

Anémie hémolytique auto-immune mixte avec agglutinines froides induite par inhibiteur du checkpoint immunologique : à propos d'un cas et revue de la littérature

S. BISIYOU (1), P. WITKOWSKI-DURAND-VIEL (1), P. PALASSIN (2), E. CASTILLE (1), B. JAUZELON (1), M. LE RENDU (1), P. RULLIER (1), L. MEUNIER (3), S. POUDEROUX (4), P. GUILPAIN (1), A. MARIA (1), V. RIVET (1)

¹ Service de Médecine Interne : Maladies Multi-organiques de l'Adulte, Hôpital Saint Eloi, CHRU Montpellier

² Département de pharmacologie médicale et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, Hôpital Lapeyronie, CHRU Montpellier

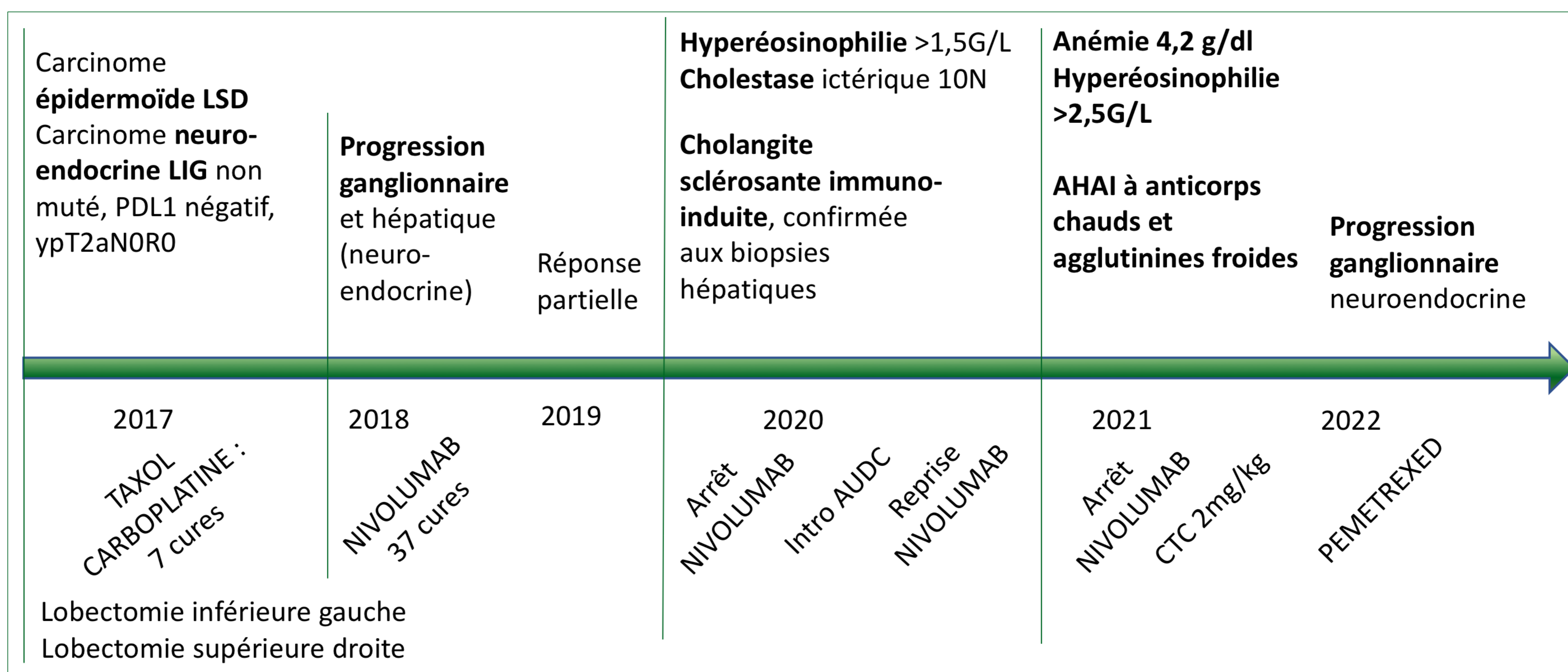
³ Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Saint Eloi, CHRU Montpellier

⁴ Service d'Oncologie médicale – Oncologie thoracique, Institut du Cancer de Montpellier, Val d'Aurelle, Montpellier

Introduction.

L'avènement des immunothérapies anticancéreuses bloquant les points de contrôle immunologiques PD(L)-1 ou CTLA-4 est à l'origine d'effets indésirables de mécanisme auto-immun, comme des colites, hépatites, arthrites ou myocardites. Les toxicités immunes d'ordre hématologiques sont rares, touchant 0.5% des patients sous anti-PD1/L1, représentées principalement par les neutropénies, les anémies hémolytiques (AHAI) et les thrombopénies immunologiques (1). L'AHAI à anticorps chauds est la présentation la plus décrite tandis que la présence d'agglutinines froides semble beaucoup plus rare (1) (2). Nous reportons ici le cas d'une patiente présentant une anémie hémolytique mixte avec agglutinines froides au décours d'un traitement par anti-PD-1.

Fig 1.
Chronologie des événements chez la patiente
LSD : lobe supérieur droit, LIG : lobe inférieur gauche ;
AUDC : acide ursodesoxycholique



Observation.

Une patiente de 72 ans est traitée par Nivolumab pour un carcinome bronchique non différencié non à petites cellules métastatique depuis novembre 2018. En septembre 2020, après 37 cures, le traitement est responsable d'une cholangite immuno-induite séronégative de grade 3 d'évolution favorable sous acide ursodesoxycholique, sans corticothérapie. En octobre 2021, elle est hospitalisée après une 47^e cure pour une asthénie majeure, une dyspnée au moindre effort. Cliniquement, elle présente un livédo des membres inférieurs apparaissant uniquement au froid. La biologique dévoile une anémie hémolytique profonde : hémoglobine (Hb) 4.2 g/dl, réticulocytes 172 G/l, haptoglobine sérique < 0.1 g/l, LDH 564 UI/l (N < 214), bilirubine totale 96 µmol/l (N < 21) dont libre 39 µmol/l (N < 21). Le test de Coombs est positif en IgG et C3d, de même que la recherche d'agglutinines froides. Par ailleurs, on note une hyperéosinophilie (2.98 G/l) et majoration d'une cholestase connue (PAL 156 UI/l, N < 105 ; GGT 83 UI/l, N < 40). Les sérologies VHB, VHC et VIH sont négatives de même qu'une sérologie mycoplasme recontrôlée à 15 jours. Le complément du bilan immunologie est sans particularité. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un phénotypage lymphocytaire ne retrouvaient pas d'argument pour une hémopathie sous-jacente. L'immunothérapie est suspendue et une corticothérapie à 1 mg/kg/jour est initiée sans succès. L'administration de 3 bolus de 250mg de méthylprednisolone, relayée par prednisone à 2mg/kg/jour permettront finalement la régression des signes d'hémolyse, la correction de l'anémie, la diminution de la cholestase et de l'hyperéosinophilie. Le bilan de réévaluation oncologique confirme une réponse persistante. Le bilan de réévaluation oncologique retrouvait par la suite une progression de la maladie, sans rechallenge de l'immunothérapie, avec introduction d'un traitement de chimiothérapie.

Fig 2.

Caractéristiques des cas d'AHAI à agglutinines froides immuno-induites de la littérature

	7 cas (n)	Notre cas clinique
Sex ratio (F/M)	4/3	F
Age médian	64 ans (26 – 89)	72 ans
Molécule	Pembrolizumab (3) Nivolumab (2) Atezolizumab (2)	Nivolumab
Histologie	Bronchique (5) Rénal (1) Vésical (1)	Bronchique
Stade	Métastatique (6) Localement avancé (1)	Métastatique
Délai médian d'apparition	15 jours (10 – 42)	3 ans
Sévérité	Grade ≥ 3 (6) Grade 5 (1)	Grade 3
Test de Coombs	IgG + C3 (3) C3 seul (4)	IgG + C3d
Traitement	CTC + Rituximab (4) CTC seule (3)	CTC seule
Rechallenge	Non (7)	Non

Références.

- (1) Delaney N, Michot JM, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. « Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD1 or anti-PD-L1 immunotherapy : a descriptive observational study ». *Lancet Haematol* 2019.
- (2) Rogers BB, Zawislak C, Wrong V. « Management of hematologic adverse events associated with immun checkpoint inhibitors ». *J Adv Pract Oncol* 2021.
- (3) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA, et al. « Cold agglutinin disease » *Blood* 2013
- (4) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA, et al. « Cold agglutinin disease » *Blood* 2013.

Discussion.

Les AHAI avec agglutinines froides induites par un inhibiteur du check point immunologique (ICI) sont rares. Elles ne représentaient que 3 des 9 cas (33%) d'AHAI de la cohorte de *Delaney et al*, (1). L'AHAI dans notre cas clinique était sévère et avait la particularité d'être survenue très tardivement au cours de l'immunothérapie. De plus, il s'agit du seul cas associant d'autres toxicités immuno-induites, incluant une hyperéosinophilie et une cholangite immuno-induite. Aucun des cas de la littérature n'était associé à une autre toxicité immuno-induite. Les AHAI avec agglutinines froides sont habituellement cortico-résistantes et un traitement par Rituximab est souvent préconisé en 1^{ère} ligne (3). Notre cas illustre une nette corticosensibilité, suggérant l'utilisation d'une corticothérapie en 1^{ère} ligne thérapeutique en cas d'origine immuno-induite.

Conclusion.

Les AHAI avec agglutinines froides induites par les ICIs sont rares mais sévères. Une survenue tardive ne doit pas faire exclure le lien avec l'immunothérapie et la corticosensibilité semble être plus importante que les cas d'agglutinines froides non induites par une immunothérapie.