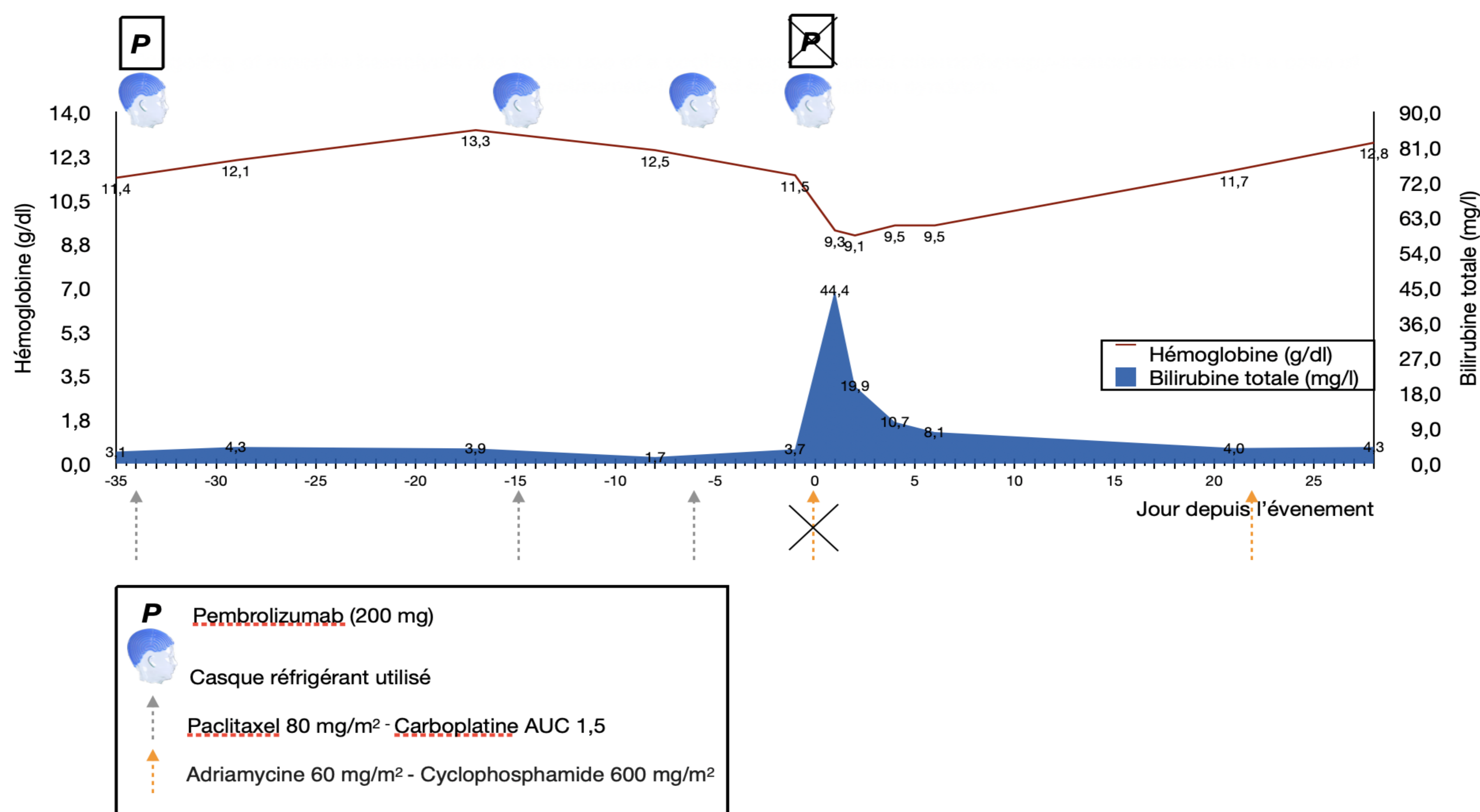


Déclenchement d'une hémolyse massive par utilisation du casque réfrigérant en prévention de l'alopecie chimioinduite dans un cas d'anémie hémolytique auto-immune à anticorps froids induite le pembrolizumab

Arthur Bauer¹, Jean-Paul Désir², Marc Ruivard³, Marc Michel⁴, Hervé Lobbes³

- 1 : Oncologie médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied, France.
- 2 : Oncologie Médicale, Pôle Santé République, Clermont-Ferrand, France,
- 3 : Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing, France
- 4 : Médecine Interne, Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Hôpital Universitaire Henri Mondor, APHP, Créteil, France.



Introduction: l'immunothérapie en oncologie médicale représente un progrès thérapeutique majeur mais l'efficacité remarquable de ces traitements est contrebalancée par des effets secondaires auto-immuns parfois sévères. Dans les essais randomisés, la fréquence des effets secondaires hématologiques est d'environ 4,5% dont environ 16% d'anémie hémolytique auto-immune (AHA) [1-2].

Nous rapportons un cas d'AHA à anticorps froids induite par le Pembrolizumab (anti-PD1), révélée par une hémolyse intravasculaire dont le facteur précipitant n'a jamais été rapporté dans la littérature.

Observation : patiente de 36 ans sans antécédents traitée par chimiothérapie et immunothérapie (pembrolizumab) pour un carcinome infiltrant non spécifique triple négatif du sein de grade III, bien toléré pendant les 3 premiers cycles (paclitaxel – carboplatine + pembrolizumab).

- **J-15 C4J8 Paclitaxel-Carboplatine.** Apparition de douleurs lombaires modérées survenant quelques minutes environ après l'administration de la prémédication (polaramine, méthylprednisolone) spontanément résolutive : la chimiothérapie est administrée. Le lendemain, la patiente signale des urines « concentrées ».
- **J0 : C5J1 Adriamycine et Cyclophosphamide** (changement de molécule prévu de façon protocolaire) + **Pembrolizumab.** Immédiatement après prémédication (ondansétron et méthylprednisolone), la patiente présentait d'intenses douleurs abdominales avec une hypotension artérielle et un malaise et émission d'urines porto.

Bilan biologique :

Paramètre	Résultats le jour de l'évènement (norme)
Hémoglobine, g/dl	9,3 (11 - 17)
Réticulocytes, $\times 10^9/l$	101 (20 - 130)
Bilirubine totale, mg/l	44,4 (3 - 12)
Lactate deshydrogenase, iU/l	1352 (140 - 270)
Haptoglobine, g/l	< 0,1 (0,3 - 20)
TP, s	91 % (> 50%)
Plaquettes, $\times 10^9/l$	311 (150 - 400)
Leucocytes, $\times 10^9/l$	6,92 (1,5 - 10)
Créatinine, micromol/l	115 (70-100)
Ferritine, $\mu g/l$	55 (25-330)
B12, pg/ml	565 (200 - 900)
Folates, ng/ml	4,82 (10 - 30)
ALAT, iU/l	116 (10 - 40)
ASAT, iU/l	226 (10 - 40)

Devant ce tableau clinique et biologique d'hémolyse intravasculaire (douleurs abdominales, malaise, anémie hémolytique), un test direct à l'antiglobuline est demandé et revient positif en C3d (1+), négatif en IgG.

Le diagnostic : AHA à anticorps froids induite par le pembrolizumab

Le facteur déclenchant de l'hémolyse : la suspicion initiale d'une hémolyse liée à la prémédication (méthylprednisolone) ne concordait pas avec les données de la littérature.

La reprise de l'anamnèse permettait finalement d'identifier l'utilisation du casque réfrigérant de type Paxman® comme facteur déclenchant de l'hémolyse. En effet le casque était installé environ 15 minutes avant l'administration de la chimiothérapie, délai nécessaire au refroidissement cutané et à l'induction de l'hémolyse.

l'évolution : sous supplémentation en acide folique et après protection contre le froid le bilan biologique s'est normalisé (correction de l'anémie, normalisation de la fonction rénale) permettant à J22 la reprise de la chimiothérapie sans utilisation du casque réfrigérant ni Pembrolizumab. Aucun évènement indésirable n'était notée par la suite.

Discussion: L'originalité de cette observation repose sur l'analyse fine de la présentation clinico-biologique, permettant d'aboutir au diagnostic et à un traitement adapté. Le casque réfrigérant maintient le cuir chevelu à une température d'environ 4°C (optimum thermique des anticorps froids) avec une installation 30 minutes avant chaque perfusion. Le refroidissement cutané progressif déclenchait l'hémolyse, maximale au moment de l'administration de la prémédication, perfusée quelques minutes avant la chimiothérapie.

Conclusion : Il s'agit à notre connaissance du premier cas décrit dans la littérature. Dans le cas que nous rapportons, aucune thérapeutique spécifique n'a été nécessaire et l'absence de récurrence lors des séances suivantes permettait de confirmer *a posteriori* le diagnostic. Le pembrolizumab a été définitivement contre-indiqué [3].

Références :

- [1] Delanoy N, Michot J-M, Comont T, Kramkime N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol* 2019;6:e48-57.
- [2] Karp Leaf R, Ferreri C, Rangachari D, Mier J, Wittles W, Ansstas G, et al. Clinical and Laboratory Features of Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Hematol* 2019;94:563-74.
- [3] Hwang SR, Saliba AN, Wolansky-Spinner AP. Immunotherapy-associated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022;36:365-80.

