

Cytopénies auto-immunes sous double immunothérapie : « Et une, et deux, et trois... ! »

C. Laffont¹ ; L. Sabbagh¹ ; G. Le Guenno² ; R. Muletier¹ ; CT. Tran³ ; M. Clément¹

- (1) Médecine Interne, CH Henri Mondor Aurillac, Aurillac, France
- (2) Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire d'Estaing, Clermont-Ferrand, France
- (3) Biologie, CH Henri Mondor Aurillac, Aurillac, France

Introduction

Les inhibiteurs de check-point (ICP) ont désormais une place majeure dans le traitement des pathologies oncologiques, seuls ou en association. Ils peuvent induire une toxicité « immuno-médiée », à l'origine de manifestations auto immunes, notamment hématologiques. Nous rapportons un cas d'érythroblastopénie associée à une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et une thrombopénie immunologique chez un patient traité par Nivolumab et Ipilimumab.

Présentation

Il s'agit d'un patient de 74 ans aux antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique, d'athérome carotidien, d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale chronique (DFG 45 ml/min en juillet 2020) présentant un adénocarcinome rénal à cellules claires avec des lésions secondaires osseuses, ganglionnaires et viscérales traité par néphrectomie droite en juillet 2020 puis double immunothérapie par nivolumab (inhibiteur du récepteur PDI) et ipilimumab (inhibiteur de l'antigène CTLA-4) avec un schéma prévu de 4 cures de double immunothérapie suivies d'un traitement par nivolumab seul.

Après 3 cures avec une réponse partielle (50 %) sans toxicité, le patient présentait après la quatrième cure une anémie avec un taux d'hémoglobine (Hb) à 9 g/dL, d'aggravation rapide (Hb à 14 g/dL en octobre 2020), nécessitant un support transfusionnel avec une recherche des agglutinines irrégulières positive (RAI). L'enquête diagnostique retrouvait une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) avec un test de Coombs positif en IgG et C3, arégénérative avec un taux de réticulocytes effondré à 6 G/L. Il existait également une thrombopénie modérée au minimum à 115 G/L. Une corticothérapie à 1,5 mg/kg était initiée ainsi qu'une supplémentation en acide folique.

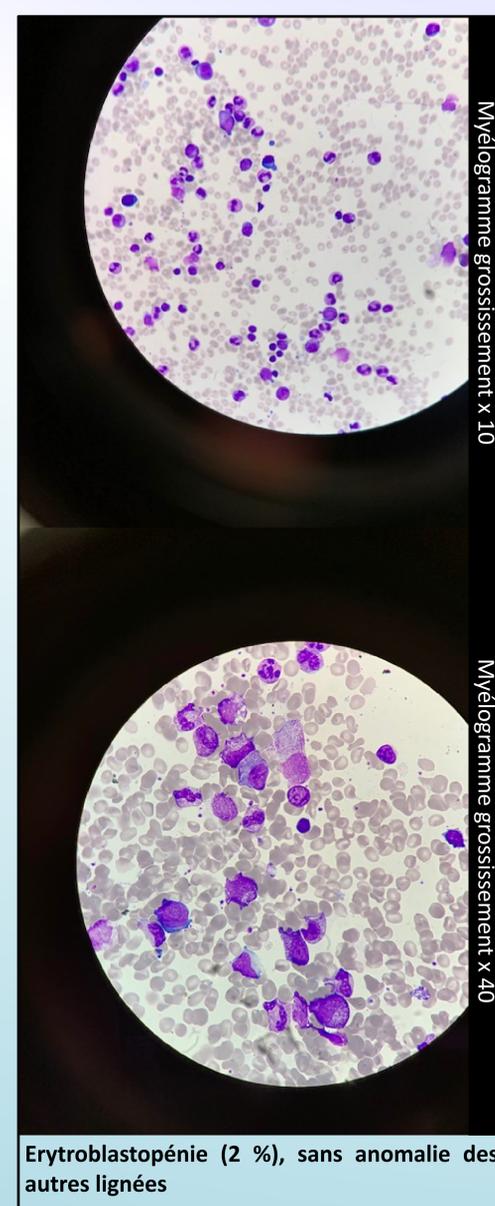
Devant le caractère arégénératif de cette AHAI, un myélogramme était réalisé et retrouvait une érythroblastopénie : la lignée érythroblastique constituant moins de 5 % des cellules médullaires (2% dans notre cas).

Diagnostic d'AHAI, érythroblastopénie : anémie aigue, RAI positive, Coombs positif IgG et C3, arégénérative, érythroblaste < 5% au myélogramme.

Il n'existait pas d'anomalie des autres lignées ni dystrophie au myélogramme, avec un caryotype médullaire normal, excluant un syndrome myélodysplasique et un envahissement médullaire tumoral. Le bilan étiologique retrouvait alors une PCR sanguine parvovirus et CMV négative, l'absence de thymome à l'imagerie, l'absence de carence en vitamines B9 et B12, la TSH était normale, sans argument clinique pour une pathologie auto immune par ailleurs.

Diagnostiques différentiels à évoquer : lymphoprolifération, syndrome myélodysplasique, envahissement médullaire tumoral, parvovirus B19, CMV, thymome, pathologies carencielles, hypothyroïdie, maladies auto-immunes (lupus)

La corticothérapie était poursuivie à 1 mg/kg, permettant en 3 semaines une ascension des réticulocytes jusqu'à 260 G/L, une Hb supérieure à 10 g/dL et des plaquettes autour de 130 G/L, puis une décroissance progressive était entreprise. La rémission des cytopénies lors de la décroissance cortisonique (10 mg par jour à 6 mois du diagnostic) avait permis une réintroduction du nivolumab seul, à une posologie de 240 mg tous les 15 jours plutôt que 480 mg par mois, dans le but de minimiser le risque de rechute de cytopénie auto immune. Cet anticorps monoclonal était utilisé en monothérapie, concomitamment à 5 à 10 mg de corticoïdes pendant 1 an, puis sans corticothérapie pendant 9 mois, sans nouvel épisode de cytopénie auto-immune, jusqu'au changement pour un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase devant une progression néoplasique en avril 2023.



Discussion

Les manifestations hématologiques auto immunes induites par les ICP et en particulier l'érythroblastopénie sont des événements rares. L'association d'AHAI et d'érythroblastopénie induites par l'immunothérapie a été rapportée (1), et notre patient présentait l'association de 3 cytopénies auto immunes érythroblastopénie, AHAI, thrombopénie.

Il semble que les cytopénies auto immunes sous ICP soient plus fréquentes en cas d'association d'ipilimumab et nivolumab que lors de l'utilisation d'un seul anticorps (2,3). Ces manifestations sont classiquement corticosensibles, nécessitant parfois l'adjonction d'une autre thérapeutique (immunoglobulines polyvalentes ou immunosuppresseur, d'utilisation délicate dans des contextes oncologiques). Comme chez notre patient, la réintroduction d'une seule thérapeutique ne semble pas engendrer de rechute hématologique (3).

Conclusion

Les cytopénies auto immunes induites par les ICP sont rares mais plusieurs d'entre elles peuvent survenir simultanément. Une hémopathie ou un envahissement tumoral doivent être dans ce cas écartés. La corticothérapie est le traitement de première intention. Malgré la gravité potentielle des cytopénies et notamment de l'érythroblastopénie, notre expérience et la littérature encouragent le « rechallenge » de l'immunothérapie, souvent indispensable au traitement de la néoplasie sous-jacente.

Bibliographie

1. Nair R, Gheith S, Nair SG. Immunotherapy-associated hemolytic anemia with pure red-cell aplasia. N Engl J Med 2016;374:1096-7.
2. Guo, Q., Gao, J., Guo, H., Xie, J., and Cheng, J. (2023). Immune checkpoint inhibitor-induced pure red cell aplasia: case series and large-scale pharmacovigilance analysis. Int Immunopharmacol. 114, 109490
3. Rueda-Prada L, Gavranic T, Cadena-Sanabria MO, Dumic I, Bourgeois K, King RL, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced pure red cell aplasia: a review of 2 cases in metastatic melanoma. Am J Case Rep. 2023;24:e941789.

