

Anémies Hémolytiques Auto-Immunes de l'Adulte

Pr Marc MICHEL, service de Médecine Interne,
centre de référence cytopénies auto-immunes de
l'adulte, CHU Henri Mondor, Créteil

www.pti-ahai.fr

www.marih.fr



Objectifs pédagogiques

- Connaitre la définition et la classification des AHAI
- Connaitre la démarche diagnostique devant une suspicion d'AHAI et les principaux diagnostic différentiels / pièges diagnostics
- Connaitre les modalités de prise en charge d'une AHAI à Ac. chauds et froids
- Connaitre les particularités de l'AHAI associée à la LLC



Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Anémie Hémolytique Auto-Immune

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Marc MICHEL du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du CHU Henri Mondor de Créteil (Pr B. Godeau) en collaboration avec le Centre de Référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE, Dr N. Aladjidi et Pr Y. Pérel) et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques)

- Février 2017 -



I. Diagnostic / Définition

- Anémie hémolytique médiée par la **présence d'auto-anticorps** anti-érythrocytaires, en l'absence d'autre cause manifeste d'hémolyse constitutionnelle ou acquise



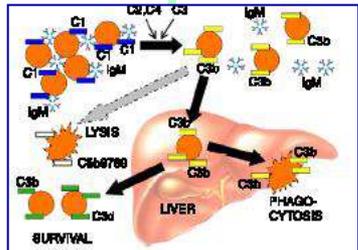
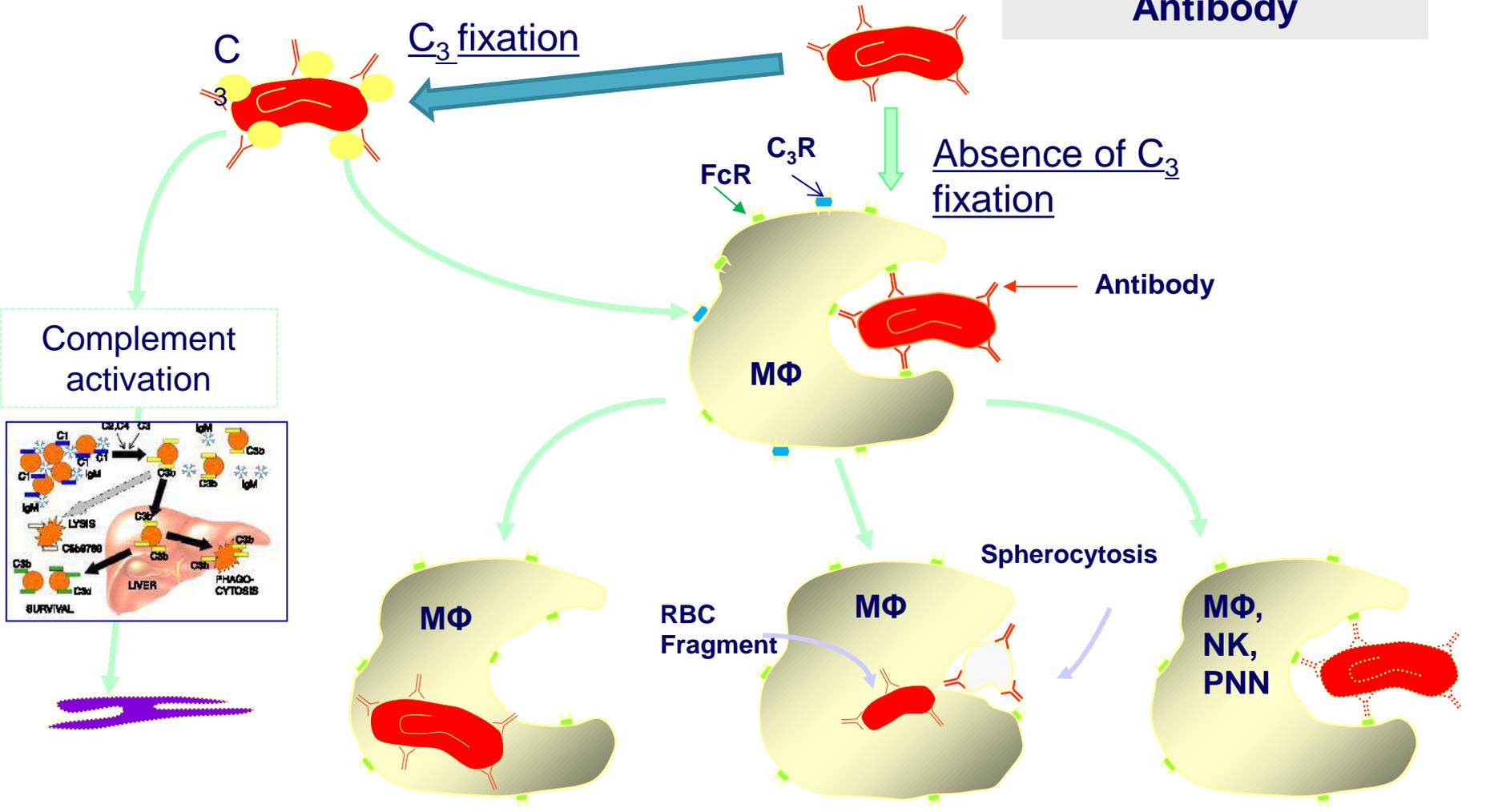
II. Epidémiologie

- Incidence annuelle ~ **1/80 000** (USA, Danemark), environ 8 à 10 fois + rare que le PTI
- Age = petite enfance à > 80 ans (Ac. « chauds »)
- Age médian = **58 ans chez l'adulte*** (série de 308)
- 73% des patients > 40 ans au diagnostic
- Sexe ratio: ~ **60% (F)** / 40% (H) chez l'adulte
- MAF rare ++ (8-25% des AHAI) > 55-60 ans, sex ratio = 1
- Hémoglobinurie paroxystique « à *frigore* » = exceptionnelle (enfant)



III. Physiopathologie (1)

Red blood cell/
Antibody



III. Physiopathologie (2)

- **Facteurs influençant le degré/la sévérité de l'hémolyse et la pathogénicité des Ac. :**
 - Isotype de l'auto Ac. (Ig1 et IgG3 surtout ++, IgG4 n'activent pas le Ct, IgG2 faiblement, variabilité de l'affinité de liaison aux Fc γ Rs)
 - Degré de glycosylation de l'auto Ac. (affecte le degré d'interaction avec les macrophages)
 - Concentration d'auto-Ac fixés à la surface des GR (?)
 - Expression CD47/SIRP α à la surface des GR (discordances entre modèles murins et résultats neg. chez l'H)
 - Etat d'activation du SRE
 - Degré d'activation de l'érythropoïèse



III. Physiopathologie (3)

- **Mécanismes concourant à la rupture de tolérance ?**

Modèles murins / génétiques chez l'homme:

- souris NZB (locus Lbw2)*
- souris KO IL-2R et IL-2**
- souris Tg_{antiRBCs Ig}
- Déplétion anormale des T CD25+ Foxp3 +
- risque accru AHAI chez l'H en cas d' **ALPS**, **Sd IPEX**
- Mimétisme moléculaire (ex. *Mycoplasma pneumoniae*)
- Déséquilibre balance Th1/**Th2**, rôle de l'IL-10 ++
- Rôle **des TH17*****, corrélation inverse taux sérique IL-17 et taux d'Hb, augmentation IL-17 par Ly.T in vitro en présence de GR autologues***, variabilité du profil d'expression en fonction de l'Ag. Rh testé
- Rôle protecteur TCD8+ regs (modèle souris NZB)** , données préliminaires chez l'homme

Fagiolo E. *Autoim Rev* 2004; 3:23-59

*Scatizzi JC et al. *J Immunol* 2012; 188:3307

**Calkins CE *Immunol Res* 2011, 51:134

***Hall AM et al. *Haematologica* 2012



New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia

Wilma Barcellini

U.O. Oncoematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

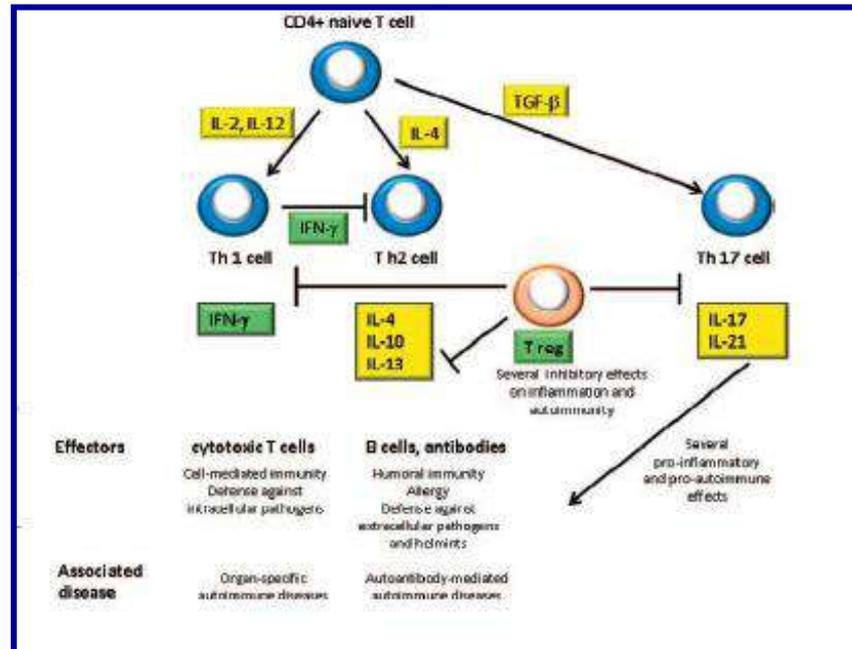


Fig. 1. T-lymphocyte subsets and cytokine interactions in AIHA. Cytokines that were found elevated are highlighted in yellow: IL-2 and IL-12, that induce the differentiation of CD4+ naive T cells into Th1 subset, and IL-4, that promotes Th2 switch. Elevated levels of TGF-β favor the differentiation of Th17 subset, which amplifies the pro-inflammatory and autoimmune response. On the contrary, decreased levels of both IFN-γ and Tregs were found (highlighted in green). The former resulted in decreased inhibition of Th2 response, i.e. an amplification of the autoantibody-mediated autoimmune disease, and the latter may cause a lack of down-regulation of inflammatory and autoimmune pathways.



IV. Examens à réaliser au diagnostic d'AHAI

➤ **3 objectifs:**

- 1) Confirmer le diagnostic**
- 2) Typer l'AHAI
- 3) Rechercher une maladie sous-jacente (« idiopathique » ou secondaire)?



Hémolyse « **aigüe** » : présentation clinique

	Hémolyse intra-tissulaire	Hémolyse intravasculaire
Mode de début	subaigu	brutal
Intensité du syndrome anémique	+ à ++	+++
Ictère	+	retardé
Splénomégalie	+	-
Douleurs lombaires	-	++
Fièvre +/- frissons	-	+
Urines « rouge porto »	-	++



Hémolyse: biologie

	Hémolyse intra-tissulaire	Hémolyse intravasculaire
Bilirubine libre	Élevée +	retardée
LDH	+ à ++	++
Haptoglobine	abaissée	effondrée
Hbinémie/urie*	-	+ à ++
Hémossidérinurie	-	+
Ins. rénale	-	+ à ++

* Peut être interprétée à tort comme une hématurie sur la B.U => ECBU



Biologie: Anémie **hémolytique** => le plus souvent
c'est le diagnostic d'une anémie **macrocytaire**
(VGM > 98-100 m3)

Taux de **réticulocytes**

Rétic > **120 G/L**

Anémie régénérative

Réticulocytes N^x

Anémie arégénérative

- Régénération après saignement
- **Hémolyse**
- Anémie chez patient sous Epo

- Carence (Folates + B12)
- Alcool (cirrhose)
- Hypothyroïdie

Myélogramme => Myélodysplasies



Autres causes de modifications des paramètres d'hémolyse et présentations biologiques inhabituelles, source potentielle de « pièges diagnostiques ».

Autres causes de modifications des paramètres d'hémolyse	
Autres causes de baisse de l'haptoglobine	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépato-cellulaire • Déficit congénital (~ 3% des sujets de race noire)
Bilirubine libre augmentée	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Gilbert (déficit en glucuronyl-transférase hépatique)
Elévation des LDH	<ul style="list-style-type: none"> • Lyse cellulaire (foie, muscle, poumon, tumeur...)
« Pièges diagnostiques »	
AH avec haptoglobine normale	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation sous-jacente (intérêt du rapport haptoglobine / orosomucoïde)
AH avec réticulocytes normaux (< 120 G/L) voire réticulocytopenie* (< 20 G/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Carence en folates secondaire à l'hémolyse chronique (macrocytose) • Hémolyse intra-médullaire par carence en vit. B12 (macrocytose, maladie de Biermer) • Carence martiale associée (microcytose) • AH au tout début (avant régénération) • *Anticorps anti-réticulocytes (~ 10% des AHAD) • * Primo-infection à Parvovirus B19
AH régénérative microcytaire	<ul style="list-style-type: none"> • Thalassémies • Dysérythropoïèse congénitale
AH régénérative normocytaire	<ul style="list-style-type: none"> • Drépanocytose



Hémolyse en « Urgence » / démarche diagnostique en pratique (étiologie)

- **Interrogatoire +++**

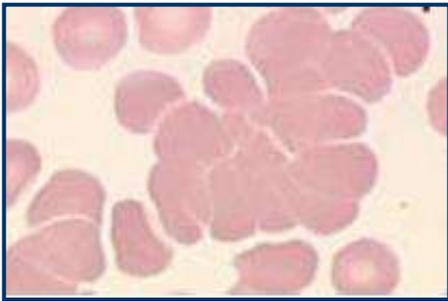
- Origine géographique / ethnique, voyages, médicaments, transfusion, atcds de lithiase biliaire, atcds familiaux d'anémie hémolytique (splénectomie...), Sd infectieux ?

2 EXAMENS CLES POUR LE DIAGNOSTIC EN URGENCE +++

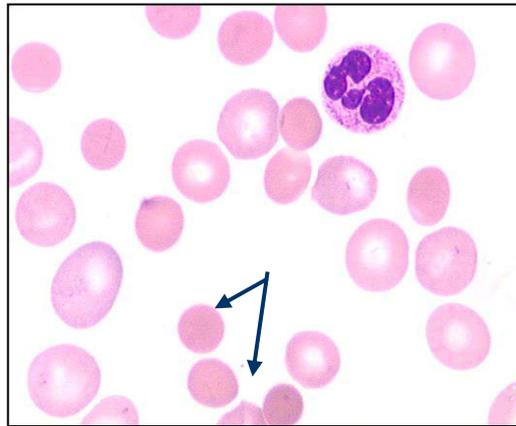
1. **Frottis sanguin**
2. **Test de Coombs direct (= test direct à l'antiglobuline)**



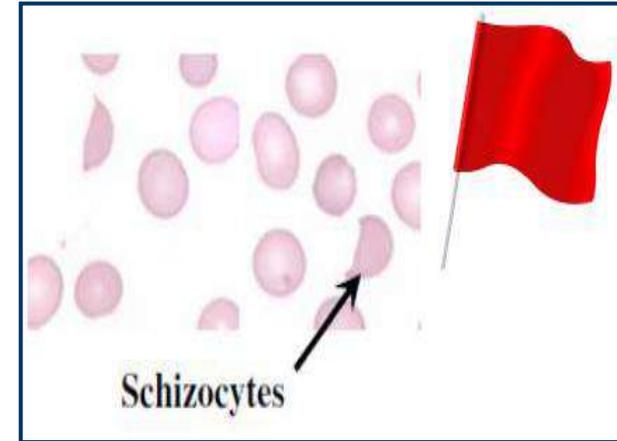
AHAI => Données du frottis sanguin



Agglutinats de GR



sphérocytes



Schizocytes

AHAI => frottis normal (poïkylocytose, **pas de macrocytose, agglutinats ++** possibles)
Présence de **sphérocytes (~ 40% des cas)**
=> Non spécifique de micro-sphérocytose
(fréquente dans l'AHAI ++)
Pas ou peu de schizocytes (dg différentiel)



Eléments du diagnostic différentiel

TABLE 1: Markers of hemolysis in different hemolytic diseases.

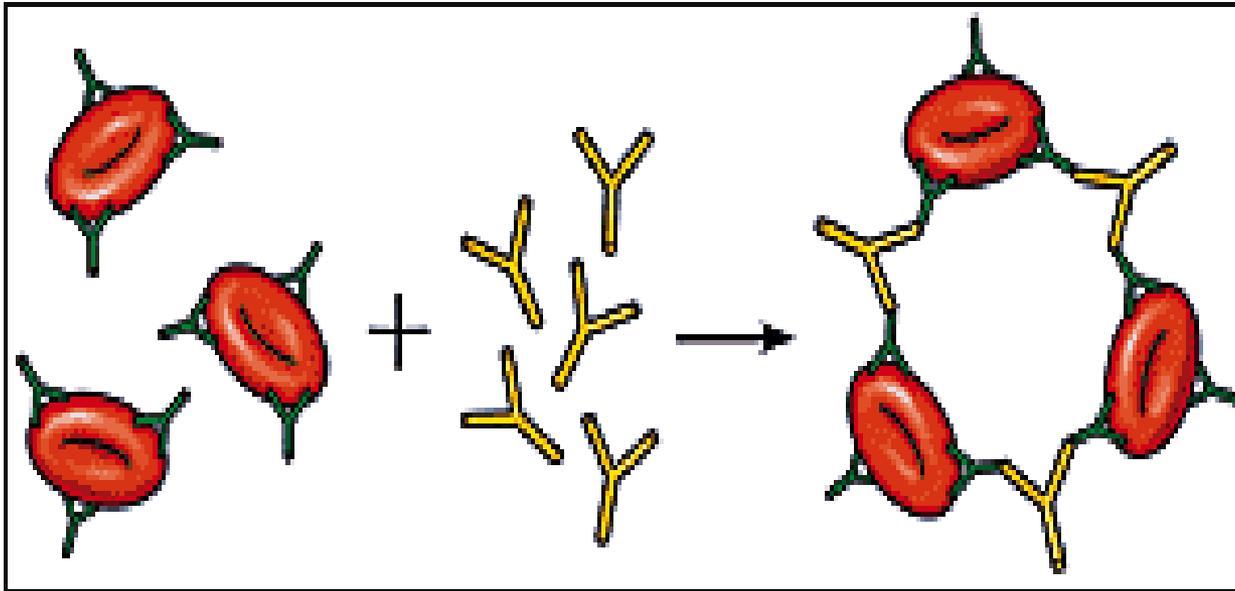
	AIHA	Membrane/enzyme defects	CDA	PNH	TMA	Intravascular devices
Hb	- to - - -	-/- -	--/- - -	--/- - -	--/- - -	-
Reticulocytes	- to +++	+ to +++	-/=	- to ++	+	+
Schistocytes	=	=	=	=	++	+
LDH	+ /+++	+	+	+++	++	++
Haptoglobin	- - - -	- - - -	--	- - - -	-	--
Bilirubin	+	++	+	+	+	+
Ferritin	= /+	++	+++	- to +	= /+	= /+
PLT	= /- -	= /-	=	= /-	- -	= /-
WBC	=	=	=	= /-	=	= /-
Hemosiderinuria	= /+	=	=	+ to +++	= /+	= /+

Values are expressed in a semiquantitative style to indicate the different intensity of alteration in the various hemolytic syndromes, as follows: +/+/+++ indicate an increase from mild to severe, -/- -/- - - indicate a reduction, and = indicates values within the normal range.

AIHA: autoimmune hemolytic anemia; CDA: congenital dyserythropoietic anemia; PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TMA: thrombotic microangiopathies; Hb: hemoglobin; LDH: lactate dehydrogenase; PLT: platelets; WBC: white blood cells.



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, anti C3 inclus dans un gel)



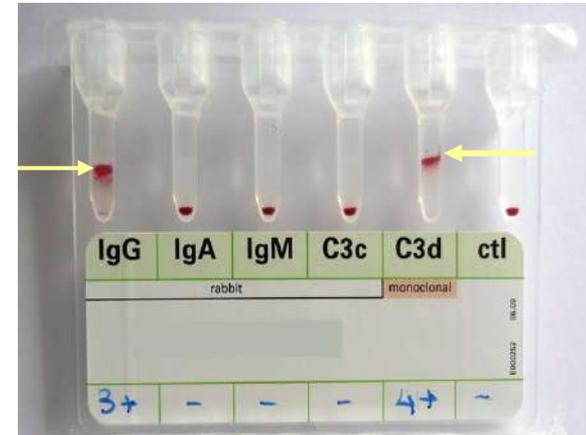
3. Agglutination = test ++ en IgG



TDA en gel filtration :

Avantages

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



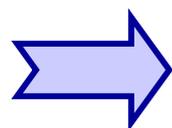
- Support : colonne de billes de verre **ou de gel** où sont coulés les antiglobulines
- Suspension d'hématies en haut de la colonne
- Centrifugation de la plaque pour amener les GR au contact du réactif
 - Si GR sensibilisés : **agglutinats piégés dans la colonne**
 - Si GR non sensibilisés : les GR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



TDA (Coombs direct)

- **Sensibilité pour le dg d'AHAI \approx 90-95%**
- Spécificité moyenne (0,1 à 0,01% pop. Gle)
- Semi-quantitatif (0 à ++++)
- **AHAI à Coombs négatif ?**
 1. Auto-anticorps en quantité trop faible (< 200-500/GR)
 2. Ac de faible affinité
 3. Ac de **type IgA** ou IgM

Circonstances: AHAI et **LLC**, AHAI et ALPS



Diagnostic d'élimination ++



Valeur prédictive + d'AHAI si TDA + ?

- Très bonne ++ si anémie hémolytique en dehors d'un contexte transfusionnel
- médiocre si pas d'anémie hémolytique

TDA chez donneurs de sang ?

Auteurs	Pays	Incidence
Weiner	UK	1/3 300
Habibi	France	1/13 000
Allen/Garatty	USA	1/1 400
Gorst	UK	1/14000
Bareford	UK	1/7 500



Examens à réaliser au diagnostic d'AHAI

- 3 objectifs:
 - 1) Confirmer le diagnostic
 - 2) Typier l'AHAI**
 - 3) Rechercher une maladie sous-jacente (« idiopathique » ou secondaire)?



2. Typen l'AHA

- Spécificité du test de **Coombs direct**
IgG ou IgG + C_{3d} => Auto-Ac. « chaud »
Ct isolé => agglu froide (IgM)
- Tester l'**optimum thermique** et l'amplitude T de l'auto ac. 4°C-37°C
- Coombs indirect (RAI)
- **Recherche d'agglutinines froides (>1/64)**: pas forcément pathogènes (AHA « mixtes »)



AHAI: Classification (1)

Selon les propriétés immuno-chimiques des Ac.

⇒ 2 types principaux d'AHAI (adulte)

- 1. AHAI à anticorps « chauds » (35 - 40°C):**
 - ~ **70%** des cas d'AHAI
 - IgG panspécifique (Rh.)
 - Hémolyse intra-tissulaire, siège **splénique**

- 2. AHAI à anticorps « froids »* (4°C):**
 - **16-32% du total**
 - **AutoAc.** de type IgM (Coombs + de type C₃ isolé),
spécificité anti-I
 - hém. Intra et/ou extra-vasculaire de siège **intra-hépatique**



AHAI: Classification (1bis)

Autres formes + rares d'AHAI

3. Formes **mixtes** (~7-10%) avec taux faibles d'agglu. Froides
4. *IgM à large amplitude thermique (0-37°C), active même à taux faible +++
5. « *Hémoglobinurie paroxystique a frigore* »
=> hémolysine biphasique d'isotype IgG dirigée contre Ag P (exceptionnelle chez l'adulte), Coombs + **type C_{3d}**
fait partie des AHAI à Ac. froids



Tableau 1

Classification et caractéristiques principales des AHAI

Type d'AHAI	Terrain / Clinique	Formes « secondaires »	Classe d'Ig. Agglu.Froides (AF)	Optimum thermique	Spécificité du TDA	Eluat	Spécificité de l'anticorps/cible(s) antigénique(s)
1. AHAI à auto-anticorps « chauds »	Adulte > enfant Hémolyse intra-tissulaire (rate), mode d'installation subaigue	~ 50 à 60% des cas ~ 30% chez l'enfant (cf. tableau 2)	IgG >> IgA, IgM AF absentes ou + à taux faible	37°C	IgG ± C3d	IgG	Mono ou pan-spécifique (protéine bande 3, glycophorine A, Rhésus)
2. MAF	Age > 50 ans Hémolyse intra-tissulaire (foie) ± intravasculaire, acrosyndrome au froid	- IgM kappa monoclonale dans 90% des cas	IgM >>> IgA ou IgG AF > 1/64	4°C	C3	négatif	I > i >> Pr
3. Autres AHAI à ac. « froids »	Enfant, adulte jeune. Hémolyse intra-vasculaire Prodromes infectieux	Infections (mycoplasme, EBV...)	IgM polyclonale AF ≥ 1/64	4°C	C3	négatif	I > i
4. Hémoglobinurie paroxystique « à frigore »	Exceptionnelle chez l'adulte Hémolyse aigue intra-vasculaire	Infections (mycoplasme, syphilis, virus)	IgG (hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner)	> 30°C	C3	négatif	P + c (hémolysine biphasique)
5. AHAI « mixtes »	Adulte	LMNH	IgG, IgM ± AF 1/64 à 1/500	Large amplitude thermique (4° - 37°C)	IgG ± C3	IgG	Pan-spécifique

Notes : TDA = test direct à l'antiglobuline ; MAF = maladie chronique des agglutinines froides, AF = agglutinines froides; Ac. = anticorps, LMNH = lymphome malin non hodgkinien



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.

60%



Typage l'AHAI: intérêt des autres tests ?

- Test d'**élution** avec un pannel d'Ag:

Inutile si Coombs + C3 seul

Peut être utile dans **3 circonstances**:

1) Coexistence d'allo-Ac. et d'autoAc. suspectée (pré-transfusion)

2) AHAI à Coombs – (< 200 Ac/GR, faible affinité, IgA)

3) AHAI induite par un médicament (éluat -)

- **L'identification et titrage des Ac. Sériques** (Coombs indirect): + dans ~ 50% des cas (spécificité à comparer à celle de l'éluat). Présence d'allo-anticorps ?



Examens à réaliser au diagnostic d'AHAI

- 3 objectifs:
 - 1) Confirmer le diagnostic
 - 2) typer l'AHAI
 - 3) **Rechercher une maladie sous-jacente (forme primaire ou secondaire)?**



AHAI: classification (2)

- Selon le caractère « **idiopathique** » (ou primitif) ou « **secondaire** » (= associée à une maladie sous-jacente)
- AHAI à ac. « chauds » I ou IIaires (~ **50-60% des cas**)
- AHAI à Ac. « froids »:
 - Maladie chroniques des agglu. Froides
 - AHAI post-infectieuses (*Myc. Pneumoniae*, EBV..)
 - Hémoglobinurie paroxystique à frigore (enfant)
- **AHAI induites par les médicaments** (~ 10% de l'ensemble)



**Principales maladies ou circonstances pouvant être associées à une AHAI à anticorps
« chauds » au diagnostic ou en cours d'évolution**

1. Hémopathies lymphoïdes et autres hémopathies *

Leucémie lymphoïde chronique

Autres lymphomes malins non Hodgkinien de type B (lymphome de la zone marginale)

Leucémie aigue lymphoblastique B

Leucémie chronique à LGL (*large granular lymphocytes*)

Lymphadénopathie angio-immunoblastique

Lymphome de Hodgkin

Myélodysplasies

Myélofibrose

2. Autres tumeurs :

Thymome

Maladie de Castleman

Histiocytose sinusale de Rosai Dorfman

Kyste dermoïde de l'ovaire*

Carcinomes*

3. Maladies auto-immunes ou inflammatoires

Lupus systémique

Syndrome primaire des anti-phospholipides

Polyarthrite rhumatoïde*, Syndrome de Gougerot-Sjögren* (primitif ou secondaire)

Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn

Maladie de Biermer^{#*}

Myasthénie^{#*}

Hépatite auto-immune[#],

Hépatite à cellules géantes du nourrisson **

Thyroïdites[#] (Hashimoto, Basedow)

Pneumopathie interstitielle lymphoïde[#]

Sarcoïdose*

Fasciite de Shulman*

4. Maladies infectieuses :

Mononucléose infectieuse (EBV)

Infection chronique par le VHC, VIH

CMV, Parvovirus B19

Tuberculose

Brucellose

Syphilis

5. Médicaments (cf. annexe 1)

6. Déficits immunitaires primitifs

Déficit immunitaire commun variable

ALPS** et syndrome « ALPS-like »

Syndrome IPEX**

Syndromes génétique : syndrome de Wiskott-Aldrich**, syndrome de Kabuki**

Déficits immunitaires combinés humoraux et cellulaires**

Syndromes avec auto-immunité et/ou lymphoprolifération et/ou déficit immunitaire dus à des mutations des gènes CTLA4, LRBA, ou Stat3**

7. Divers :

Grossesse[#]

Maladie associée aux IgG4[#]

Post-allogreffe de moelle, syndrome de Di George

Notes : * maladies concernant en grande majorité des adultes, ** affections révélées quasi-exclusivement dans l'enfance, # pour ces maladies, il s'agit plus de maladies auto-immunes ou de circonstances pouvant être associées à une AHAI que de causes d'AHAI et de formes secondaires proprement dites. ALPS = *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome* ; IPEX = *Immune dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome*

Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: new insights based on a single-center experience with 60 patients

Mathilde Roumier,¹ Valentine Loustau,^{1,2} Constance Guillaud,^{1,2} Laetitia Languille,¹ Matthieu Mahevas,^{1,2} Mehdi Khellaf,^{1,2} Nicolas Limal,¹ France Noizat-Pirenne,^{2,3} Bertrand Godeau,^{1,2} and Marc Michel^{1,2*}

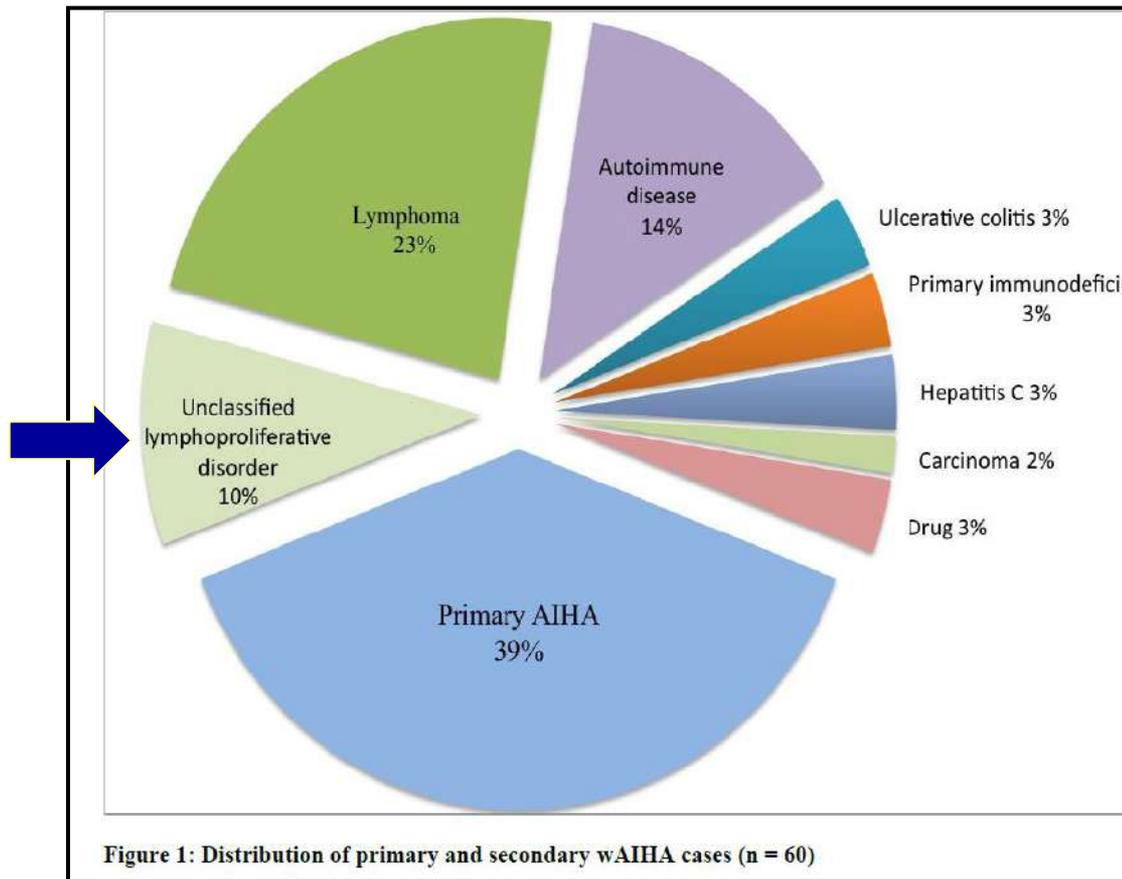


Table 3. Comparison of the main characteristics of patients with primary and secondary wAIHA

Characteristics	Primary wAIHA	Secondary wAIHA	<i>p</i>
Sex ratio (females/males)	9/14	21/16	0.3
Mean age at AIHA onset (years)	54.3 ± 22.4	53.2 ± 23.3	0.8
Clinical symptoms at onset			0.7
Anemia	83%	62%	
Jaundice/dark urine	35%	32%	
Chest pain / ACS	9%	5%	
Biological characteristics at onset			
Mean haemoglobin level at AIHA onset (g/dL)	7 ± 1.9	6 ± 1.4	0.03
Mean reticulocytes level at AIHA onset (x10 ⁹ /L)	315 ± 190	265 ± 163	0.2
Mean VGM level at AIHA onset (fl)	111 ± 14	106 ± 15	0.2
Low level of haptoglobin (%)	96%	91%	0.99
Increase in LDH level (%)	100%	89%	0.1
Increase in Bilirubin level (%)	87%	79%	0.5
DAT pattern			
IgG	52%	32%	0.2
IgG + C3d	48%	62%	0.3
C3d	0%	2.5%	
IgA	0%	2.5%	



AHAI et médicaments

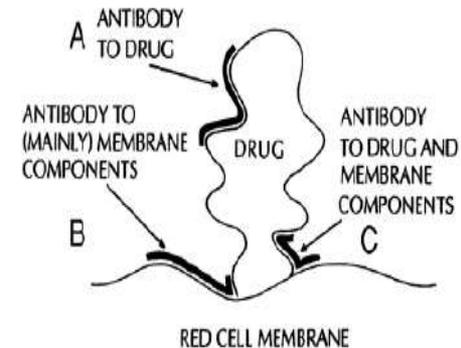


Tableau 1. Médicaments reconnus comme responsables d'AHIM (11)

Antimicrobial drugs		Antibacterial drugs	
Amoxicillin	Cefpirome	Chloramphenicol	
Amphotericin B	Ciprofloxacin	Erythromycin	
Ampicillan	Cloxacillin	Isoniazid	
Amoxicillin	Ethambutol	Latamoxef (Moxalactam)	
Cefamandole	Minocycline	Levofloxacin (Ofloxacin)	
Cefazolin	Nitrofurantoin	Nafcillin	
Cefixime	Nitrofurantoin	<i>p</i> -Aminosalicylic acid (PAS) (<i>para</i> -aminosalicylsauure)	
Cefotaxime	Rifabutin	Penicillin G	
Cefotetan	Rifampin (Rifampicin)	Piperacillin	
Cefoxitin	Sulfisoxazole	Pyrimethamine (Pirimetamine)	
Cefpirome	Trimthoprim sulfamethoxazole	Quinidine	
Ceftazidime	Vancomycin	Quinine	
Ceftriaxone		Stibophen	
Cefuroxime		Teicoplanin	
Cephalexin		Temafloxacin	
Cephalothin		Ticarcillin	
Antineoplastic drugs		Antihypertensive drugs	Antiarrhythmic drugs
Carboplatin		Buthiazide (Butizide)	
Cisplatin⁹ (Cisdiaminodichloroplatinum)		Methyldopa	
Ciadrbine (2-chloro- deoxyadenosine)		Hydralazine	
Diglycoaldehyde (INOX)			
Fluorouracil			
Fludarabine			
9-Hydroxy-methyl-ellipticinium (Elliptinium acetate)			
Imatinib mesylate			
Melphalan			Phenytoin (Fenitione)
6-Mercaptopurine			Procainamide
Methotrexate			
Oxaliplatin			
Teniposide			
Check point inhibitors*			



AHAI à anticorps « froids »

- a) Contexte aigu ++ avec Sd infectieux chez adolescent ou adulte jeune:
- ⇒ Sérologies *Myc. Pneumoniae* (anti-I) y compris en l'absence de SF respiratoires, EBV (anti-i) >> autres: CMV...
 - ⇒ De façon + exceptionnelle, HPF avec hémolysine biphasique
- b) Sujet > 50 ans, **acrocyanose** au froid (nécroses cutanées rares) , anémie modérée, Cbs + C_{3d}, Agglu froides > 1/64 => **MAF très probable.**



Acrocyanose, nécroses cutanées dans la MAF

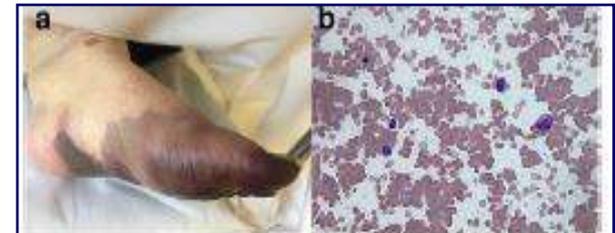
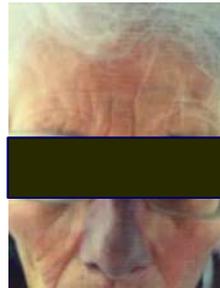


Fig. 1 a Image of the left foot demonstrating acrocyanosis to the midfoot with cutaneous necrosis of the toes. b Peripheral blood smear demonstrating leucoerythroblastosis with marked red cell agglutination and polychromasia

Published online: 03 January 2017

Ann Hematol



Maladie chr. des agglu froides

- Correspond le + svt à une **hémopathie lymphoïde B de bas grade** (lymphome lymphoplasmocytaire) avec **IgM kappa monoclonale** (80-90% des cas)
- N = 66 patients* avec MAF, résultats BOM
 - **Normale 11%**
 - Hyperplasie lymphoïde (13%)
 - Lymphome lymphoplasmocytaire (50%)
 - Lymphome zone marginale (8%)
 - Autres: LLC, LMN folliculaire... (12%)

} **76%**



Cadre nosologique de la MAF (forme « primitive »)

- IgM monoclonale *IGHV4-34* restreinte à activité agglutinine froide, le plus souvent **spécificité anti-I**
- Infiltrat médullaire (10%) 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

3. Rechercher une maladie
sous-jacente: jusqu'ou
faut-il aller en pratique ?



**Examens à visée étiologique à réaliser au diagnostic d'AAHAI
à auto-anticorps « chauds »**

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-électrophorèse 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



Tableau 4

Examens complémentaires à réaliser devant une AHAI à anticorps « froids » de l'adulte

Maladie recherchée	Examens recommandés à titre systématique	Examens non systématiques (à discuter en fonction du contexte)
Hémopathie lymphoïde	Electrophorèse des protéines sériques, Immunoélectrophorèse des protéines sériques, Scanner thoraco-abdomino-pelvien Immuno-phénotypage des lymphocytes B circulants (en l'absence de contexte infectieux évident)	Biopsie ostéo-médullaire (notamment si pic > 5 g/l et/ou syndrome tumoral) Biopsie ganglionnaire Dosage du complément* CH50, C3 et C4 (consommation non spécifique)
Infection		Sérologie mycoplasme Sérologies VIH, VHC, EBV, CMV, Parvovirus B19 ; PCR EBV, CMV

Note : * peut refléter une consommation non spécifique liée à l'hémolyse



Modalités de surveillance ?



- **Une AHAI « idiopathique » peut précéder de plusieurs années l'apparition d'un LMNH +++ (6 cas/15 H. Mondor délai de 24 à 66 mois après Dg AHAI)**
- **Importance surveillance clinique +++**
- **Phénotypage lymphocytaire +/- recherche de clonalité 1 fois/an ou uniquement si rechute ?**
- **Scanner TAP en cas de rechute de l'AHAI**
- **Etudes de cohorte prospectives....**



Traitement des AHAI



AHAI: Traitement symptomatique

- Apports 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 +)
- Classiquement CGR infusés à 37°C à l'aide d'un réchauffeur adéquat **si AHAI à Ac. froids**
- Intérêt des **ASE** pour passer un cap aigu à la phase initiale en cas d'AHA1 à ac. chauds ou périodiquement en cas de MAF ?



Transfusion et AHAI

- **Problème n°1 : 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 +++
 - La RAI
 - Les **auto-anticorps peuvent masquer les allo-anticorps**
 - Solution : Si le patient **n'a jamais été transfusé**, en l'**absence d'ATCD obstétricaux** : compatibilité ABO/RH/KEL. Si ATCD obstétricaux ou transfusionnels
 - » Utilisation de techniques d'absorption des auto-anticorps pour révéler les allo-anticorps
 - » De 4 à 8H !!



Transfusion et AHAI

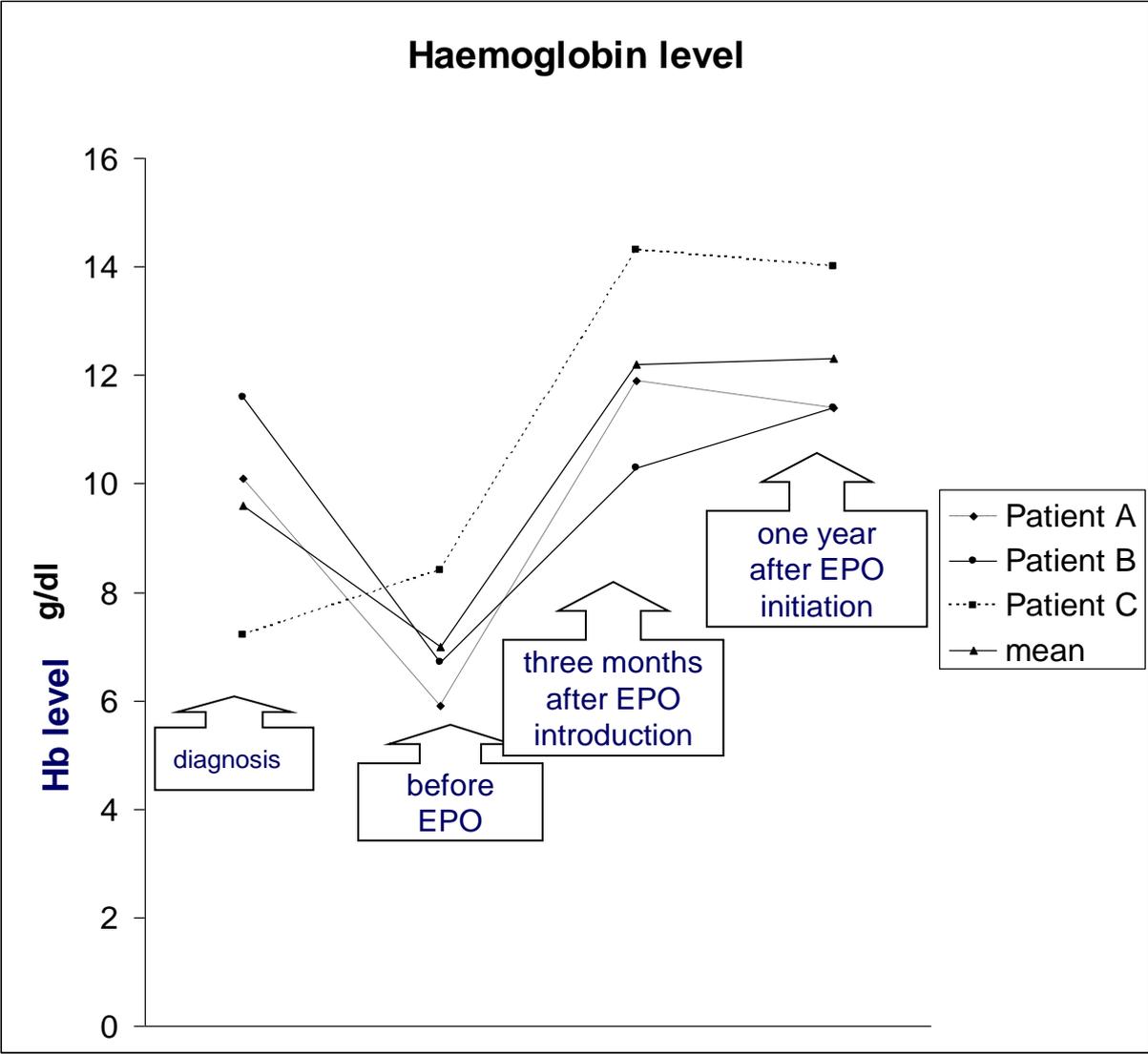
- **Rendement transfusionnel ?**
 - L'auto-anticorps se fixe sur les GR transfusés
 - Destruction des GR transfusés au même titre que les GR autologues
 - Mais **possibilité de passer un cap si anémie profonde**
 - Si l'auto-anticorps a une spécificité
 - Parfois : possibilité d'en tenir compte pour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

Ruivard M *et al.* J Clin Apheresis Oct 2006

**Li BJ Transfusion Sept 2015

** Fatizzo B. Am J Hematol August 2015





The Effect of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Therapy-Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia

Abdulgabar Salama^a Dirk Hartnack^b Hans-Walter Lindemann^c Hans-Joachim Lange^d
Mathias Rummel^e Andreas Loew^f

Transfus Med Hemother 2014;41:462–468
DOI: 10.1159/000366244

N = 12 patients (7 wAHA et 4 cAIHA)

Table 2. Effect of ESAs on hemolysis in patients with WAIHA and CAIHA

Patient no.	Treatment		Erythropoietin		Prior to / 1–2 weeks after treatment with ESAs*				
	previously	currently	preparation	dose (within)	Hb, g/dl	retis, %	LDH, U/l	Bili, mg/dl	last medication
1	P, D, C, A, M, R, Blt	P+	Aranesp [®]	20 × 20 µg (4w)	9.2/11.7	5.3/2.9	414/322	1.5/1.2	P (7.5 mg/day)
2	P, D, C, IVIg, Blt (n = 43)	C, P	Aranesp [®]	2 × 500 µg (1w)	5.0/12.7	6.4/1.3	718/192	2.41/0.39	C (50 mg/day)
3	P, C, Bend, Blt, IV IgG		EPO [®]	4 × 20,000 IU (2w)	11.3/12.9	18.7/27.3	248/306	0.8/0.8	-
4	P, D, C, Blt (n = 38) D	P, C P+	E-poietin [®] E-poietin [®]	5 × 40,000 IU (3w) 1 × 40,000 IU	<7.0/15.0 8.9/13.3	4.8/6.0 n.t.	779/204 613/283	8.8/0.86 n.t.	- P (10 mg/day)
5	P, A, C, D, M	P+	Silapo [®]	12 × 40,000 IU (2y)	7.9/10.5	3.3/1.3	392/233	1.1/0.32	P (5 mg/day)
6	P, A, R, Blt	C, Blt	Silapo [®]	3 × 40,000 IU (2w)	8.9/11.5	11.4/4.7	429/351	2.3/0.97	C (100 mg/day)
7	D, Blt, C, P	C, P, Blt	EPO [®]	2 × 20,000 U (1w)	8.6/12.4	10.8/4.5	611/353	1.24/0.37	C (50 mg/day), P (15 mg/day)
8	P, A, Blt	P, A	EPO [®]	3 × 20,000 IU (2w)	5.2/8.4	7.0/7.86	308/310	1.2/0.86	-
9		IVIgG, Blt IVIgG	Silapo [®] Silapo [®]	2 × 40,000 IU (1w) 2 × 40,000 IU (1w)	8.5/7.3 8.5/11.0	6.5/8.3 8.2/3.2	1,294/1,396 1,396/419	1.9/2.4 2.3/1.1	- -
10	Blt		E-poietin [®]	1 × 10,000 IU	8.6/9.2	n.t./3.4	n.t.	n.t.	-
11	P, A, C, Blt	Blt	EPO [®]	2 × 20,000 U (1w)	9.0/10.6	3.5/5.0	717/359	2.29/2.9	-
12			Silapo [®]	2 × 20,000 U (1w)	8.7/9.9	4.5/5.9	388/795	1.62/2.89	-

Bili = Total bilirubin; retis = reticulocytes; HP = haptoglobin; CR = creatinine; w = week; P = prednisolone; D = Dexamethasone; C = cyclophosphamide; A = azathioprine; M = mycophenolate mofetil; R = rituximab; Blt = red blood transfusion; Bend = bendamustine; y = year.

*Haptoglobin was undetectable in all cases prior to treatment with EPO, and increased to normal value only in two cases following treatment with EPO (patients nos. 4, 5) + low dose (= 10 mg/day).

Creatinine was increased only in patient no 1 (1.4 mg/dl) prior to treatment with EPO, and has been normalized (1.0 mg/dl) thereafter.



CAT AHAI à Ac. froids

- Traitement **avant tout symptomatique** (transfusion Qs)
- Formes aiguës post-infectieuses => tt de la cause si possible ± **courte corticothérapie** si sévérité ++ (non-evidence based)
- **MAF:**
 - Protection vis-à-vis du froid (Qs), **dépistage et tt précoce des épisodes infectieux**
 - Corticoïdes peu (10-15%) ou pas efficaces 
 - **Splénectomie: notoirement inefficace donc inutile**
 - Chloraminophène (leucémogène), EDX per os (baisse IgM monoc. et titre agglu froides dans 1/4 des cas)
 - Alkylants, IFN α , analogues des purines => peu ou pas efficaces, peu de données
 - IgIV ? (pas de données publiées)
 - **Rituximab ± fludarabine**



High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease

Sigbjørn Berntson,¹ Ulla Randen,² Anne Marits Vågan,³ Henrik Hjorth-Hansen,^{4,5} Anders Vik,⁶ Jakob Dalgaard,⁷ Eva-Maria Jacobsen,^{8,9} Aud S. Thoresen,¹⁰ Klaus Beiske,² and Geir E. Tjønnfjord⁸

BLOOD, 28 OCTOBER 2010 • VOLUME 116, NUMBER 17

Ritux 375 mg/m² J1, J29, J57, J85
+
Fluda 40 mg/m² J1-5, 29-34, 57-61 85-89

N = 29 pts

Table 1. Baseline laboratory data

	Median	Range
Hemoglobin level, g/dL	8.7	5.4-15.6
Reticulocyte count, ×10 ⁹ /L	164	84-271
Bilirubin, μmol/L	37	14-89
Lactate dehydrogenase, U/L	383	256-803
Haptoglobin, g/L	< 0.1	< 0.1-3.0
IgM level, g/L	3.60	0.94-19.2
Cold agglutinin titer, 4°C	1032	64-64 000
Complement C4 level, g/L	< 0.06	< 0.06-0.18
Cellular κ/λ ratio in bone marrow aspirate	8.0	3.5-800

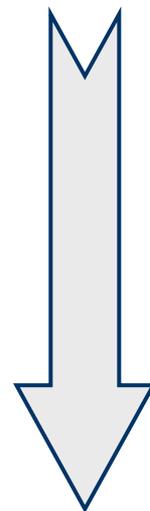


Table 2. Response data

Response level	Frequency		Increase in hemoglobin level			Decrease in IgM concentration		
	n	%	Median, g/dL	Range, g/dL	P	Median, % of baseline level	Range, % of baseline level	P
CR	6	21	4.0	0.0-5.4	< .001	81	63-91	< .001
PR	16	55	3.1	2.0-6.9	< .001	76	50-85	< .001
NR	7	24	-0.2	-1.2-1.6	n.s.	27	4-55	.01
Total	29	100	2.5	-1.2-6.9	< .001	71	4-91	< .001

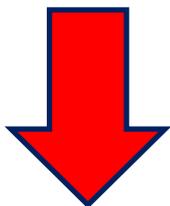
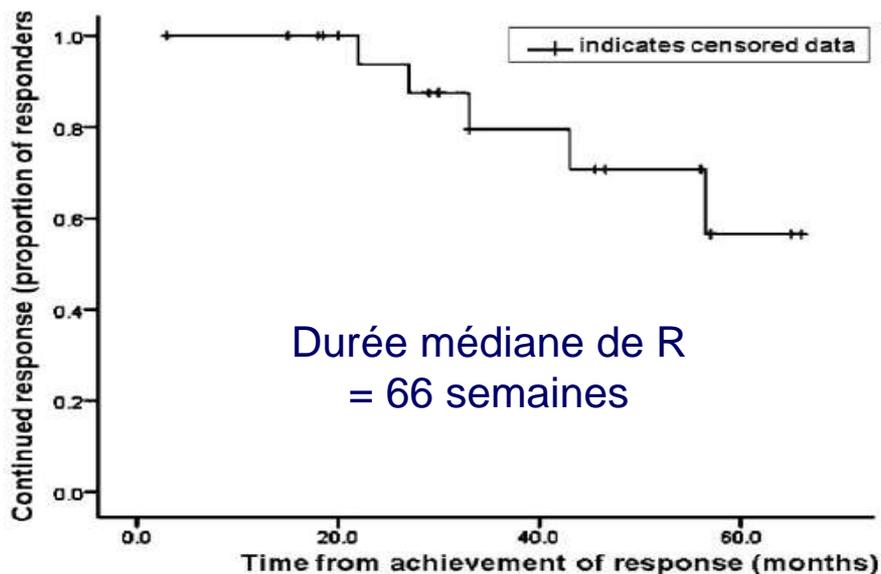
76% de R globale délai médian de réponse = 4 mois



High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease

Sigbjørn Borntoft,¹ Ulla Randen,² Anne Marit Vilgøy,³ Henrik Hjorth-Hansen,^{4,5} Anders Vik,⁶ Jakob Dalgaard,⁷ Eiv-Maria Jacobsen,^{8,9} Aud S. Thorsen,¹⁰ Klaus Beiske,² and Gair E. Tjønnfjord^{4,8}

BLOOD, 28 OCTOBER 2010 • VOLUME 116, NUMBER 17



Limite = toxicité ++

Incidence infections grade 1-3 = **57%**

1 décès par pneumopathie à M9

3 infections HSV

4 épisodes (14%) de neutropénie de grade 4, grade 3-4 dans **41%**



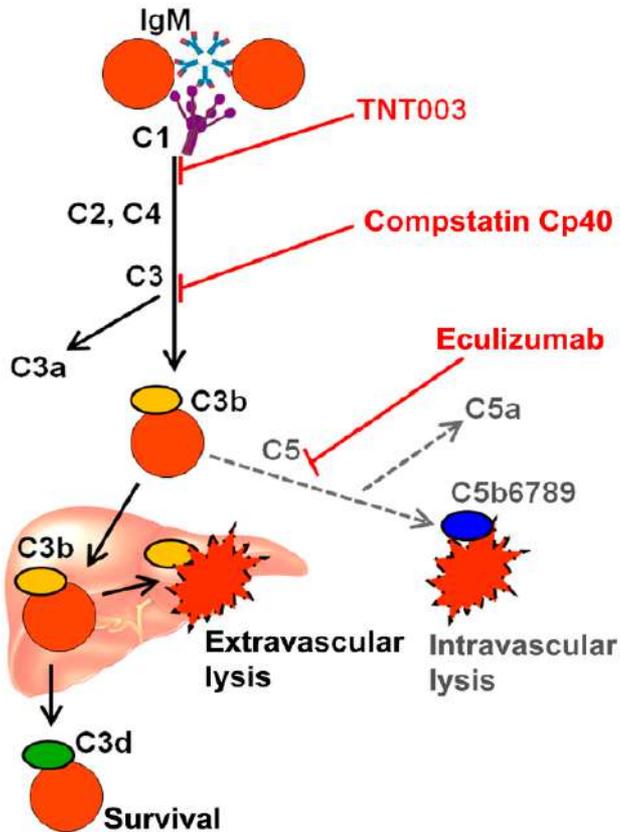
MAF avec anémie symptomatique sévère/ réfractaire : alternatives au Ritux seul ou R.Fludarabine ?

- R-Bendamustine ¹
- Ibrutinib²
- Bortezomib (Velcade®)³ ?

1. Quinquenel A et al..Am J Hematol. 2015 Mar;90(3):204-7.
2. Molica S, Polliack A. Leuk Res. 2016 Nov;50:31-36
3. Carson KR et al. Blood. 2010 Jan 28;115(4):91



Perspectives thérapeutiques (à visée d'épargne transfusionnelle) dans la MAF / AHAI à IgM => Inhibition du Ct



Complement-mediated destruction of erythrocytes in CAD and possible targets for complement-directed therapy. C, complement protein; IgM, immunoglobulin M.

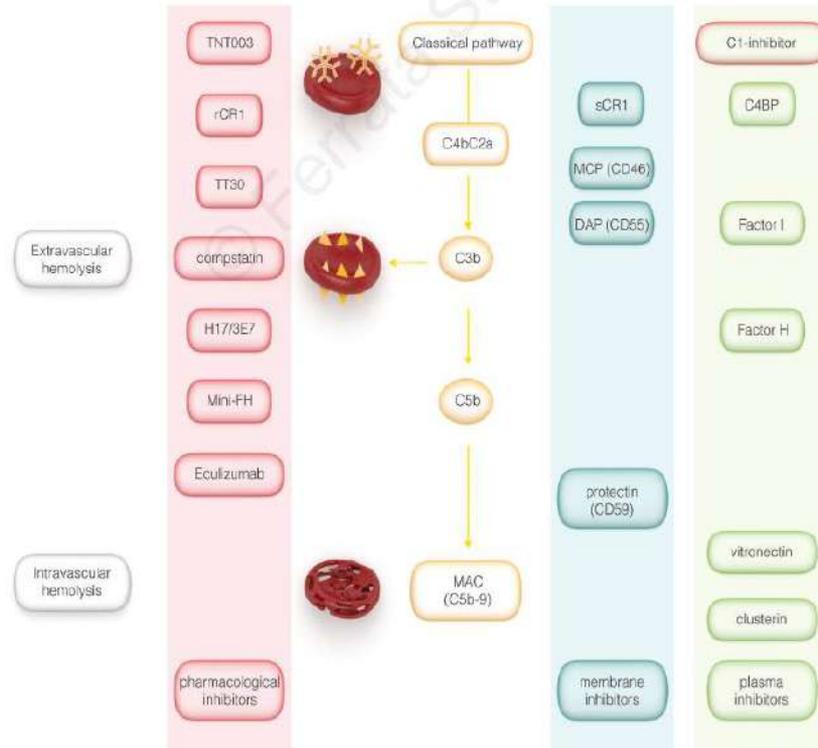


Figure 2. Regulation of the complement system by endogenous and pharmacological inhibitors. Plasmatic (green), membrane-bound (purple) and pharmaceutical (red) complement inhibitors. IgM is shown as pentamers on the red blood cells. C3b deposition is depicted as triangles on the red blood cell. Hemolysis by the MAC is depicted as red pores on the red blood cell membrane and a disintegrated membrane (so called red blood cell "ghost"). C4BP: C4b binding protein; MCP: membrane co-factor protein; DAF: decay accelerating factor; (s)CR1: soluble complement receptor 1; for other details see text.



AHAI à anticorps « chauds »

Corticoïdes

- **1-2 mg/kg/j: > 80% de réponses à 3 semaines**
- Intérêt des bolus initiaux, DXM (?)
- Durée « empirique » = 4 à 12 mois après RC ou 3 mois post RC (15,9 mois en moyenne sur 70 patients à H Mondor)
- Problème = corticorésistance (15-20%) et surtout **cortico-dépendance +++** (seuil:10-15 mg/j) chez 40-50% des patients => Seul **20-30% de RC prolongée**
Nécessité d'un autre traitement dans 1/3 des cas.
- Pas de différence AHAI « idiopathiques » vs Ilaïres



AHAI « chaudes »: quelle 2ème ligne ?

Que faire chez les patients cortico-résistants ou cortico-dépendants ($\geq 10-15$ mg/j) ?

- IgIV ?
- **Splénectomie**
- **rituximab: Mabthera®**
- Danazol
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Intensification + autogreffe



Ig IV

(Flores et al. *Am J Hematol* 1993; 44:237)

- Analyse de **73 cas** (dont 37 cas = étude pilote + 36 cas de la littérature)
- 34/73 = AHA1 « idiopathiques »
- N = 28 patients sans tt préalable
- Dose Ig IV 2 à 5 g/kg
- **Taux global de réponse = 40%** dont une majorité de RP (gain Hb \geq 2g/dl)
- Pas de facteur prédictif de réponse sauf: Hb < 7 g/dl, hépatomégalie (?)
- Effet **non dose-dépendant**

En pratique => peu ou pas d'intérêt si ce n'est à la phase initiale en case de **forme grave** cortico- résistante ou Ac à large amplitude thermique dépendante des transf.



Splénectomie

- **Indications:** corticorésistance, corticodépendance à dose > 15 mg/j, patients en rechute...
- Résultats littérature: ~ **50%-75% RC** (séries \leq 34 cas)
 - Efficacité AHAI « idiopathiques » >> AHAI laires
- AHAI associée à un LMNH: efficacité moindre, risque infectieux accru +. Risque global OPSI: **0.28-1.9%**
- Etude H. Mondor: n = **14/72** splénectomies (19%) - 5 RC + 3 RP = **(57%)**, 4 échecs. **1 décès** de choc septique

En pratique: Intérêt si AHAI cortico-résistante ou dépendante à haut niveau dans les formes laires essentiellement

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



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

Randomisée ouverte,
 AHA! nouvellement Dg
 RTX 375 mg/m² x 4
 prdn. 1,5 mg/kg/j x 2
 semaines puis décroissance
 rapide

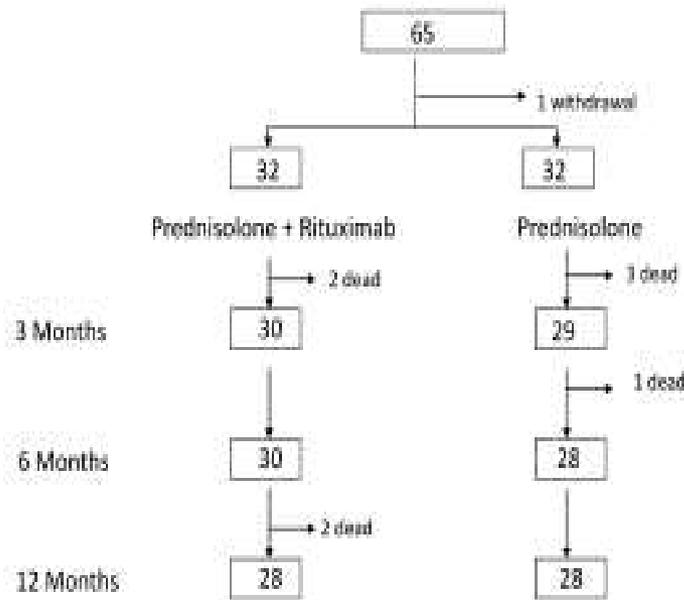


Fig 1. Flow chart illustrating the number of patients available for response assessment 3, 6 and 12 months after initiation of treatment with either rituximab and prednisolone combined or prednisolone alone.

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

	Prednisolone	Prednisolone and Rituximab	P-value
Number	32	32	
Age (years)	67 (35–90)	65 (41–89)	0.62
Median (range)			
Sex ratio (men/women)	17/15	20/12	0.61
Lymphoproliferative disease	2	4	0.35
Autoimmune disease	1	0	1.0
Haemoglobin (g/l)	74 (48–128)	80 (48–112)	0.18
Median (range)			
Reticulocytes (x10 ⁹ /l)	197 (2–715)	205 (45–746)	0.58
Median (range)			
Platelets (x10 ⁹ /l)	317 (20†–750)	327 (127–540)	0.96
Bilirubin (µmol/l)	35 (8–114)	51 (4–207)	0.44
Median (range)			
LDH (U/l)	511 (25–918)	431 (88–1566)	0.85
Median (range)			
ALAT (U/l)*	30 (6–300)	26 (8–88)	0.54
Median (range)			
Creatinine (µmol/l)	79 (47–122)	85 (45–142)	0.21
Median (range)			

*Alanine aminotransferase.

†This patient had Evans syndrome.



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

The primary objective of the study was to analyse differences in treatment responses between the two groups. Responses were evaluated at 3, 6 and 12 months after treatment was initiated. Complete response (CR) was defined as normalization in haemoglobin concentration without any ongoing immunosuppressive treatment and without any biochemical signs of haemolytic activity. Partial response (PR) was defined as being similar to CR but requiring continued low-dose prednisolone (<10 mg/day), or appearing as compensated haemolytic anaemia entailing a stable, acceptable haemoglobin level without any need of treatment except < 10 mg/day prednisone. Neither CR nor PR was attained by

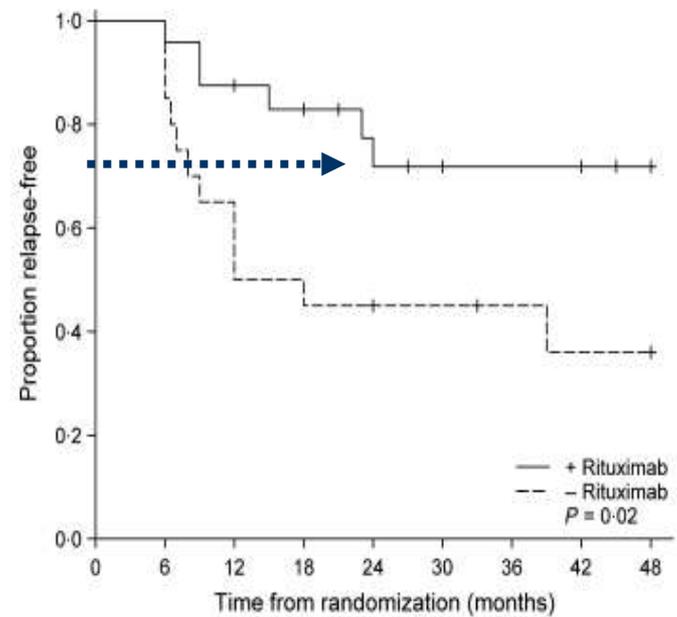
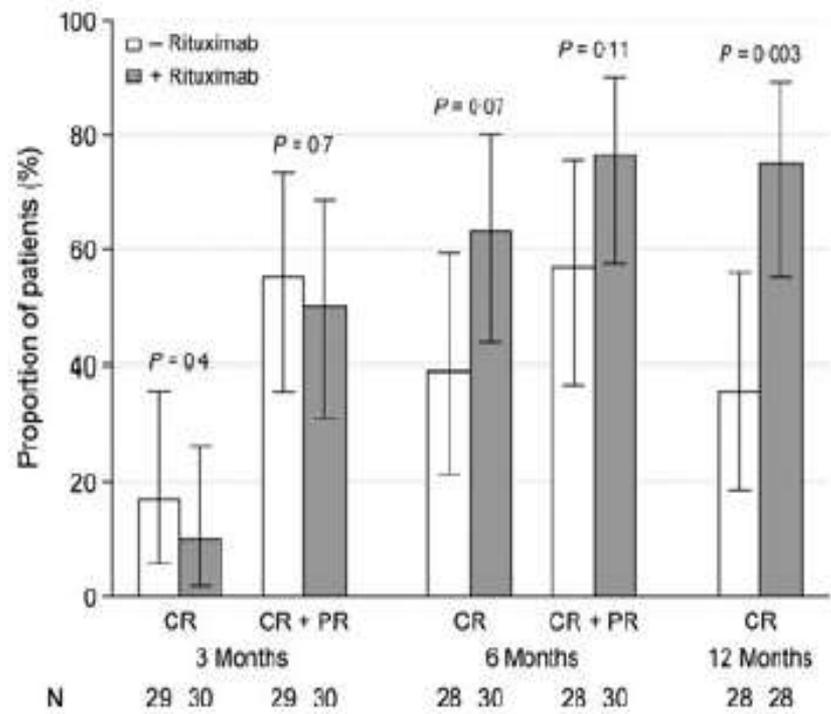


Fig 3. Relapse-free survival in patients with newly diagnosed warm-antibody reactive autoimmune haemolytic anaemia randomized to receive rituximab and prednisolone combined or prednisolone alone as first-line therapy.

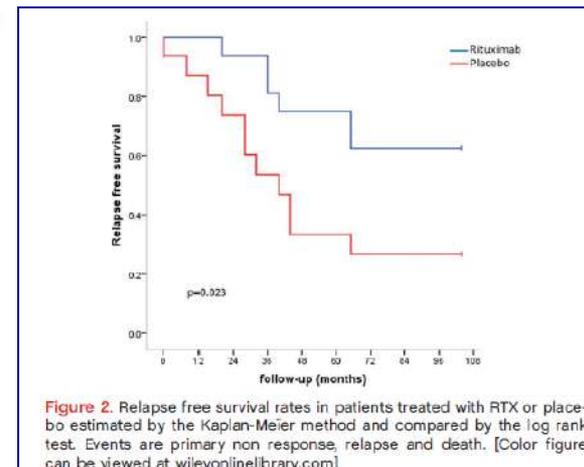
Table III. Warm-antibody reactive autoimmune haemolytic anaemia patients randomized to either prednisolone and rituximab in combination or prednisolone as monotherapy: number of serious adverse events (SAEs) with a non-fatal or a fatal outcome.

	Prednisolone + Rituximab (n)	Prednisolone (n)
Non-fatal SAEs	8 (5 patients)	4 (4 patients)
Pneumonia	3	2
Fever	2	
Urinary tract infection	2	1
<i>Chlostridium difficile</i> enteritis	1	
Pulmonary embolism		1
SAE with fatal outcome	4 (4 patients)	3 (3 patients)
Pneumonia	1	
Ischaemic stroke	2	1
Heart failure	1	1
Homicide victim		1



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



This Phase 3 multicentre randomized double-blind and placebo-controlled trial aimed to compare the efficacy and safety of rituximab (RTX) to placebo for treating newly diagnosed warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA) in adults receiving prednisone. Adults with a confirmed diagnosis of wAIHA who previously received corticosteroids for less than 6 weeks could be included. At inclusion, all patients received prednisone at a daily dose of 1 mg/kg for 2 weeks, and then tapered according to a pre-defined recommended reduction scheme. Besides prednisone, eligible patients received 2 infusions of RTX or placebo at a fixed dose of 1,000 mg 2-week apart. The primary endpoint was overall response rate (complete response [CR] + partial response [PR]) in an intent-to-treat (ITT) analysis at 1 year. A total of 32 patients (17 females [53%], mean age at inclusion 71 ± 16 years) were enrolled and randomized. In all, 27 patients were followed for at least 1 year and their data were evaluable for response. With an ITT analysis, the overall response rate at 1 year was 75% [95%CI: 47.6-92.7] with 11 CR and 1 PR with RTX versus 31% [11.0-58.7] (5 CR) with placebo ($P = 0.032$). At 2 years, 10/16 patients with RTX versus 3/16 with placebo still showed CR ($P = 0.011$). Overall, eight severe infections occurred during follow-up, six with placebo and two with RTX ($P = 0.39$). At 2 years, six patients with placebo had died, but none with RTX ($P = 0.017$). Compared to placebo, RTX combined with prednisone may be effective and safe for treating newly-diagnosed wAIHA in adults.

Am. J. Hematol. 00:000-000, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

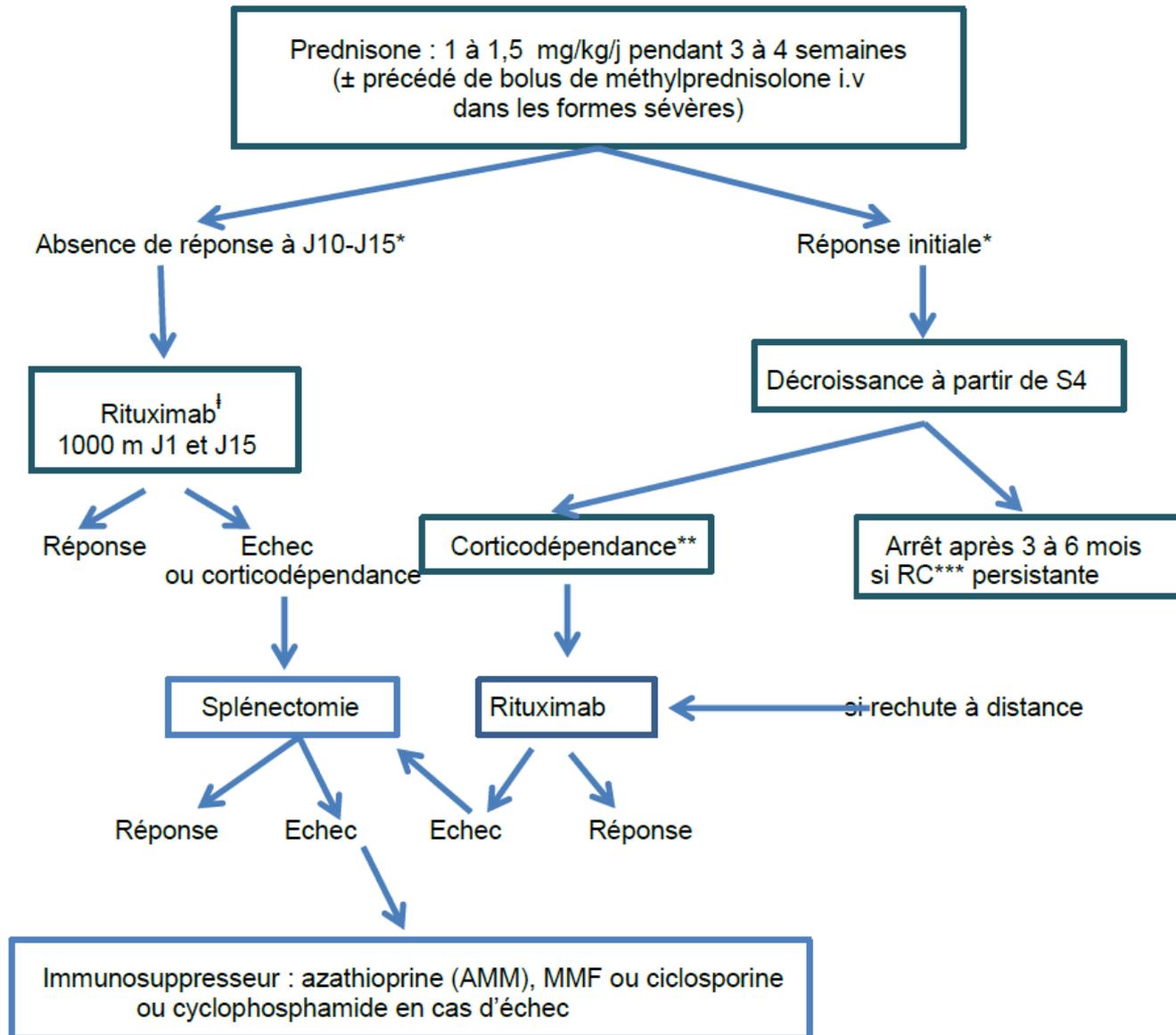


Rituximab et AHA1c: en résumé

- 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 « lymphome »
- Hors AMM, PTT => RTU ?
- Prophylaxie PCP par Bactrim pendant au moins 6 mois ++ 



Figure 1 : Traitement d'une AHAI à anticorps « chauds » primitive de l'adulte[#]



« 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)
- Dans les AHAI à ac. « chauds », le rituximab = tt de choix de 2^{ème} ligne en l'absence de réponse franche à la corticothérapie
- Dans la MAF, ne traiter que les patients franchement anémiques



Back-up slides

AHAI et LLC



Table 1. Case series of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia.

Author, Date	Population	Number of patients, time interval	Outcome	Clinical/biological correlates
Hamblin 1986 ²	195 patients from a single institution	19 of 195 (9.7%), 1972-1985 15 AIHA 4 ITP	Not reported	Not reported
Kyasa 2000 ²⁴	132 patients from a single primary care system	12 of 132 (9.1%), 1989-2001 6 AIHA 5 ITP 1 PRCA	OS not different to CLL patients without autoimmune complications	Not reported
Mauro 2000 ²⁵	1,203 patients from a single institution	52 of 1,203 (4.3%), 1986-1996	OS not different in DAT positive anemic CLL and DAT negative non-anemic CLL patients	High WCC, advanced age, male gender, active CLL
Barcellini 2006 ²⁷	3,150 patients from the GIEMA group, 17 institutions	194 of 3,150 (6.2%), unspecified time interval 129 AIHA 65 ITP	Not reported	AIHA associated with advanced stage active CLL, old age
Duek 2006 ²⁵	National CLL registry of 964 patients	63 of 964 (6.55%), 1971-2006 55 DAT pos at diagnosis 9 ITP or Evans	Not reported	High B2M, high CD38
Visco 2008 ²⁸	1,278 patients from 3 institutions	64 of 1,278 (5%) ITP, 1996-2004 47 AIHA 28 DAT pos only	OS worse in CLL patients with ITP than those who never develop ITP. OS of patients with thrombocytopenia at diagnosis significantly worse than non-thrombocytopenic CLL, regardless of etiology	High WCC, unmutated <i>IgVH</i> gene, high Zap70
Zent 2008, 2009 ^{23a}	1,750 patients from a single institution	75 of 1,750 (4.5%), 1995-2004 41 AIHA 35 ITP 9 PRCA 3 AIG	OS not different to CLL patients who never develop cytopenia. OS since cytopenia was superior in patients with immune cytopenia compared to cytopenia due to bone marrow failure	Male gender, unmutated <i>IgVH</i> gene, high Zap70, poor risk cytogenetics
Moreno 2010 ¹⁵	961 patients from a single institution	70 of 960 (7%), 1980-2008 49 AIHA 20 ITP 1 Evans	OS not different to CLL patients who never develop AID. OS of immune cytopenia at presentation superior to OS of stage C at presentation	High WCC, high LDT, high B2M, high CD38

AIHA: autoimmune hemolytic anemia; ITP: immune thrombocytopenia; PRCA: pure red cell aplasia; DAT: direct anti-globulin test; OS: overall survival; WCC: white cell count; LDT: lymphocyte doubling time; B2M: beta 2 microglobulin; *IgVH*: immunoglobulin heavy chain variable region.

Prévalence AHAI / LCC ~ 2 à 4%

Hodgson *et al* Haematologica 2011; 96:752-61

AHAI et LLC

Table 2. Significance of a positive direct antiglobulin test (DAT) pretreatment and the development of autoimmune hemolytic anemia (AHA) during treatment in the LRF CLL4 Trial.

DAT Positivity before Treatment

- Incidence: 14%
- Associated with stage C disease, high β_2 -microglobulin
- Predicted AHA or not in 83% (positive predictive value 28% and negative predictive value 93%)
- Lower complete response rate
- Poorer progression-free and overall survival
- Patients treated with fludarabine alone most likely to stay DAT positive or change from negative to positive after treatment

Development of AHA during Treatment

- Incidence: 10%
- Associated with stage C disease, high β_2 -microglobulin, older age and DAT positivity
- 3-fold higher risk for patients treated with fludarabine or chlorambucil compared to fludarabine with cyclophosphamide (FC)
- Lower overall response and complete response rates
- 4 deaths (2% of all patients) (all fludarabine treated)
- Poorer progression-free and overall survival



Facteurs associés à la survenue d'une cytopénie AI au cours de la LLC?

Table 2. Prognostic factors correlated with autoimmune cytopenia in CLL.

Clinical prognostic factors	References
Advanced stage	(5, 13, 17, 24)
Older age	(12, 17, 22)
Male	(12, 13)
High white cell count	(12, 15, 18)
Short lymphocyte doubling time	(15, 17)
Biological prognostic factors	
Beta 2 microglobulin	(15, 22, 25)
High CD38	(15, 25)
High ZAP 70	(13, 18)
Unmutated <i>IGVH</i> genes	(13, 18, 68)
Poor risk cytogenetics	(13)



Traitement AHAI en fonction du statut LLC

Statut	1ere ligne	2ème ligne
AHAI <i>de novo</i> LLC stade A (<u>non active</u>)	corticoides	Ritux ou RCD
AHAI cortico-resistante ou dépendante, LLC <u>non active</u>	Rituximab, (cyclosporine) (Splénectomie)	RCD (80-90% de réponse)** RFC
AHAI <i>de novo</i> Avec LLC <u>active</u>	Corticoides + chlorambucil	RCD* ou R-CVP
AHAI réfractaire LLC stade avancée	R-Bendamustine Ibrutinib	

*Rossignol *et al.* Leukemia 2011; 25:473-78

**Michallet AS *et al* Leukemia Lymphoma 2011



Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: A multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS)



Anne Quinquenel,^{1,2} Christophe Willekens,³ Jehan Dupuis,⁴ Bruno Royer,⁵ Loic Ysebaert,⁶ S. De Guibert,⁷ Anne-Sophie Michallet,⁸ Pierre Feugier,⁹ Romain Guieze,¹⁰ Vincent Levy,¹¹ and Alain Delmer^{1,2*}

We report our experience on bendamustine and rituximab (BR) combination in 26 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) complicated by autoimmune hemolytic anemia (AIHA). At the time of BR initiation, 88% of the patients had already been treated for AIHA and CLL was progressive regardless of AIHA in all patients but one. Overall response rates were 81% for AIHA and 77% for CLL. Median time to next treatment was 28.3 months and 26.2 months for AIHA and CLL, respectively. BR therapy may represent a good and safe therapeutic option in this setting where adequate control of CLL seems important for long-term AIHA response.

Am. J. Hematol. 90:204–207, 2015. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.



ORIGINAL ARTICLE

Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia

KA Rogers¹, AS Ruppert¹, A Bingman², LA Andritsos¹, FT Awan¹, KA Blum¹, JM Flynn¹, SM Jaglowski¹, G Lozanski³, KJ Maddocks¹, JC Byrd¹, JA Woyach^{1,4} and JA Jones^{1,4}

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is frequently complicated by secondary autoimmune cytopenias (AICs). Ibrutinib is an irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase approved for the treatment of relapsed CLL and CLL with del(17p). The effect of ibrutinib treatment on the incidence of AIC is currently unknown. We reviewed medical records of 301 patients treated with ibrutinib, as participants in therapeutic clinical trials at The Ohio State University Comprehensive Cancer Center between July 2010 and July 2014. Subjects were reviewed with respect to past history of AIC, and treatment-emergent AIC cases were identified. Before starting ibrutinib treatment, 26% of patients had experienced AIC. Information was available for a total of 468 patient-years of ibrutinib exposure, during which there were six cases of treatment-emergent AIC. This corresponds to an estimated incidence rate of 13 episodes for every 1000 patient-years of ibrutinib treatment. We further identified 22 patients receiving therapy for AIC at the time ibrutinib was started. Of these 22 patients, 19 were able to discontinue AIC therapy. We found that ibrutinib treatment is associated with a low rate of treatment-emergent AIC. Patients with an existing AIC have been successfully treated with ibrutinib and subsequently discontinued AIC therapy.

Leukemia (2016) **30**, 346–350; doi:10.1038/leu.2015.273

