

Anémies Hémolytiques auto-immunes : « certains l'aiment chaud ! ... »



Dr Mathilde ROUMIER
Service de Médecine Interne
Hôpital FOCH - Suresnes
m.roumier@hopital-foch.com

53^e
JBP
2019

53^e Journées de Biologie Praticienne
6 décembre 2019

Conflits d'intérêt

- aucun

Plan de la présentation

- Définition de l'anémie hémolytique auto-immune
- Caractérisation selon des examens clefs en :
 - AHAI à anticorps chauds/froids
 - AHAI de forme primaire/secondaire
- Présentation clinico-biologique des AHAI
- Eléments physiopathologiques et traitement des AHAI

Définition de l'anémie hémolytique auto-immune (AHA)

Anémie hémolytique

médiée par

la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires

en l'absence d'autre cause manifeste
d'hémolyse constitutionnelle ou acquise

Définition de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Anémie **hémolytique**

médiée par

la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires

en l'absence d'autre cause manifeste d'hémolyse constitutionnelle ou acquise

Modification des paramètres d'hémolyse :

- Augmentation des LDH
- Augmentation de la bilirubine libre
- Diminution de l'haptoglobine

HAPTO : le + sensible
mais possible diminution
d'autre cause :
IHC / génétique

Définition de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Anémie hémolytique

médiée par

Test de COOMBS direct =
test direct à l'antiglobuline (DAT)

la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires

en l'absence d'autre cause manifeste
d'hémolyse constitutionnelle ou acquise

Définition de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Anémie hémolytique

médiée par

la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires

en l'absence d'autre cause manifeste
d'hémolyse constitutionnelle ou acquise



Frottis sanguin

Démarche diagnostique devant une anémie hémolytique

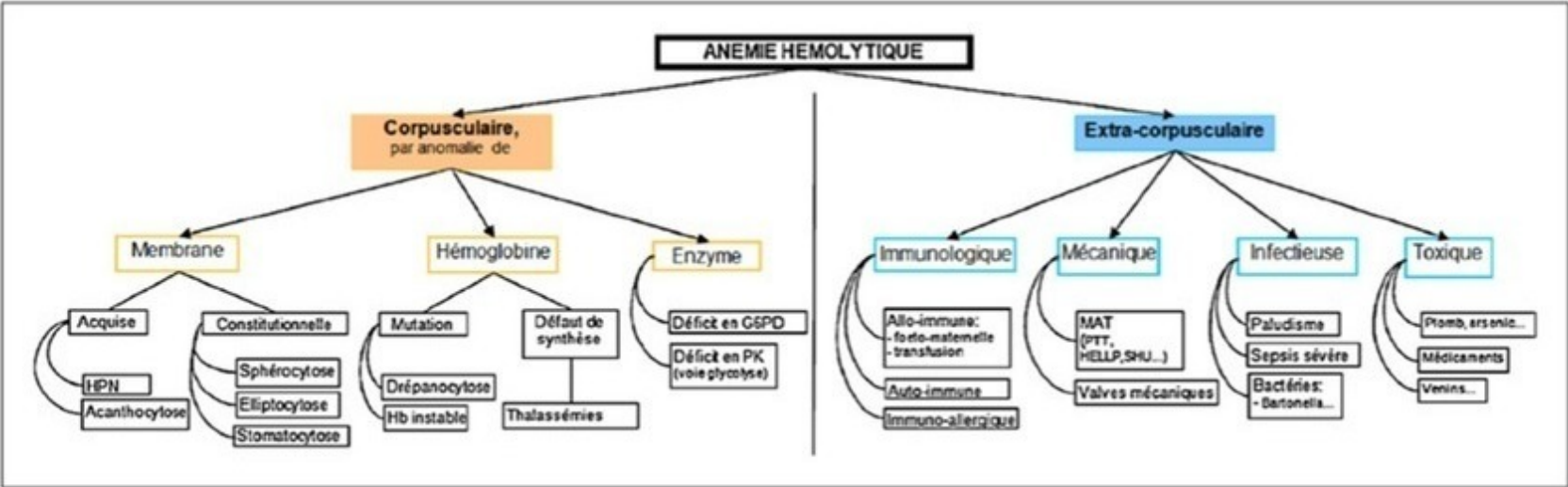


FIGURE 1
Principales causes d'anémies hémolytiques
(HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne, MAT micro-angiopathie thrombotique).

Démarche diagnostique devant une anémie hémolytique

Interrogatoire +++ :

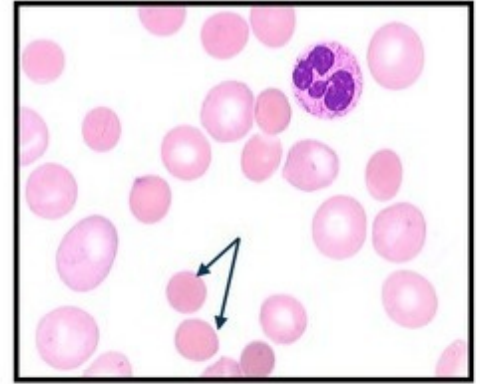
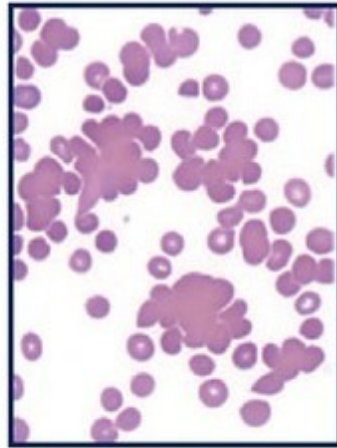
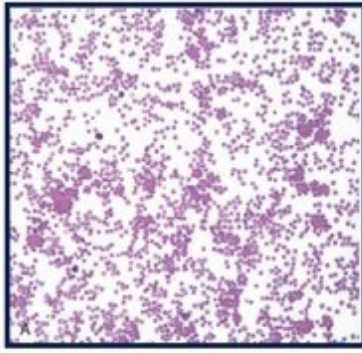
origine géographique, antécédents familiaux d'anémie hémolytique/splénectomie, voyages, médicaments, syndrome infectieux, transfusion,...

2 examens clefs en urgence :

Frottis sanguin

Test de Coombs direct (DAT)

AHAI : Données du frottis sanguin



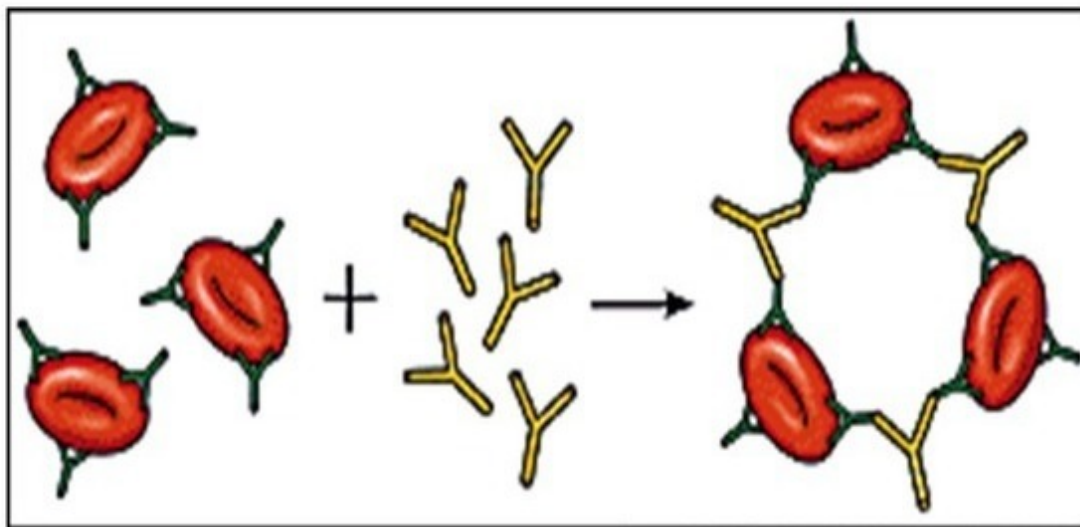
Agglutinats de GR
(surtout si agglutinines froides ++)

Sphérocytes
(fréquents dans l'AHAI)

Dans l'AHAI : présence d'une anisocytose, d'une poïkilocytose, d'**agglutinats** possibles,
Présence de **nombreux sphérocytes** (~ 40% des cas des AHAI à « Ac. chauds »)
- Non spécifique de micro-sphérocytose -

Pas ou peu de schizocytes (Dg différentiel)

Test Direct à l'Antiglobuline / test de Coombs direct : principe



1. Lavage de GR autologues sensibilisés (auto-ac. / C3)

2. Adjonction d'Antiglobulines (sérum de détection constitué d'anti-IgG humaine, et anti C3d inclus dans un gel)

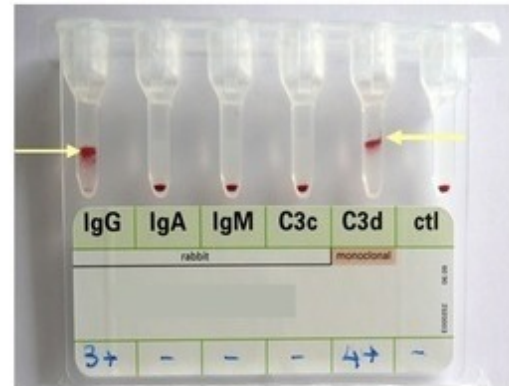


3. Agglutination = test ++

TDA en gel filtration :

Avantages

- Pas de lavage des GR
- Lecture simple
- Sensibilité : 150 IgG/GR



- Support : colonne de billes de verre **ou de gel** où sont coulés les antiglobulines
- Suspension d'hématies en haut de la colonne
- Centrifugation de la plaque pour amener les GR au contact du réactif
 - Si GR sensibilisés : **agglutinats piégés dans la colonne**
 - Si GR non sensibilisés : les GR traversent la colonne

TDA (Coombs direct) « standard »

- **Sensibilité pour le dg d'AHAI ≈ 95%**
- **Spécificité moyenne** (0,1 à 0,01% pop. ; 1 à 8% pop. hospitalisée)
- Semi-quantitatif (0 à ++++)

- **AHAI à Coombs négatif ?**

1. Auto-anticorps en quantité trop faible (< 500/GR)
2. Ac de faible affinité
3. Ac de **type IgA** ou IgM

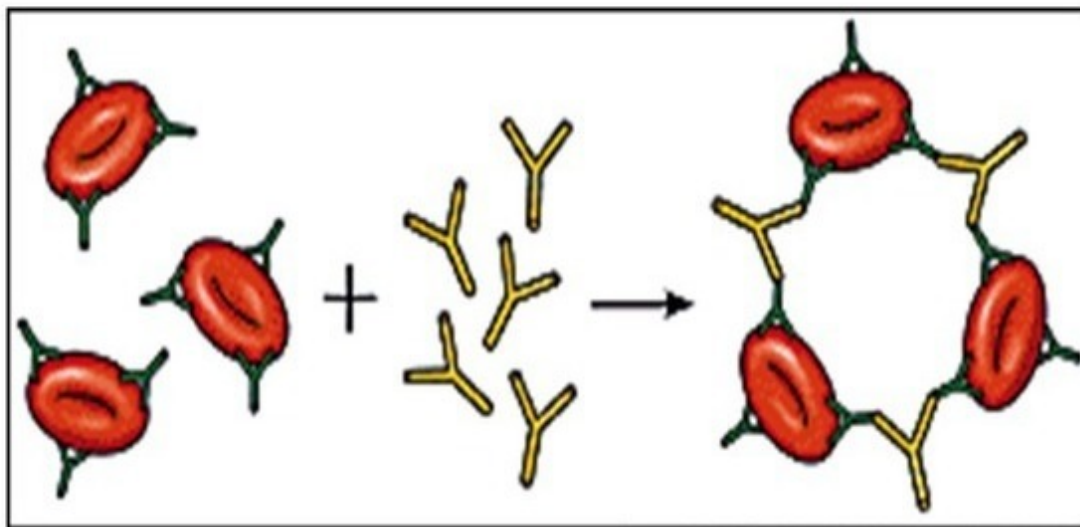
A compléter si possible par un TDA en gel filtration.

Diagnostic d'AHAI atypique,
selon contexte et après exclusion d'autres étiologies

Typage l'AHAI : intérêt des autres tests ?

- **Test d'éluion** : caractérisation de l'éluat avec un panel d'Ag érythrocytaires :
 - Inutile si Coombs + C3 seul
 - Peut être utile dans **3 circonstances**:
 - 1) Coexistence d'allo-Ac. et d'auto Ac. suspectée (pré-transfusion)
 - 2) AHAI à Coombs négatif (< 200 Ac/GR, faible affinité, IgA)
 - 3) AHAI induite par un médicament (éluat négatif)
- **Coombs indirect** : identification et titrage des **Ac. Sériques** avec un panel d'Ag érythrocytaires : positif dans ~ 50% des cas (spécificité à comparer à celle de l'éluat). Présence d'allo-anticorps ? (= RAI)

Test Direct à l'Antiglobuline / test de Coombs direct : principe



1. Lavage de GR autologues sensibilisés (auto-ac. / C3)

2. Adjonction d'Antiglobulines (sérum de détection constitué d'anti-IgG humaine, et anti C3d inclus dans un gel)



3. Agglutination = test ++

Typage l'AHAI : intérêt des autres tests ?

- **Test d'éluion** : caractérisation de l'éluat avec un panel d'Ag érythrocytaires :
 - Inutile si Coombs + C3 seul
 - Peut être utile dans **3 circonstances**:
 - 1) Coexistence d'allo-Ac. et d'auto Ac. suspectée (pré-transfusion)
 - 2) AHAI à Coombs négatif (< 200 Ac/GR, faible affinité, IgA)
 - 3) AHAI induite par un médicament (éluat négatif)
- **Coombs indirect** : identification et titrage des **Ac. Sériques** avec un panel d'Ag érythrocytaires : positif dans ~ 50% des cas (spécificité à comparer à celle de l'éluat). Présence d'allo-anticorps ? (= RAI)

Recherche d'agglutinines froides

- A réaliser surtout si test de Coombs positif en C3d isolé, négatif en IgG.
- Mais peuvent être associées à un test de Coombs IgG+C3 dans le cadre d'une AHAI mixte (10% des cas)
- Technique : test de Coombs indirect à +4°C (avec panel d'Ag érythrocytaire) puis titrage par dilution.
- Seuil de significativité classiquement retenu $>$ ou $= 1/64$

AHAI : Classification

selon les propriétés immuno-chimiques des auto-anticorps

	Anémie hémolytique à anticorps chauds	Anémie hémolytique à anticorps froids	Anémie hémolytique mixte
Fréquence (1/80 000)	70% des AHAI	20% des AHAI	10% des AHAI
Test de Coombs	IgG ou IgG/C3	C3 isolé (autoAc IgM)	IgG/C3 + agglutinines froides
Auto-anticorps * Optimum thermique (OT) * Spécificité de l'Auto-Ac	35-40° Polyclonal pan-spécifique (Rh)	4° Monoclonal anti-I si CAD Polyclonal anti-i si Mycoplasme	4° / 35-40° Polyclonal
Siège de l'hémolyse	Extra vasculaire splénique (ictère / splénomégalie) Très rarement intravasculaire (si IgG+C3)	Intra vasculaire et/ou extra vasculaire hépatique (hémolyse aigue si intravasculaire)	Intra vasculaire et/ou Extra vasculaire

Author's
copyright

AIHA à anticorps chauds et froids : Données des formes « primaires »

Table 1. Clinical characteristics of primary AIHA patients

	N*
Patients, N	308
Male/female	111 (36) / 197 (64)
Median age at onset, y (range)	58 (0-95)
<18 y	10 (3)
18-45 y	73 (24)
45-65 y	104 (34)
>65 y	121 (39)
AIHA serological type**	
Warm, DAT positive for IgG	131 (43)
Warm, DAT positive for IgG + C	52 (17)
CAD	84 (27)
Mixed	24 (8)
Atypical	16 (5)
Median follow-up, mo (range)	33 (6-372)
Alive/dead at time of study†	221 (72) / 63 (21)
Died of AIHA	11/63 (17)



*Values are n (%) unless otherwise indicated.

**One patient of 308 studied was diagnosed with paroxysmal cold hemoglobinuria and not included in the subsequent analysis.

†A total of 23 cases (7%) cases were lost at follow-up.

AHAI à anticorps chauds :

Présentation clinico-biologique

Série monocentrique de 60 AHAI à anticorps chauds
centre de référence MONDOR

âge (ans)	53,6 (+/-22,8)
sexe (H/F)	30/30
signes cliniques révélateurs	83%
* syndrome anémique	73%
* douleur thoracique / SCA	7%
* ictère	25%
* signes d'hémolyse intravasculaire	8%
taux d'hémoglobine (g/dl)	6,4 (+/-1,7)
réticulocytes ($\times 10^9/L$)	285 (+/-174)
VGM (fl)	108 (+/-14)
diminution haptoglobine	93%
augmentation des LDH	92%
augmentation Bilirubine totale	82%

AHAI à anticorps chauds :

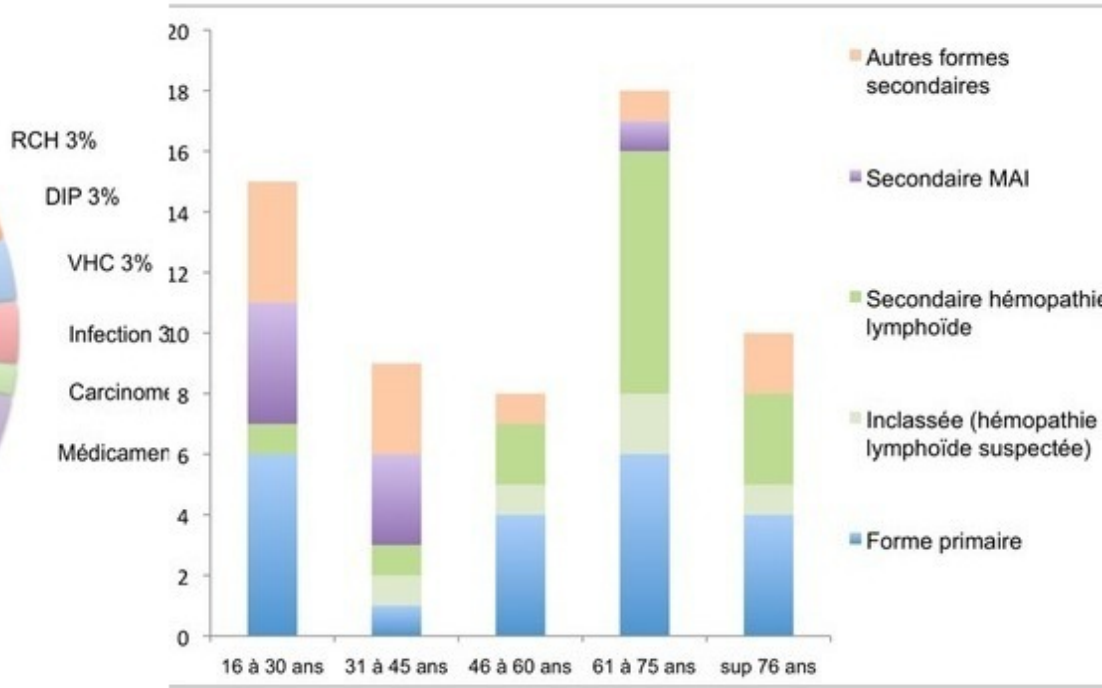
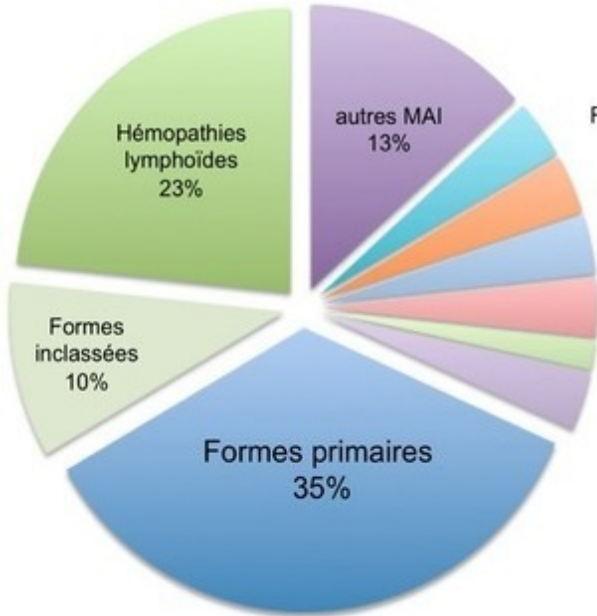
Présentation clinico-biologique

Série monocentrique de 60 AHAI à anticorps chauds
centre de référence MONDOR

DURÉE DE SUIVI en mois (moyenne ; écart type)	42 (+/-38)
STATUT DE L'AHAI au terme du suivi (n=60)	
* Rémission complète	31 (52%)
* Rémission partielle	12 (20%)
* Échec ou active	17 (28%)
MANIFESTATIONS THROMBOEMBOLIQUES	10 (17%)
* TVP isolée	3
* EP	7
DÉCÈS	5 (8%)
* infection	2
* hémopathie lymphoïde	1
* ACR indéterminé	1
* AVC ischémique	1

AHAI à anticorps chauds : Classification selon le caractère primaire ou secondaire

Série monocentrique de 60 AHAI à anticorps chauds
centre de référence MONDOR



AHAI à anticorps chauds : Bilan étiologique

Selon PNDS 2017

Maladie recherchée	Examens recommandés à titre systématique	Examens non systématiques, à discuter (fonction du contexte)
Maladie auto-immune (Lupus systémique, syndrome des anti-phospholipides)	Recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) et si AAN +, recherche d'anti-antigènes nucléaires solubles ou anti-ECT, et Ac. anti-ADN natifs	Recherche d'anticorps anti-phospholipides : Ac. anticardiolipides IgG et IgM, Ac. anti-β2gp1 et recherche d'anticoagulant circulant de type lupique, en cas de lupus, d'antécédent de thrombose et/ou avant splénectomie Fractions du complément C3, C4 et CH50
Hémopathie lymphoïde*	Electrophorèse des protéines sériques + immuno-electrophorèse des protéines sériques (=immunofixation). Immuno-phénotypage des lymphocytes B circulants Scanner thoraco-abdomino-pelvien	Biopsie ostéo-médullaire si présence: d'un pic monoclonal, d'adénopathies profondes, d'une splénomégalie disproportionnée avec le degré de l'hémolyse, d'une hypogammaglobulinémie Biopsie ganglionnaire ± analyse cytogénétique en cas d'adénopathie d'allure pathologique
Tumeurs solides	Scanner thoraco-abdomino-pelvien*	
Déficit Immunitaire	Dosage pondéral des Ig (IgG, IgA, IgM) Phénotypage lymphocytaire T. B, NK**	Si hypogammaglobulinémie : Sérologies vaccinales (tétanos..) ± virales Phénotypage des lymphocytes B ± T naïfs et mémoires
Infection	Sérologies VHC, VIH Sérologie VHB (pré-thérapeutique avant rituximab car risque de réactivation)	CMV, EBV (si syndrome mononucléosique et/ou contexte évocateur) Sérologie ± PCR Parvovirus B19 (si taux de réticulocytes bas) Sérologie syphilis

AHAI et médicaments

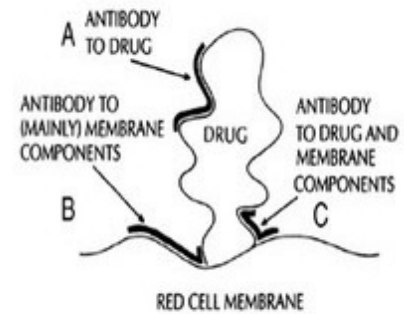


Tableau 1. Médicaments reconnus comme responsables d'AHIM (11)

Antimicrobial drugs		Antibacterial drugs
Amoxicillin	Cefpirome	Chloramphenicol
Amphotericin B	Ciprofloxacine	Erythromycin
Ampicillan	Cloxacillin	Isoniazid
Amoxicillin	Ethambutol	Latamoxef (Moxalactam)
Cefamandole	Minocycline	Levofloxacine (Ofloxacine)
Cefazolin	Nitrofurantoin	Nafcillin
Cefixime	Nitrofurantoin	<i>p</i> -Aminosalicylic acid (PAS) (<i>para</i> -aminosalicylsauré)
Cefotaxime	Rifabutin	Penicillin G
Cefotetan	Rifampin (Rifampicin)	Piperacillin
Cefoxitin	Sulfisoxazole	Pyrimethamine (Primetamine)
Cefpirome	Trimthoprim sulfamethoxazole	Quinidine
Ceftazidime	Vancomycin	Quinine
Ceftriaxone		Stibophen
Cefuroxime		Teicoplanin
Cephalexin		Temafloxacine
Cephalothin		Ticarcillin
Antineoplastic drugs		Antihypertensive drugs
Carboplatin		Butiazide (Butizide)
Cisplatin[§] (Cisdiaminodichloroplatinum)		Methyldopa
Claubine (2-chloro- deoxyadenosine)		Hydralazine
Diglycoaldehyde (INOX)		
Fluorouracil		
Fludarabine		
9-Hydroxy-methyl-ellipticinium (Elliptinium acetate)		
Imatinib mesylate		
Melphalan		
6-Mercaptopurine		
Methotrexate		
Oxaliplatin		
Teniposide		
	Chek point inhibitors*	
		Antiarrhythmic drugs
		Phenytoin (Fenitioine)
		Procainamide

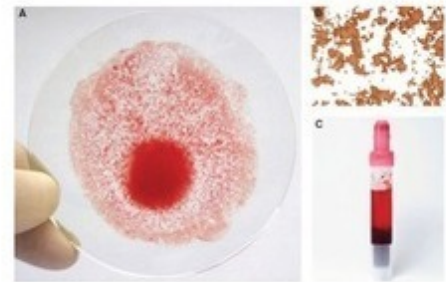
AHAI à anticorps froids

Deux modes de présentation

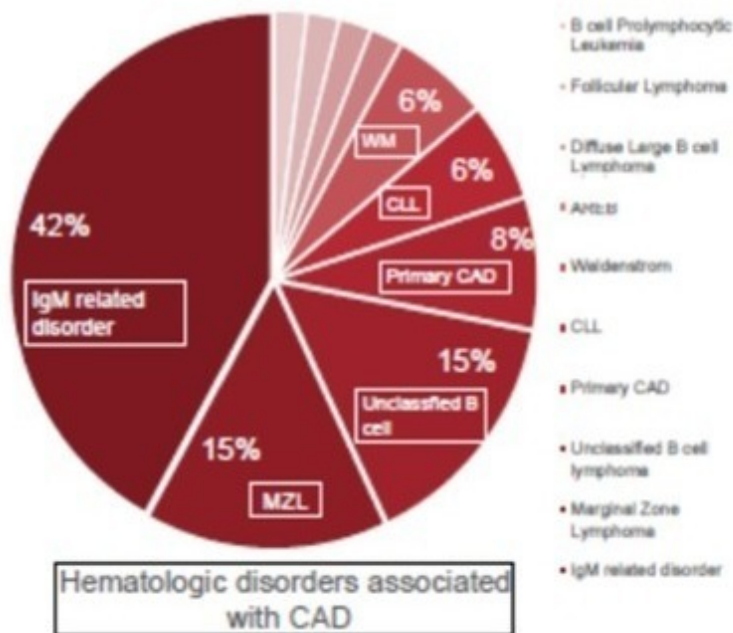
- Contexte aigu ++ avec Sd infectieux chez adolescent ou adulte jeune :
=> Myc. Pneumoniae, EBV >> autres: CMV...
- Contexte chronique / récidivant : Sujet > 50 ans, **acrocyanose** au froid, anémie modérée + phases d'hémolyse aiguë, Coombs + (C3d), Agglu froides > 1/64 :
=> MAF très probable.



Maladie chronique des agglutinines froides



- Correspond le plus souvent à une **hémopathie lymphoïde B de bas grade avec IgM kappa monoclonale** (80-90% des cas)



Série française de 48 patients avec maladie chronique des agglutinines froides
LAMARQUE M, MICHEL M, et al

Maladie des agglutinines froides de forme « primitive »

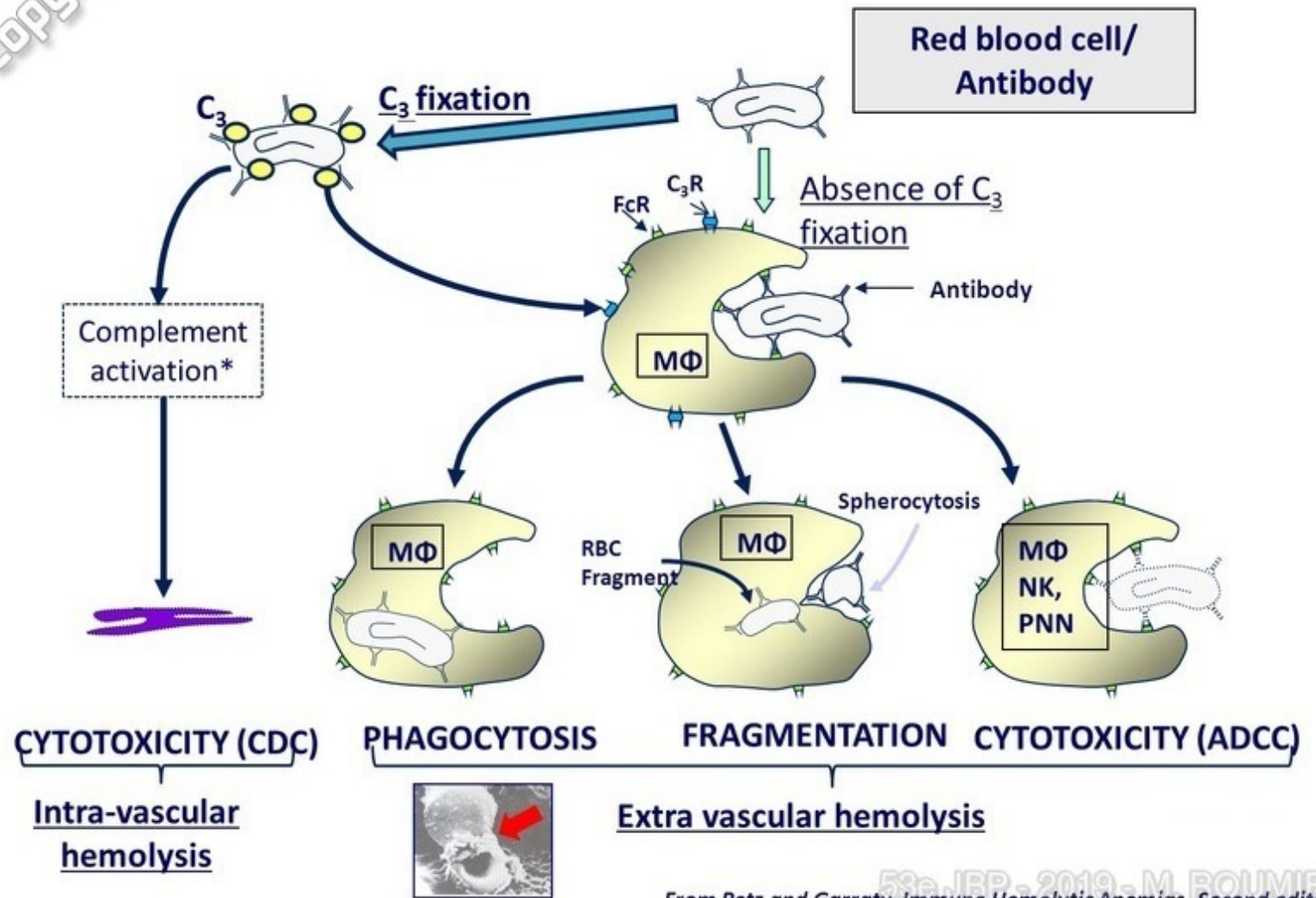
- IgM monoclonale *IGHV4-34* restreinte à activité agglutinine froide, le plus souvent **spécificité anti-I**
- Infiltrat médullaire par population lymphocytaire monotypique : Ly.B CD20+, IgM+, IgD+, CD27-, CD5±, CD11-, CD23-, CD38-
- **Absence de mutation L265 P de MYD88**
- => Lymphoprolifération associée à la MAF est une entité **distincte** du lymphome lymphoplasmocytaire

**AHAI chronique à anticorps froids :
Bilan étiologique**

Selon PNDS 2017

Maladie recherchée	Examens recommandés à titre systématique	Examens non systématiques (à discuter en fonction du contexte)
Hémopathie lymphoïde B caractérisée	Electrophorèse des protéines sériques, Immunoélectrophorèse des protéines sériques, Scanner thoraco-abdomino-pelvien Immuno-phénotypage des lymphocytes B circulants	Biopsie ostéo-médullaire, notamment si pic > 5-10 g/l et/ou en cas de syndrome tumoral et/ou d'argument pour un lymphome de la zone marginale sur l'immunophénotypage sanguin. Biopsie ganglionnaire en cas d'adénopathie(s) superficielle(s) ou profonde(s) suspecte(s) Dosage du complément CH50, C3 et C4 à la recherche d'une consommation

Physiopathologie de la destruction des GR



Implication de l'érythropoïèse dans la sévérité de l'anémie

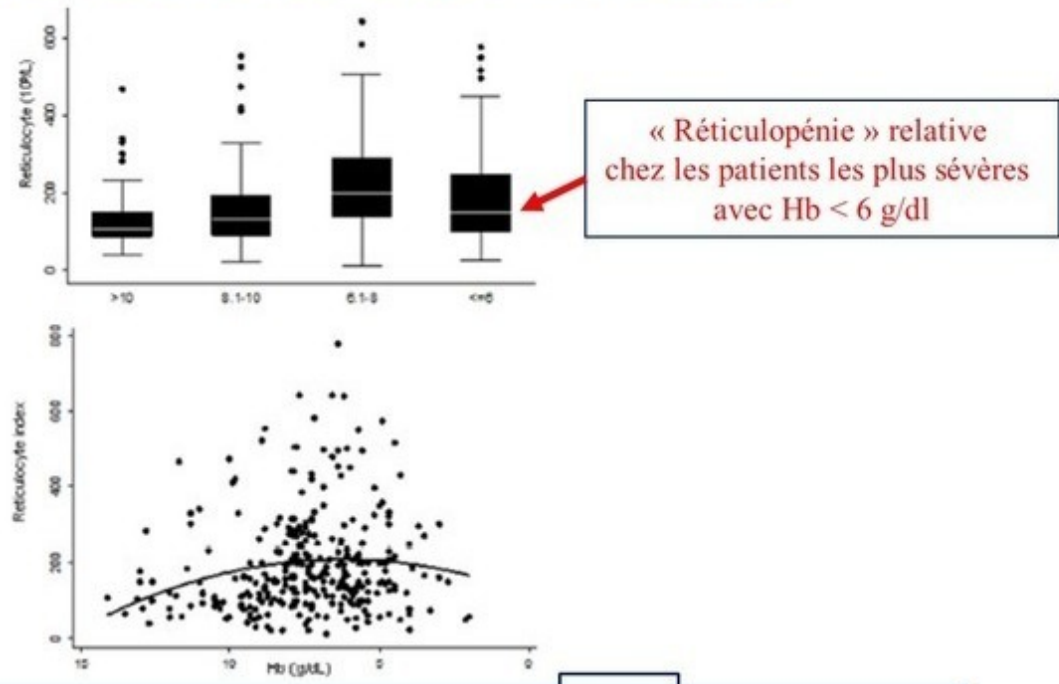


Figure 1. Reticulocyte counts as a function of Hb at onset in 378 AIHA. Absolute reticulocyte counts are shown in AIHA cases grouped in mild (Hb>10 q/dL), moderate (Hb 8.1-10 q/dL), severe (Hb 6.1-8 q/dL), and very severe (Hb<6 q/dL) (upper panel). Individual values of Hb are shown in relation to reticulocyte index (absolute reticulocyte count x patient' Hb/normal Hb), with the corresponding equation line (Ret(x1000) = 119 + 29.2*Hb - 2.4*Hb²) (lower panel). Both figures indicate that compensatory reticulocytosis increases until Hb values of about 8 q/dL, but more severe cases are characterized by reticulocytopenia/inadequate reticulocytosis.

Concept de BMRI = **bone marrow reticulocytes Index** => retic count x patient Hb / normal Hb

Traitement des AHAI

AHAI : Traitement symptomatique

- Apport systématique de **folates**
- **Si MAF, mesures de protection vis-à-vis du froid**
- **Ne pas reculer devant la nécessité d'une transfusion** si besoin ++ (anémie sévère et/ou mal tolérée, sujet âgé ± comorbidités)
- En **collaboration étroite** avec l'EFS
- CGR les « moins incompatibles » avec le profil des auto-Ac (RAI souvent +)
- **si AHAI à Ac. Froids** : CGR infusés à 37°C à l'aide d'un réchauffeur adéquat
- Intérêt de l'**Erythropoïétine**?



Author's
Copyright ©

Intérêt de l'EPO chez 29 patients AHAI avec réponse inadéquate aux traitements usuels

Evidence based use of erythropoietin in patients with autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study.

Fattizzo B¹, Levati G¹, Mauro FR, Ilma B, Patriarca A, Hill A, Berentsen S, Michel M, Barcellini W¹

Background: autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is clinically heterogeneous ranging from chronic compensated to abrupt massive hemolysis. Together with the rate of antibody mediated erythrocyte destruction, bone marrow reticulocyte compensation is a recently recognized determinant of outcome in this setting. Erythropoietin (EPO) has been anecdotally used in AIHA to ameliorate bone marrow response, but no systematic series have been published nor predictors of response are known.

Aim: to evaluate EPO efficacy and its predictors in a cohort of AIHA cases.

Methods: data on primary and secondary AIHA cases who had received EPO either alone or concomitantly to other therapies were retrospectively collected using a preformed survey. Efficacy was evaluated at 15 and 30 days, and then at 3,6 and 12 months; Hb response was considered partial (PR, ≥ 2 g/dL Hb increase or ≥ 10 g/dL) or complete (CR, ≥ 12 g/dL) and hemolytic markers (LDH, reticulocytes) were registered.

Results: 29 AIHA cases followed from June 2007 to February 2019 at 7 centers in Italy, France, Norway, Austria, and UK were included in the study. Main AIHA types (warm, cold, mixed, and DAT negative) were present, and 3 cases were secondary to a lymphoproliferative disorder (1 non-Hodgkin lymphoma, 1 Waldenstrom macroglobulinemia, and 1 chronic lymphocytic leukemia; not active and without specific treatment at the moment of the study). Patients' clinical and hematologic characteristics are shown in table 1: at diagnosis 74% of cases presented with severe anemia and 95% displayed inadequate reticulocytosis (i.e. BMRI<121). Bone marrow evaluation at diagnosis (N=16) showed hypercellularity with features of dyserythropoiesis in 7 cases, and reticulic fibrosis in 3; a lymphoid infiltrate was found in 13 patients (T-cell in 4, B-cell in 7, mixed in 2), greater than 10% in the 3 secondary cases only. All cases had received at least one previous therapy, and the majority (69%) started EPO because of non-response to ongoing treatment (steroids 15, immunosuppressor 4, sutimlimab 1). Six patients had received rituximab during the 3 months before EPO start (median 1 month, range 0-5). At EPO initiation, 21% of cases displayed severe anemia, 73% of cases had inadequate reticulocytosis and 89% (of 18 tested) showed inappropriately low endogenous EPO levels. Patients were treated for a median of 7 months and responses were observed in about 70% of cases at month+1 and +3 (table1), with a median Hb and reticulocyte increase of 21.5 (2-48) g/L ($p<0.001$) and $25(0-220)\times 10^9/L$ at month+1; and 29 (0-66) g/L ($p<0.001$) and $49(0-195)\times 10^9/L$ at month+3, respectively. Notably, 64% of patients responded as soon as at day+15 [Hb and reticulocyte increase of $16(0-45)$ g/L, $p=0.001$, and $37(6-276)\times 10^9/L$, $p=0.07$]; this finding supports a direct activity of EPO although recent or concomitant treatments may have contributed. At last follow up, 13 cases had discontinued EPO: 6 for long standing CR and 7 because of NR (3 with hemolytic flares). We observed an association of response to EPO and primary AIHA (73 vs 33% in secondary), inadequate reticulocytosis (76 vs 50% with adequate reticulocytosis), and not-warm (85 vs 50% in warm cases) not transfusion dependent cases (76 vs 50% transfusion dependant), although the small number of cases did not allow statistical significance.

Conclusions: use of EPO is effective in about 70% of AIHA cases unresponsive to ongoing treatments, particularly in cases with inadequate reticulocytosis. Although preliminary, these data advise EPO use to stimulate bone marrow compensatory response.

Transfusion et AHAI

- **Caractériser le groupe sanguin du patient**
 - Les réactifs sérologiques ne peuvent pas toujours être utilisés car les GR sont déjà saturés d'anticorps
 - Pour l' ABO : Transfusion de CGR O sans hémolysines
 - Pour les autres groupes sanguins : RH, KEL, FY, JK, MNS
 - Génotypage +++

Transfusion et AHAI

- **La Recherche d'agglutinines irrégulière (RAI)**

Les auto-anticorps peuvent masquer les allo-anticorps

=> En pratique:

- Si le patient **n'a jamais été transfusé**, et **si absence d'ATCD obstétricaux** => compatibilité ABO/RH/KEL.
- Si ATCD obstétricaux ou transfusionnels :
 - » Utilisation des techniques d'adsorption des auto-anticorps pour révéler les allo-anticorps : de 4 à 8H !!
 - » Importance d'une bonne communication praticien / EFS

Transfusion et AHAI

- **Rendement transfusionnel ?**
 - L'auto-anticorps se fixe sur les GR transfusés
 - Destruction des GR transfusés au même titre que les GR autologues
 - Mais **possibilité de passer un cap si anémie profonde**
 - Si l'auto-anticorps a une spécificité
 - Parfois : possibilité d'en tenir compte pour améliorer le rendement transfusionnel
 - **Pas d'intérêt à faire des E.P** pour améliorer le rendement transfusionnel

Traitement des AHA1 à anticorps « chauds »

Première ligne : Corticothérapie

- **PREDNISONNE 1-2 mg/kg/j**
- **Réponse initiale : > 80%** à 3 semaines
- Intérêt de bolus IV initiaux ? DXM ?

- Durée « empirique » = historiquement 4 à 12 mois après RC. **Reco actuelle : 3 (à 6) mois post RC** **

- Problème = corticorésistance (15-20%) et surtout **cortico-dépendance** chez 40-50% des patients =>
 - Seuls **20-30% de RC prolongée.**
 - Nécessité d'un autre traitement dans 1/3 des cas.

*Roumier M *et al* Am J Hematol 2014

** Michel M *et al.* Am J Hematol 2017

Traitement des AHA1 à anticorps « chauds » Quelle seconde ligne ?

- ~~IgIV ?~~
- **Splénectomie**
- **Rituximab +++**
- Danazol
- Immunosupresseurs
- Echanges plasmatiques
- Intensification + autogreffe

**! Traitement conditionné par le caractère
primaire ou secondaire de l'AHAlc !**

Place de la splénectomie

- **Indications:** corticorésistance, corticodépendance,...
- Résultats littérature: ~ **50% à 75% RC** (séries ≤ 34 cas), rechute 1/3 des réponses initiales.
- Efficacité AHA1 primaires \gg AHA1 secondaires (LNH)

En pratique:

Intérêt si AHA1 cortico-résistante ou dépendante à haut niveau dans les formes primaires essentiellement

Risque de thrombose système porte en post-op
(prévention HBPM ++)

Risque infectieux : vaccination, antibioprophylaxie

Rituximab et AHAIc : Seconde ligne

Table 2. Reports on the Use of Rituximab for the Treatment of Warm AIHA

References	Study	n	Age (y)	Treatment protocol	Type of AIHA	Complete response (%)	Partial response (%)	No response (%)
Quartier et al ⁸⁰	Prospective	6	0.6-2.9	375 mg/m ² weekly for 4 wk	Primary	100	–	–
Gupta et al ⁸⁵	Prospective	8	46-70	375 mg/m ² weekly for 2-5 wk	Secondary to CLL	87.5	12.5	–
Shanafelt et al ⁸⁷	Retrospective	–	21-79	375 mg/m ² weekly for 3-8 wk	Primary (3) Secondary (2)	40	–	60
Trapè et al ⁸⁶	Prospective	5	44-66	375 mg/m ² weekly for 4 wk	Secondary to lymphoproliferative disorder	60	40	–
Zaja et al ⁸⁸	Prospective	4	42-84	375 mg/m ² weekly for 4 wk	Secondary to CLL	25	–	–
Zecca et al ⁸¹	Prospective	14	0.3-13.8	375 mg/m ² weekly for 2-4 wk	Primary (10) Secondary (4)	71.4	14.3	14.3
Narat et al ⁸⁹	Retrospective	11	18-81	375 mg/m ² weekly for 4 wk	Primary (2) Secondary (9)	27	36	36
D'Arena et al ⁹⁰	Retrospective	14	48-87	375 mg/m ² weekly for 3-4 wk	Secondary to CLL	21	50	39
D'Arena et al ⁹¹	Retrospective	11	23-81	375 mg/m ² weekly for 4 wk	Primary	73	27	–
Rao et al ⁸²	Prospective	6	5-17	375 mg/m ² weekly for 4 wk	Primary	67	17	–
Bussone et al ⁹²	Retrospective	27	15-81	375 mg/m ² weekly for 2-4 wk	Primary (17) Secondary (10)	30	63	7
Kaufman et al ⁹³	Retrospective	20	–	375 mg/m ² weekly for 3 wk	Secondary to CLL	100	–	–
Kumar et al ⁸³	Retrospective	4	13-16	350-500 mg/m ² weekly for 2-4 wk	Secondary to SLE	100	–	–
Svahn et al ⁸⁴	Prospective	4	0.1-0.9	375 mg/m ² weekly for 4 wk	Primary (3) Secondary (1)	75	25	–

Rituximab et AHAic : Première ligne

bjh research paper

A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy *versus* glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia

British Journal of Haematology, 2013, 163, 393-399

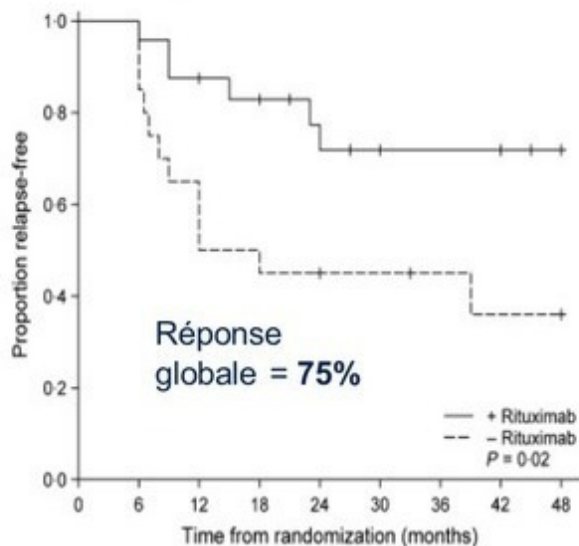


Fig 3. Relapse-free survival in patients with newly diagnosed warm-antibody reactive autoimmune haemolytic anaemia randomized to receive rituximab and prednisolone combined or prednisolone alone as first-line therapy.

RESEARCH ARTICLE

A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study)

Marc Michel,^{1*} Louis Terriou,² Françoise Roudot-Thoraval,³ Mohamed Hamidou,⁴ Mikael Ebbo,⁵ Guillaume Le Guenno,⁶ Lionel Galicier,⁷ Sylvain Audia,⁸ Bruno Royer,⁹ Anne-Sophie Morin,¹⁰ Jean Marie Michot,¹¹ Arnaud Jaccard,¹² Laurent Frenzel,¹³ Mehdi Khellaf,¹ and Bertrand Godeau¹

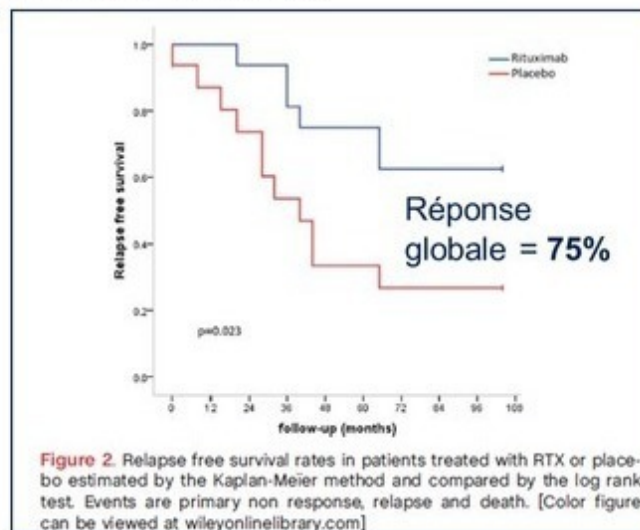


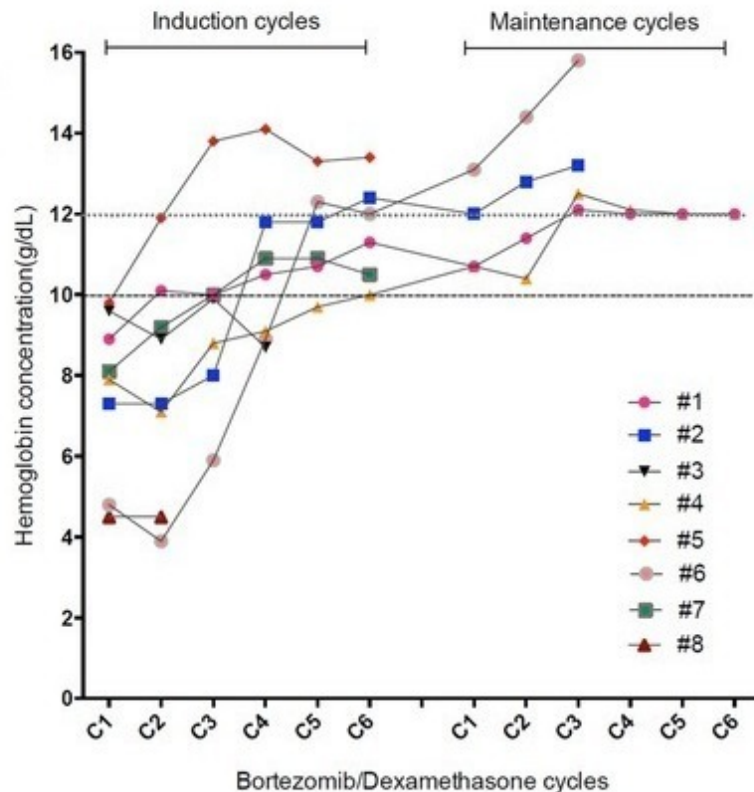
Figure 2. Relapse free survival rates in patients treated with RTX or placebo estimated by the Kaplan-Meier method and compared by the log rank test. Events are primary non response, relapse and death. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Rituximab et AHA1c : en résumé

- Taux de réponse + **élevé que PTI : 75% à 1 an**
- Réponse + « lente » (mais 90% dans les 12 semaines après la 1ère perfusion)
- Profil de tolérance à court et moyen terme satisfaisant
- Schéma PR **1g J1-J15** à semble équivalent au schéma hebdomadaire
- Actuellement hors AMM
- Prophylaxie PCP par Bactrim pendant au moins 6 mois ++

Dans l'AHAlc multiréfractaire de l'adulte Bortezomib + Dexaméthasone (formes secondaires)

Patient	Age/ Sex	DAT pattern	Hb [g/dL] at baseline/ reticulocytes (109/L)	Active or past underlying disease	Prior therapies	RBC units received before Btz/Dex	Concomitant therapies with Btz/Dex
#1	55/F	IgG++++ C3+++	9.8/321	SLE	PRDN/RTX/SPL/TAC/ IVIg/HCO	8	HCO, PRDN 10mg/d
#2	38/F	IgG+++ C3+++	7.3/300	SLE	PRDN/RTX/SPL/MMF/ CICLO/ CYC/ aCD52/ PRDN/HCO	120	HCO, PRDN 5mg/d
#3	46/F	IgG++++	8.4/412	Hodgkin lymphoma (cured)	PRDN/RTX/SPL/CYC/ CICLO/ AZA/ SIRO	83	PRDN 10mg/d
#4	58/M	IgG+++ C3+++	7.9/233	Hodgkin lymphoma (cured)	PRDN/RTX/SPL/CYC/ CICLO	122	None
#5	51/M	IgG+++ C3+	9.8/146	Waldenström	PRDN/RTX/SPL/IBR	41	None
#6	25/M	IgG++++	4.8/117	Evans syndrome	PRDN/RTX/SPL/ IVIg/PE	101	CICLO/PRDN 60 mg/d/ CYC
#7	34/F	IgM+++ C3+++ JW	8.1/536	Low grade B- cell lymphoma (unclassified)	PRDN/RTX/SPL/ IVIg/HCO/SIRO	0 (JW)	None
#8	70/M	IgG+++	4.5/282	Evans syndrome	PRDN/RTX/SPL/ IVIg/MMF	2	CYC/PE

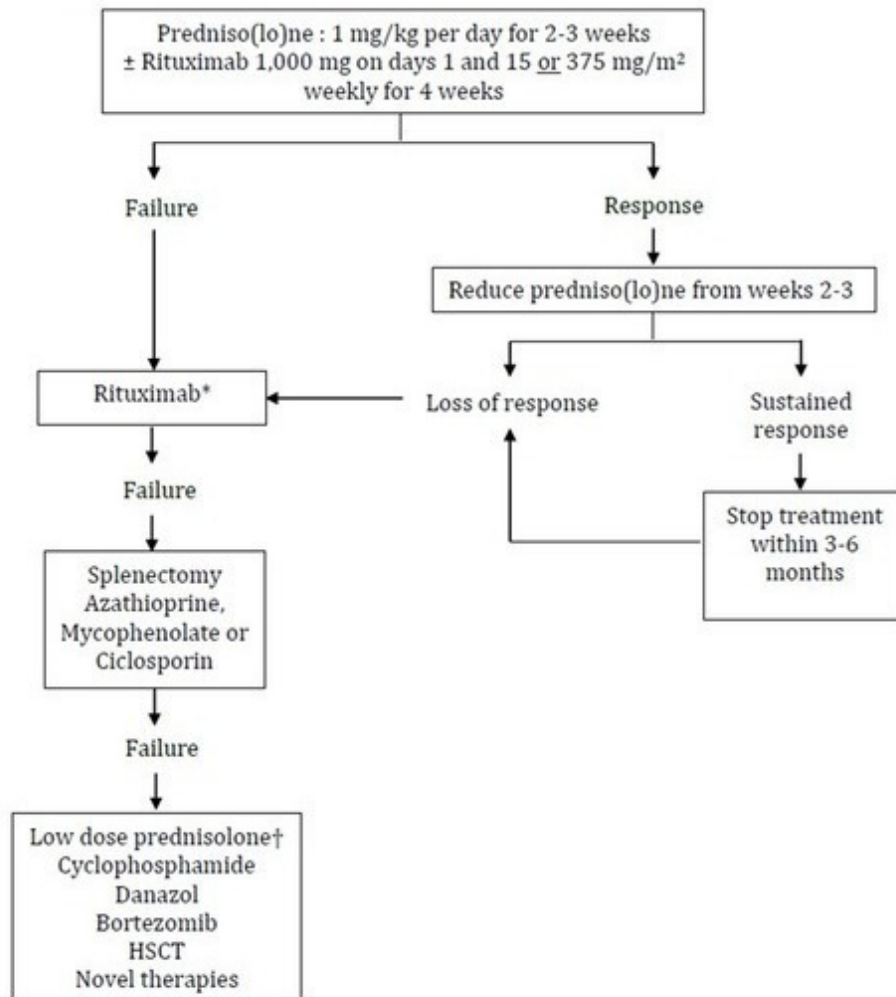


Fostamatinib, a Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor, is Active in the Treatment of wAIHA ; Initial Results of the Multicenter, Open-Label Extension Period of the SOAR Phase 2 Study

	Initial Treatment Phase	Extension Phase
Dose	Fostamatinib 150 mg BID	Fostamatinib 150 mg BID
Sample Size	N=23 (Stages 1 and 2)	N=9
Treatment Duration	12-24 Weeks 8 patients entered extension after week 12, 1 after week 24	Ongoing
Key Eligibility Criteria	<ul style="list-style-type: none"> Adults with primary or secondary wAIHA who failed >1 prior treatment Lab values: Hgb < 10 g/dL, IgG-positive direct antiglobulin test, Haptoglobin < 10 mg/dL, LDH > ULN 	<ul style="list-style-type: none"> Met the primary efficacy endpoint OR showed a beneficial trend during the 24-week treatment period Tolerated study drug
Patient Visits	<ul style="list-style-type: none"> Every 2-3 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> Every 6 weeks
Primary Efficacy Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Achieving Hb >10 g/dL, with an increase of ≥ 2 g/dL from baseline by week 24 without rescue therapy or RBC transfusion 	
Efficacy Results	<ul style="list-style-type: none"> 9 (43%) of 21 evaluable patients met the primary efficacy endpoint (+ 1 late responder at week 30) 	

Algorithm for the treatment of primary wAIHA in adults

wAIHA



Traitement des AHAI à anticorps « froids »

- Traitement **avant tout symptomatique** (transfusion Qs)
- Formes aiguës post-infectieuses => ttt de la cause si possible ± courte corticothérapie si sévérité ++ (non-evidence based)
- **Maladie chronique des Agglutinines Froides :**
 - Protection vis-à-vis du froid (Qs), **dépistage et tt précoce des épisodes infectieux**
 - Corticoïdes peu (10-15%) ou pas efficaces
 - **Splénectomie: inefficace donc inutile**
 - Chloraminophène (leucémogène), EDX per os (baisse IgM monoc. et titre agglu froides dans ¼ des cas)
 - Alkylants, IFN α , analogues des purines => peu ou pas efficaces, peu de données
 - IgIV ? (pas de données publiées)
 - **Rituximab ± chimiothérapie**

Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial

Sigbjørn Berentsen,¹ Ulla Randen,^{2,3} Markku Oksman,^{4,5} Henrik Birgens,⁶ Tor Henrik Anderson Tvedt,^{7,8} Jakob Dalgaard,⁹ Eivind Galteland,^{10,11} Einar Haukås,¹² Robert Brudevold,¹³ Jon Hjalmar Sorbø,¹⁴ Inger Anne Næss,¹⁵ Agnieszka Malecka,^{2,16} and Geir E. Tjønnfjord^{11,17}

Table 1. Baseline data

	Median	Range
Age, y	74	48-86
Hemoglobin level, g/dL	9.5	4.5-14.8
Reticulocyte count, $\times 10^9/L$	158	72-300
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	45	15-153
Lactate dehydrogenase, U/L	468	181-952
Haptoglobin, g/L	<0.1	<0.1-2.8
Total IgM concentration, g/L	4.1	1.0-27.2
Cold agglutinin titer, 4°C	2048	64-64000
Complement C4 level, g/L	<0.06	<0.06-0.24
Ratio between κ - and λ -positive B cells in bone marrow aspirate	7.1	0.2-92

N = 45 pts => ritux 375 mg/m² J1 + Benda 90 mg/m² J1J2 x 4 cycles tous les 28 jours. 14 patients traités préalablement par R ou R + fluda

Table 2. Response rates

Response level	n	%
CR	18	40
PR	14	31
NR	13	29
All patients	45	100

71%

Table 3. Laboratory response data

Response level	Increase in Hb level			Highest Hb level posttherapy		Decrease in total IgM concentration			CA titer after therapy/CA titer before therapy	
	Median, g/dL	Range, g/dL	P	Median, g/dL	Range, g/dL	Median, % of baseline	Range, % of baseline	P	Median ratio	P
CR	4.4	0.2-11.8	<.001	14.2	13.0-16.8	76	52-95	<.001	0.000	.01
PR	3.9	0.0-7.6	<.001	12.5	10.0-15.0	74	37-96	.02	0.250	NS
NR	0.0	-2.5 to 1.6	NS	10.5	7.4-14.9	55	-23 to 74	.01	1.000	NS
All patients	3.7	-2.5 to 11.8	<.001	13.2	7.4-16.8	67	-23 to 96	.001	0.125	.05

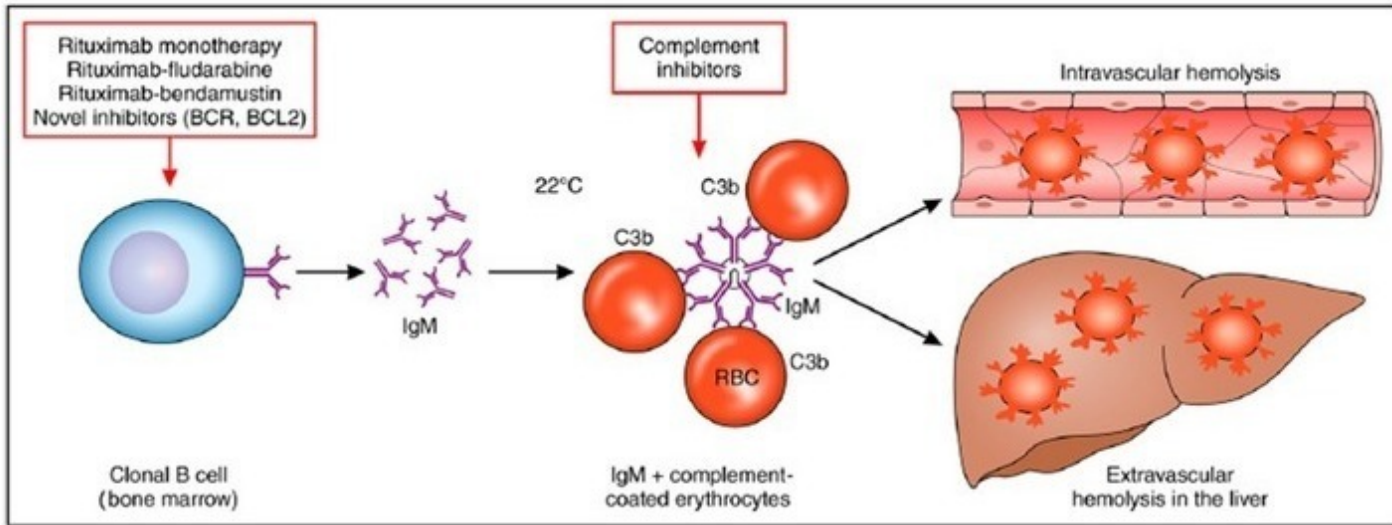
Table 4. Essential toxicity data

	n	%
Neutropenia grade 3-4	15	33
Neutropenia grade 4	9	20
Infection (with or without neutropenia)	5	11
Varicella-zoster virus reactivation	0	0
Dose reduction	13	29
All patients	45	100

53%

3 décès / 45 (6.6%), âge ≥ 80 ans

Cibles thérapeutiques dans la MAF



Etiology and treatment of primary cold agglutinin disease. Clonal B cells in the bone marrow produce IgM κ antibodies against the I antigen, which bind to erythrocytes (RBC) at low temperatures. This results in coating of erythrocytes with complement C3b and subsequent destruction by intravascular, but predominantly extravascular, hemolysis in the liver. Treatment strategies include (1) direct targeting of the B-cell clone by rituximab or rituximab-containing immunochemotherapy and possibly B-cell receptor (BCR) or BCL2 inhibitors, or (2) interference with complement coating or erythrocyte destruction.

Traitement de la MAF : cibler le complément

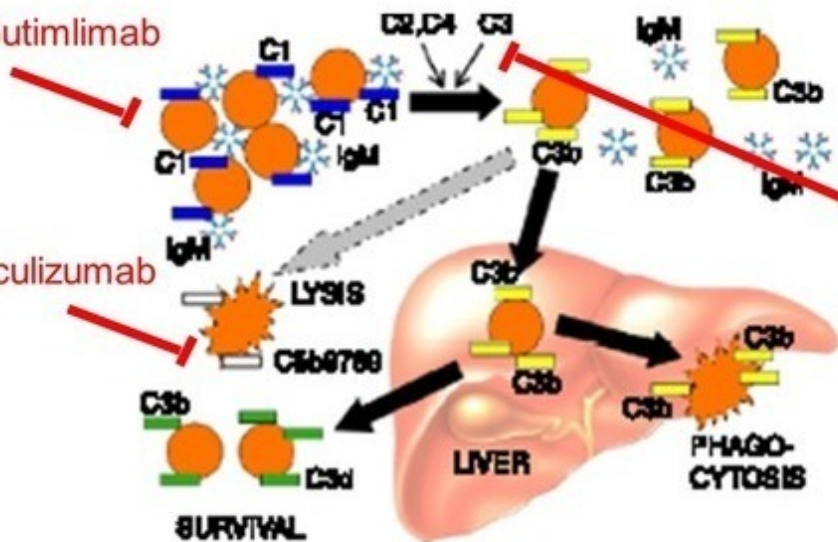
- * Eculizumab³ / anti C5 pour passer un cap dans l'hémolyse sévère intra vasculaire ?
- * Sutimlimab⁴ / anti C1s : molécule en phase III
- * Pegcetacoplan⁵ / inhibiteur de formation C3 convertase : étude de phase II

1. Molica S, Polliack A. Leuk Res. 2016 Nov;50:31-36
2. Carson KR et al. Blood. 2010 Jan 28;115(4):91
3. Roth A et al. Abstract ASH 2015
4. Jäger U et al. Blood 2018 Dec
5. Grossi F et al. ASH 2018

Anti C1s : Sutimlimab

Anti C5 : Eculizumab

Anti C3 convertase : Pegcetacoplan



Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial

Alexander Röth,¹ Martin Bommer,² Andreas Hüttmann,¹ Dörte Herich-Terhürne,¹ Nils Kuklik,^{3,4} Jan Rekowski,⁴ Veronika Lenz,⁵ Hubert Schrezenmeier,^{6,7} and Ulrich Dührsen¹

Table 1. Pretreatment characteristics of 13 patients with CAD and effect of eculizumab on frequency of RBC transfusion and levels of lactate dehydrogenase and hemoglobin

Patient identification number	Pretreatment characteristics			Treatment results							
	Age, y/sex	Disease duration, mo	No. of prior therapies	No. of RBC units expected*	No. of RBC units received†	Lactate dehydrogenase, U/L			Hemoglobin, g/dL		
						Week 0	Week 26	Week 34	Week 0	Week 26	Week 34
Lactate dehydrogenase decrease <250 U/L, chronic CAD											
1#	77/female	42	0	1.3	0	545	378	268	10.8	11.5	9.9
3	72/male	16	0	1.3	0	572	567	471	9.0	10.4	9.8
6	75/female	87	2	0	0	797	(800)§	(899)§	11.6	(11.5)§	(13.0)§
11	78/female	61	2	20.9	4	450	334	539	(8.5)¶	9.1	9.1
12	74/female	7	0	2.6	0	514	327	809	8.3	8.5	8.6
13	64/female	193	0	3.9	0	638	1127	919	10.8	10.1	(11.1)¶
Lactate dehydrogenase decrease ≥250 U/L, chronic CAD											
4#	73/female	5	3	3.9	0	625	243	231	8.8	8.9	9.6
7	80/female	221	5	5.2	0	685	353	305	8.3	9.4	9.6
9	74/male	42	3	2.1	0	534	(211)#	n.d.#	9.5	(8.1)#	n.d.#
10	69/female	15	0	0	0	566	(282)**	683	9.5	12.1	11.8
14	73/male	80	4	0	12	719	243	414	(8.8)++	8.8	10.5
15	76/female	10	0	0	0	453	194	486	9.2	11.2	9.5
Lactate dehydrogenase decrease ≥250 U/L, acute CAS											
5	73/female	1	1	5.2	0	2980	144	154	9.6	10.2	11.4

N = 10 pts

Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial

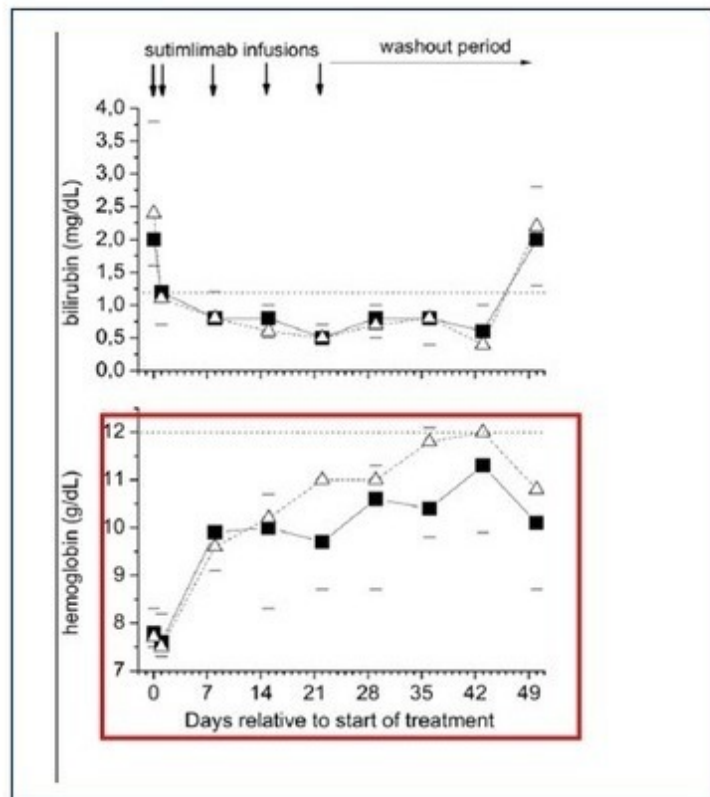
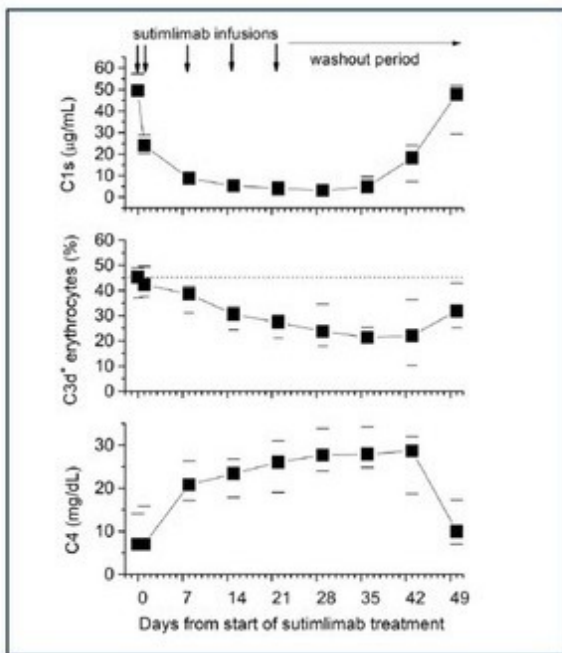
Ulrich Jäger, Shirley D'Sa, Christian Schörghofer, Johann Bartko, Ulla Derhaschnig, Christian Sillaber, Petra Jilma-Stohlawetz, Michael Fillitz, Thomas Schenk, Gary Patou, Sandip Panicker, Graham C. Parry, James C. Gilbert and Bernd Jilma

Table 2. Clinical laboratory parameters before treatment and maximal absolute changes during treatment

	Haemoglobin	Reticulocytes	Bilirubin	Haptoglobin	Lactate dehydrogenase	Complement C4	CA Titer
Normal range	12-16 g/dL	32-110 x10 ⁹ /L	0.1-1.2 mg/dL	30-200 mg/dL	<250 U/L	0-40 mg/mL	1-32 Titer
Patient							
C1001	8.3 / +3.8	131 / -100	1.6 / -1.4	<12 / +55.4	212 / -40	10.9 / +20.8	512 / -384
C1002	7.5 / +4.8	140 / -114	2.5 / -2.1	<12 / +30.5	375 / -185	14.5 / +23.1	*32 / +32
C1003	7.9 / +0.5	133 / -62	0.9 / -0.2	<12 / 0	537 / -96	*7.0 / 0	1024 / -512
C1004	6.8 / +4.0	101 / -65	1.7 / -1.4	<12 / +121	501 / -334	7.0 / +21.4	1024 / 0
C1006	7.7 / +4.5	171 / NA	3.8 / -3.0	<12 / 0	371 / -133	7.0 / +18.2	1024 / 0
C1008	8.2 / +5.0	115 / -68	4.8 / -4.3	<12 / +96	357 / -194	7.0 / +19.6	256 / +768
C1009	6.1 / +3.7	NA / NA	6.7 / -1.4 #	<12 / 0	342 / -57	7.0 / +9.3	1024 / 0
C1010	7.6 / +4.0	136 / -60	2.2 / -1.6	<12 / 0	506 / -190	20.4 / +21.6	1024 / 0
C1011	9.3 / +1.3	183 / -70	1.7 / -0.7	<12 / 5.5	309 / -34	14.1 / +20.4	512 / +512
C1013	10.4 / +0.9	125 / -96	1.0 / -0.7	<12 / 0	352 / -38	7.0 / +14.3	1024 / 0
Median / change	7.8 / 3.9	133 / -97	2.0 / -1.5	<12 / 3	364 / -174	7.0 / +19.6	1024 / 16

Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial

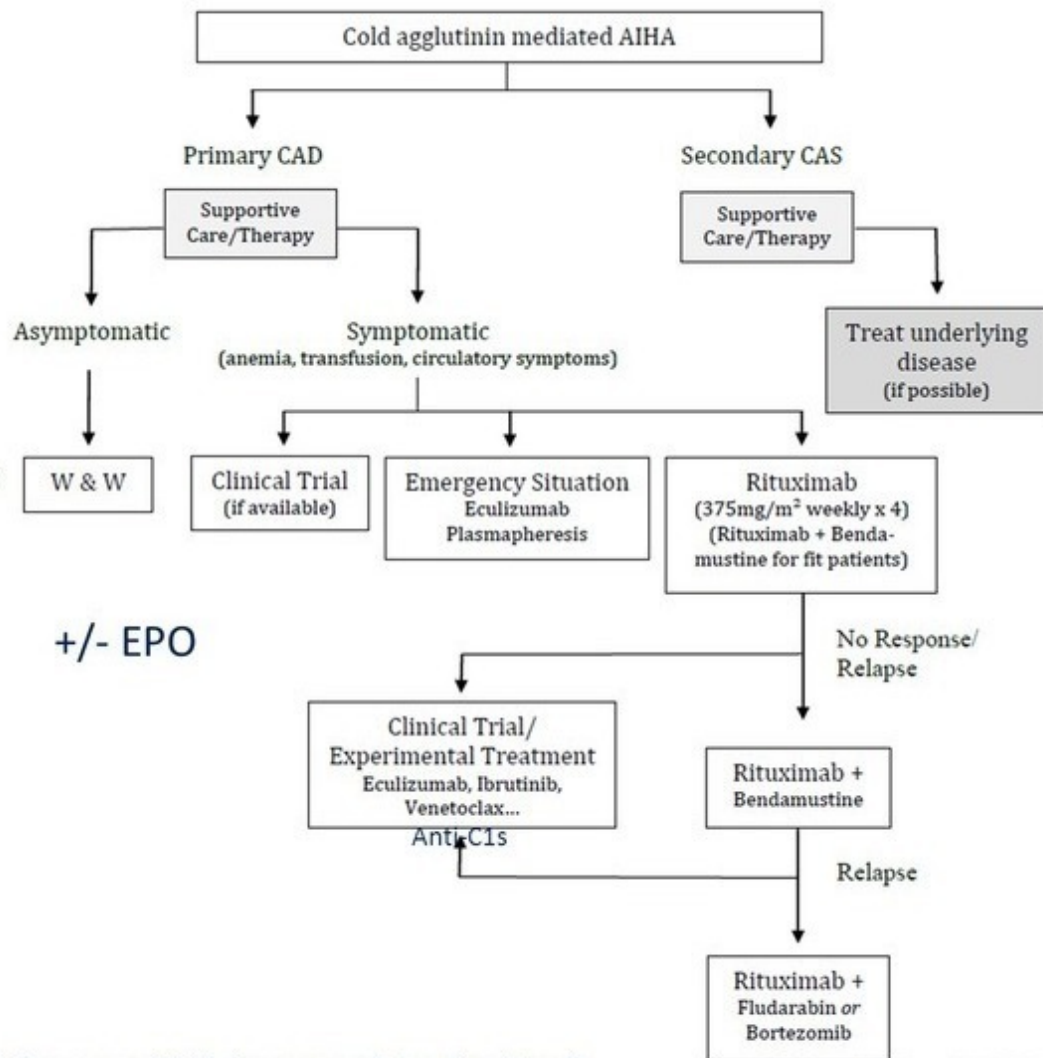
Ulrich Jäger, Shirley D'Sa, Christian Schörghofer, Johann Bartko, Ulla Derhaschnig, Christian Sillaber, Petra Jilma-Stohlawetz, Michael Fillitz, Thomas Schenk, Gary Patou, Sandip Panicker, Graham C. Parry, James C. Gilbert and Bernd Jilma



Phases III en cours.. (Cardinal et Cadenza)

Author's
copyright ©

Figure 2. Treatment algorithm for cold agglutinin mediated AIHA



+/- EPO

« Take home messages »



- AHAI = rare mais peut mettre en jeu le pronostic vital
- Devant une hémolyse aigue acquise => frottis sanguin + TDA en urgence
- **Importance de distinguer AHAI à ac. « chauds » vs « froids »**
- Ne pas négliger le tt symptomatique (transfusion) en cas d'anémie sévère et/ou terrain (âge, comorbidités)
- **Dialogue étroit entre EFS et clinicien ++**
- Dans les AHAI à ac. « chauds », le rituximab = tt de choix de 2^{ème} ligne
- Dans la MAF, traitement en fonction des symptômes et des comorbidités
- Place de nouveaux médicaments en cours de développement

Remerciements

- Pr Marc MICHEL, centre de référence des cytopénies auto-immunes.
- Services de Médecine interne MONDOR et FOCH.



- Pr Jean Emmanuel KAHN
- Dr Marie France GAUDEAU-TOUSSAINT



53^e Journées de Biologie Praticienne
6 décembre 2019