

# Amégacaryocytose acquise induite par les inhibiteurs du checkpoint immunologique : à propos d'un cas et revue de la littérature.

V. RIVET (1), V. SIBAUD (2), J. DION (1), VOLOSOV. T (3), M. BITEAU (1), A. PASTISSIER (1), K. DELAVIGNE (1), P. COUGOUL (1), O. RAUZY (1), T. COMONT (1).

(1) Service de Médecine Interne Immunopathologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, CHU de Toulouse, France

(2) Dermatologie, Service d'Oncologie Médicale, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, CHU de Toulouse, France

(3) Département d'anatomie et cytologie pathologiques, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, CHU de Toulouse, France

**Introduction.** Les inhibiteurs du checkpoint immunologique (ICIs) sont dorénavant utilisés dans le traitement de plusieurs tumeurs malignes avancées et peuvent provoquer divers effets indésirables immuno-induits (irAEs). Parmi eux, les irEAs hématologiques (hem-irAEs) sont moins décrits, touchant 0,5 à 3,6% des patients (1). L'amégacaryocytose acquise (AA) est une maladie hématologique immunitaire, rare, caractérisée par une thrombopénie sévère et une absence totale de mégacaryocytes médullaires, qui peut survenir sous ICIs (2).

**Observation.** Un homme de 39 ans atteint d'un mélanome initialement localisé a été traité par chirurgie. En janvier 2023, après 12 cycles (17 mois), le bilan biologique révélait une éosinophilie (1,3 G/l) sans cytopénie, considérée comme due à l'ICI et normalisée après une courte corticothérapie systémique (CS). En avril 2023, une thrombopénie sévère était mise en évidence (taux de plaquettes 5 G/l), sans complication hémorragique. Le reste du bilan biologique était sans particularité, notamment sans autre cytopénie et sans signe de CIVD ni de microangiopathie thrombotique. Un myélogramme et une BOM montraient une cellularité normale pour l'âge mais une absence totale de mégacaryocytes, associée à une infiltration de lymphocytes T-CD8+ polyclonaux. Il n'y avait aucun signe de dysplasie, de fibrose ni d'infiltrat blastique ou néoplasique. Après élimination des diagnostics différentiels, notamment immunologiques ou infectieux, il était conclu à une AA causée par l'ICI. Le traitement par ICI a été stoppé et une CS est alors débutée, sans effet sur le taux de plaquettes. La transfusion plaquettaire entraînait une augmentation seulement modérée et transitoire de celui-ci. Enfin, un traitement par eltrombopag a été débuté à J7 (50 mg par jour par voie orale, augmenté à 75 mg après 4 jours), permettant une amélioration du taux de plaquettes à partir de J14. L'eltrombopag a été réduit progressivement et stoppé à J42. Une nouvelle évaluation tumorale révélait une réponse métabolique complète et l'ICI n'a pas encore été repris.

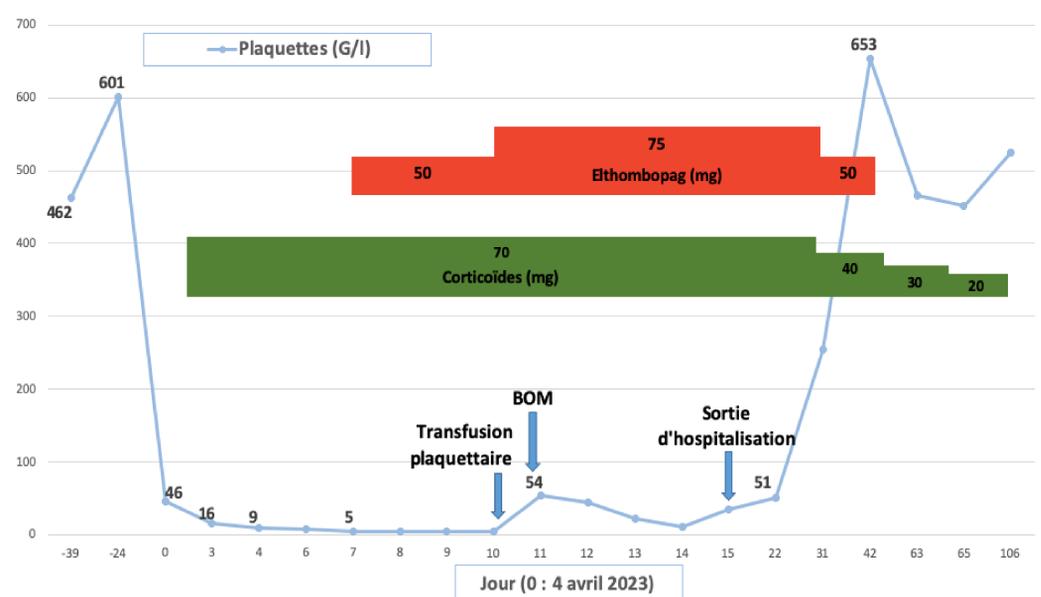


Figure 1. Evolution clinique illustrant la thrombopénie et les principaux traitements

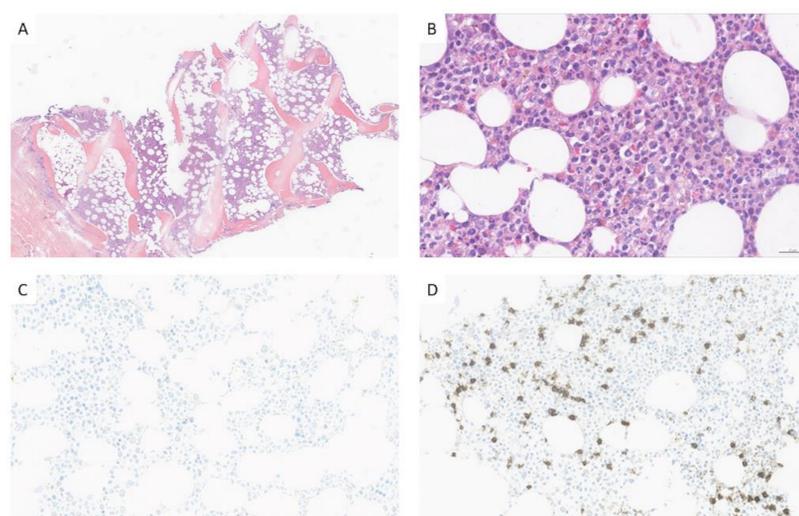


Figure 2. Biopsie ostéomédullaire. A. Moelle normocellulaire ; B. Absence de mégacaryocytes. C. Coloration immunohistochimique à l'anti-CD61 confirmant l'absence de mégacaryocytes. D. Infiltration cellules T CD8+.

**Discussion.** Seuls 4 autres cas d'AA sous ICIs sont disponibles dans la littérature (3). Tous les cas d'AA sont survenus après un traitement anti-PD/PD-L1 et après une médiane d'apparition de 5 semaines. Dans tous les cas, la thrombopénie est sévère avec un taux de plaquettes <10 G/l chez 3/5 (60%) patients. La BOM révèle dans tous les cas une absence de mégacaryocyte avec une cellularité variable. De façon surprenante, l'infiltration lymphocytaire T-CD8+, classiquement retrouvée dans les BOM des patients atteints d'AA et dans d'autres hem-irAEs comme l'aplasie médullaire, n'est décrite que dans notre cas (2). Dans tous les cas, l'ICI a été interrompu. De manière similaire aux AA hors ICIs, la CS et les immunoglobulines intraveineuses semblent inefficaces. Le ciclosporine (CsA) est utilisé chez 2 patients avec une réponse complète (3). Dans les autres cas, une réponse complète a été obtenue avec traitement par agoniste du TPO (eltrombopag ou avatrombopag). Chez notre patient, l'eltrombopag et le CS ont été maintenus. Une réponse tardive à la CS n'est pas exclue, mais le taux de plaquettes n'a augmenté qu'après une augmentation de la dose d'eltrombopag, dont la dose optimale n'est pas encore connue dans cette indication. Enfin, les rechallenges sont rares avec une récurrence des hem-irAEs décrite chez plus de 40% des patients (1). A notre connaissance, aucun rechallenge n'a encore été publié dans des cas d'AA sous ICIs.

**Conclusion.** L'AA sous ICIs est rare et semble présenter les mêmes caractéristiques que l'AA hors ICIs. La thrombopénie est souvent sévère et la BOM est cruciale pour le diagnostic. Dans la plupart des cas, les patients sont réfractaires à plusieurs lignes de traitements mais la CSA et les agonistes du TPO semblent constituer une approche rapide et efficace.

#### Références.

(1) Dealanoy N, Michot JM, Comont T, Kramkimel 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-e57.

(2) Roeser A, Moulis G, Ebbo M, Terriou L, Poullot E, Lioger B, et al. Characteristics, management and outcome of acquired amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2022;198:595-599.

(3) Iyama S, Takada K, Yoshida M, Takahashi D, Kobune M. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura possibly induced by anti-PD-1 antibody. *Ann Hematol.* 2020;99 :1669-1670.

