clobétasol	AP
Komori et al., 2016 [15]	Lichen plan	Nivolumab + radiothérapie	Cancer du sein avec métastase hépatique	Inconnu	Difluprednate topique et arrêt du nivolumab.	AC
Fontecilla et al., 2018 [16]	Lichen plan hypertrophique	Pembrolizumab	Cancer du poumon non à petites cellules stade IV	6 semaines	Stéroïdes systémiques (prednisone 40 mg/jour)	AC
Denny et al., 2018 [17]	Lichen plan	Pembrolizumab	Mélanome métastatique	3 semaines	Propionate de clobétasol et stéroïdes systémiques (prednisone 40 mg/jour)	AC
Massey et al., 2017 [18]	Lichen plan hypertrophique	Pembrolizumab	Carcinome épidermoïde pulmonaire	3 mois	Propionate de clobétasol 0.05%	AC

Hofmann et al., 2016 [19]	2 lichens plans des muqueuses	Pembrolizumab et Nivolumab	Melanomes	43 semaines	Stéroïdes topiques, pimecrolimus topique, solution de rinçage buccale	AI
	2 lichens plans	Pembrolizumab		21 semaines	Stéroïdes topiques, levocétirizine 5mg/jour,	AI
	3 lichens plans des muqueuses	Pembrolizumab		49 semaines	Triamcinolone topique et methylprednisolone ; pause du pembrolizumab	AI

**Tableau 1.** Cas publiés de lichen plan sous thérapie anti-PD1

Abréviations: AC, amélioration complète; AR, amélioration partielle; AI, amélioration de stade inconnu; PA, pas d'amélioration

Figure 1. Papules violines polygonales en regard du genou droit, notées au début de l'éruption.

Figure 2. Histologie. A) Discrète incontinence pigmentaire et léger infiltrat inflammatoire lymphocytaire péri-vasculaire et interstitiel avec atteinte lichénoïde focale de l'interface (H&E, x 5). B) Présence de quelques polynucléaires éosinophiles (H&E, x 20).

Figure 3. Evolution quelques semaines après le début de l'éruption : plaques érythémateuses, par endroits kératosiques, surmontées de bulles en regard des genoux.

Figure 4. Histologie d'une lésion bulleuse du genou. A) Hyperplasie épidermique avec nécroses kératinocytaires basales, dégénérescence vacuolaire basale et hypergranulose, surmontées d'une hyperkératose ; présence, dans le derme superficiel, d'un infiltrat inflammatoire lichénoïde avec de rares polynucléaires éosinophiles périvasculaires et d'une incontinence pigmentaire (H&E, x 5). B) Clivage sous-épidermique contenant des polynucléaires neutrophiles et quelques lymphocytes (H&E, x 10).











