



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES MERIEUX**

Année 2017 N° 226

**Anémie hémolytique auto-immune à anticorps
chauds chez l'adulte :
une série monocentrique de 146 patients consécutifs**

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard -Lyon 1

Et soutenue publiquement le 8 Septembre 2017

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Marie-Elodie Langlois

Né(e) le 13/11/1987 à Rome

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES MERIEUX**

Année 2017 N°226

**Anémie hémolytique auto-immune à anticorps
chauds chez l'adulte :
une série monocentrique de 146 patients consécutifs**

Thèse

Marie-Elodie Langlois

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT : Madame le Professeur Isabelle DURIEU
MEMBRES : Monsieur le Professeur Pascal SEVE
Monsieur le Professeur Arnaud HOT
Monsieur le Professeur Hervé GHESQUIERES
DIRECTEUR : Monsieur le Professeur Jean-Christophe LEGA

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2016-2017

- . Président de l'Université Frédéric FLEURY
- . Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales Pierre COCHAT
- . Directeur Général des Services Dominique MARCHAND

SECTEUR SANTE

- UFR DE MEDECINE LYON EST Doyen : Gilles RODE
- UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE
LYON SUD - CHARLES MERIEUX Doyen : Carole BURILLON
- INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES (ISPB) Directeur : Christine VINCIGUERRA
- UFR D'ODONTOLOGIE Doyen : Denis BOURGEOIS
- INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE
READAPTATION (ISTR) Directeur : Xavier Perrot
- DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

- UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES Directeur : Fabien DE MARCHI
- UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) Directeur : Yannick VANPOULLE
- POLYTECH LYON Directeur : Emmanuel PERRIN
- I.U.T. LYON 1 Directeur : Christophe VITON
- INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES
ET ASSURANCES (ISFA) Directeur : Nicolas LEBOISNE
- OBSERVATOIRE DE LYON Directeur : Isabelle DANIEL
- ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT
ET DE L'EDUCATION (ESPE) Directeur Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES
MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne: Gériatrie et biologie vieillesse
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
DUBREUIL Christian	O.R.L.
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
LANTELME Pierre	Cardiologie

LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
MAGAUD Jean-Pierre	Hémato ;transfusion
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
RUFFION Alain	Urologie
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépto gastroentérologie
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ALLAOUCHICHE	Anesthésie-Réanimation Urgence
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCO Patricia	Physiologie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
KASSAI KOUPAI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. santé
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie

SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES NON TITULAIRE

FILBET Marilène	Thérapeutique
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

DUBOIS Jean-Pierre
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE – NON TITULAIRE

DUPRAZ Christian

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MEWTON Nathan	Cardiologie
NOSBAUM Audrey	Immunologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactério-viro
SUBTIL Fabien	Biostats
SUJOBERT Pierre	Hématologie
VALOUR Florent	Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CARRET Jean-Paul	Anatomie - Chirurgie orthopédique
DALERY Jean	Psychiatrie Adultes
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

LLORCA Guy
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul
SAMARUT Jacques

Thérapeutique
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie
Biochimie et Biologie moléculaire

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Isabelle Durieu,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également pour le semestre que j'ai passé dans votre service, votre enseignement clinique et votre bienveillance resteront un exemple pour moi. C'est avec un très grand plaisir que je rejoins votre service en novembre.

Monsieur le Professeur Pascal Sève,

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse, et d'apporter votre expertise sur ce sujet. Soyez assuré de ma reconnaissance, de ma gratitude et de mon respect.

Monsieur le Professeur Arnaud Hot,

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'ai effectué mon premier semestre de médecine interne à O, et je te remercie pour tout ce que tu m'as appris en clinique, et en réflexion médicale.

Monsieur le Professeur Hervé Ghesquières,

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse, d'apporter votre expertise d'hématologue à la critique de mon travail. Votre présence est aussi le témoignage de l'importance de la collaboration entre les services d'hématologie et de médecine interne. Je vous adresse mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe Lega,

Merci du temps que tu m'as accordé pour diriger cette thèse, de m'avoir guidée et encouragée dans les différentes étapes de ce travail. J'admire ta capacité à rester disponible en toutes circonstances et je suis très heureuse de travailler prochainement avec toi à Lyon Sud.

A ma famille,

Mes parents pour votre amour, vos valeurs et votre bienveillance qui m'ont aidé à grandir et devenir ce que je suis. Maman, pour ton soutien sans failles, et ton courage que j'admire. Papa, qui était fier que je sois le premier médecin de la famille, et sera toujours présent à nos côtés. Sans vous je n'y serai jamais arrivée.

Pierre-Albert, et Aloïse, pour ces années passées ensemble, merci de m'avoir toujours encouragée et supportée. Pierre-Albert toujours prêt à descendre sur Lyon pour chaque occasion, même si pour le ski il manque encore quelques sessions ! Alo, j'admire ta détermination et ta vision de ton travail. Et merci pour toutes ces corrections de mémoire/thèse/article de dernière minute.

Grand-maman, merci pour votre gentillesse et bienveillance. C'est toujours un bonheur de passer quelques jours à Ecoust, des grandes tables de Noël aux petits apéros sur la terrasse.

Barbara et Hervé, le destin a fait qu'on soit dans le même pâté de maison, toujours prêt à dépanner la coloc, depuis le premier jour de notre installation, merci pour tout !

A mes amis rencontrés pendant ces années de médecine,

La team de l'externat, ensemble on aura passé des heures à la bibliothèque de Pitié, en pause ou en fou rire, mais surtout on en aura passé des vacances ensemble, des sessions ski ou plage, en France ou au bout du monde. Votre présence a fait de ces années de très belles années :

La coloc de l'amour, qui aurait cru qu'on allait tenir aussi longtemps ? Vous êtes comme une seconde famille, l'internat a probablement été plus facile grâce à vous et tous nos débriefings dans la cuisine. On a partagé de nombreuses choses pendant ces années, vacances, week-end, summer, winter, soirées film/sushis, 5 saisons de GOT... j'espère que notre amitié durera toujours, vous êtes au top.

Clémence, même spécialité, même stages, même coloc, mêmes vacances... Et bientôt chefs ensemble ! Pourtant même pas une engueulade, c'est du record et j'ai hâte que ça continue !

Margaux, prête à me faire tester tous les instruments pour que je puisse participer aux p'tits bœufs de la coloc, avec ton humour imparable et encore plus grâce à ta thyroïde ! Ne change rien !

Marine, voisine à Paris, qui aurait cru que le fait que tu me prêtes un jour ta salle de bain allait nous amener jusqu'ici ? Bethy&Cathy ! Garde ce peps dont tu as le secret !

Sarah, tu forces notre admiration à tous, toujours motivée pour aller boire un petit verre ou une soirée malgré le PMO de la veille ou tes astreintes de l'enfer.

Les Parisiens,

Claire et Baptiste, les jeunes mariés, vous nous avez vendu du rêve le 1^{er} juillet, je vous souhaite tellement de bonheur !

Caca et ton rire tellement communicatif, on se souviendra longtemps de cette soirée raclette ! Nico dès la première rencontre aux nuits sonores on a su que tu t'occuperais bien de Camille !

Popo, ma coloc parisienne ! Les 3 frères seront toujours là, quelle que soit la distance ! Quentin, on est sûres que tu es le bon pour prendre soin de la princesse du groupe !

Ben, qui ne se souvient pas du Call me maybe en Corse ?

Oriane et Nounou, c'est toujours un tel plaisir de vous voir même si c'est souvent trop court !

Les marseillais,

Jess, notre kiteuse calédonienne, même si tu ne dis plus bonjour en entrant dans le métro, tu as toujours un mot gentil et le sourire aux lèvres, et Alex qui a réussi à supporter les filles à Cuba !

Maev, grâce à toi on a fait un de nos plus beaux voyages : Les vazettes à Mada ! Avec Justin, les petits dej sur votre terrasse marseillaise restent un must have, hâte de tester la nouvelle !

Aux rencontres de l'internat

Mes colocs d'un semestre,

Dodo, on se souviendra de nos débuts à Valence où on voulait vite repartir ! Et merci de t'occuper de mon frère ! Lulu, toujours attentionné, et motivé, même pour une rando sous l'orage et la grêle, #Bali#instamood ? Pol pour avoir supporté 6 mois de coloc de médecin.

Mes co-internistes :

Clo, ma dernière cointerne de ces 5 ans, café, piscine, panda, et « qui est qui ? », toujours en rigolant, tu m'impressionnes à tout gérer ! Les deux Romains, Fort et Bricca, ravie que vous ayez fait un droit au remord pour vous rencontrer, vous êtes au top ! Sabine, cointerne des premiers stages, devenue statisticienne je te souhaite plein de bonheur avec Hervé ! Gaele et Emilie, même si on n'a jamais réussi à faire un stage ensemble !

Mes autres cointernes :

Sarah, tellement rayonnante à toujours rigoler, j'ai hâte d'être à votre mariage (par contre le semi-marathon...) Pauline, Julie, Mathilde, Pascaline et Sandrine, Charlotte en réa, Coline, Kév', Macéo, et Thomas, les biologistes qui m'ont fait découvrir un autre monde.

La team de Valence, ce semestre restera riche en souvenir, même si c'était fatigant !

Flavie, de ma voisine de pallier à nos petits weekends à Barcelone, Marie & Laurène (cœur cœur), trop de chance de partir 6 mois, j'espère avoir l'occasion de vous rejoindre pour un bout !

Hadri, je ne sais pas si quelqu'un d'autre que toi aura réussi à garder la classe sans valise en Equateur. Enzo le troisième de la team des anesth toujours de bonne humeur, et Adri si tu savais comme je t'envie d'aller à Tahiti ! Cricri, Bricout, nos plasticiennes Mathilde & Marion, Beubeu & Lucie, PM, Raph, François et tous les autres.

Les copains de Tahiti, vous avez fait de ce semestre 6 mois de rêve !:

La coloc du Lotus, j'ai eu tellement de chance d'être avec vous. Caro après tous ces trajets avec Simone tu me connais par cœur, bientôt l'Indonésie !, Jean Kev' reparti à Tahiti par amour, quel lover ! Ben & Marie, le couple pétillant, on attend toujours l'invit au mariage !! Jules le bébé de la coloc, Juju même si j'ai pas réussi à te ramener à Lyon (peut-être un jour ?), Kev notre avocat portugais marseillais et Camille la surfeuse !

Clara ma cointerne de folie, Valou (3^{ème} étage en force), Antoine mon Spooky (reviens en France, tu me manques !!), Marria notre tahitienne toujours souriante, spontanée et partante pour tout !! Sarah repartie faire un tour là-bas, on t'attend à Lyon !, Louise qui nous a ramené la team Debergé, John et Estelle trop cool de vous revoir à Lyon !, Lolo, Alex, Chloé et Julie les toulousains, et tous les autres !

Et bien sûr, les éternels motivés pour un petit verre, Les P6 Adèle, Seb et Maud, ravie que Lyon nous ait rapprochés, Gab et nos sessions piscine, Ben, Stephen, Laura, Claudine, Flo...

Et bien sûr, tous mes amis « non médecins » :

Ma Loulou, depuis la 6^{ème}1 où on passait des nuits à jouer à Mario et GoldenEye, la distance de Paris à Glasgow, Toulouse ou Lyon n'aura pas réussi à nous séparer ! Douce, drôle, et toujours motivée pour les soirées à la coloco et les week-ends lyonnais, ne change rien !

Les copines du collège, les filles de Champs, ma Momo, Lolo me amor (et bientôt le baby !!), Kali, Marine, Marie, de Danielou, Chloé, Anais, Mathilde, les mecs d'Issy, de Garches avec les soirées à Croulebarbe, Francois, Arnaud, Aymeric, Momo et toute la bande...

Les Berlinoises surfeurs, toujours prêts à venir voir les Lyonnaises : Sam, notre organisateur en or, je suis sûre que tu t'occuperas bien de Marine, on te la laisse bientôt ! Jerem (#rayonvert), Mika & Julia, Flo on attend le tour sur ton bateau, Davy, Anne-So et Alexia, Carol & Mimi. On attend la prochaine session de vacances, Monténégro ?

A toutes les équipes médicales qui ont contribué à ma formation

La pneumologie à Louis Pradel, Nicolas Girard et Bénédicte Mastroianni, vous m'avez connu premier semestre, je me souviendrai toujours de ces débuts !

La néphrologie de Lyon sud, Pr Laville, Dr Trolliet, Anne Cécile et nos visites sous la clim en attendant ta petite Léonie

La médecine interne à O, Pr Ninet, Dr Coppere et Pierre Faurie pour ce premier semestre de médecine interne.

L'infectieux et toute l'équipe, Judith & Flo mes CCA, vous m'avez donné envie de faire le DESC d'infectiologie (et aussi de partir à Tahiti Flo !), Florence pour ton soutien jusqu'aux JNI, Thomas Perpoint, Patrick Miahles, Tristan Ferry.

La médecine interne de Lyon Sud, Claire, Raphaëlle, Stéphane, Sophie et Sylviane, Quitterie, merci pour ta précieuse aide pour l'article et ce semestre.

Toute l'équipe de la réanimation à Valence, de bactériologie à la Croix Rousse.

Tahiti, Taote Erwan (Allloooooo ?????) et toute l'équipe de la MDI, Maururu roa !

L'équipe mobile d'HEH, André merci de ta patience et ton enseignement. Camille, j'ai été très contente de te découvrir pendant ce semestre, ta vision de la médecine et ton indépendance m'ont beaucoup appris.

Médecine interne infectieux SLSJ, les internistes Laurent et Emilie, merci pour ce dernier semestre et votre pédagogie avant le début de l'assistantat et les consultations seule !, et Caroline pour les discussions d'infectieux et ta bonne humeur même après le millième coup de téléphone de la journée. Chrystel et Stéphanie, des secrétaires en or !

Et toutes les rencontres de l'hôpital, les équipes paraméd, les externes, les patients...

TABLE DES MATIERES

I. CONTEXTE

Les anémies hémolytiques auto-immunes

Les anémies auto-immunes à auto-anticorps chauds

Traitements

Evolution

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

III. RESULTATS (ARTICLE EN ANGLAIS SOUMIS)

IV. DISCUSSION

V. BIBLIOGRAPHIE

VI. CONCLUSION

I. CONTEXTE

Les anémies hémolytiques auto-immunes

L'existence des pathologies auto-immunes est connue chez l'homme depuis plus de 100 ans, sans que toute la physiopathologie soit totalement élucidée pour certaines maladies. Dès 400 av. J.-C., Hippocrate diffuse la théorie des humeurs et tente de corréler les composants sanguins avec la santé et la maladie. Des premières études, telles que celles d'Andral en 1843, ont d'abord décrit une anémie idiopathique décrite comme « sans perte de sang antérieure » et « généralement associée à une urine sombre ». La première association d'anémie hémolytique avec un ictère spécifiquement distinguée des maladies hépatiques a été décrite par Hayem en 1898 ¹. Hayem est crédité de la description initiale des anémies hémolytiques congénitales et acquises. Une compréhension plus complète de l'hématologie humaine a conduit à ce qui est considéré comme la première description de la maladie auto-immune médiée par autoanticorps par Donath et Landsteiner au début des années 1900. Une meilleure compréhension du système immunitaire a ensuite permis de décrire en 1951 l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) comme une entité spécifique ²⁻⁴.

L'AHAI est une pathologie rare, avec une incidence annuelle estimée entre 1 et 3 pour 100 000 habitants. Selon les caractéristiques immuno-chimiques de l'auto-anticorps (spécificité et « optimum thermique » de l'anticorps), on distingue principalement 2 types d'AHAI (Figure 1)⁵.

Les AHAI à auto-anticorps « chauds », anticorps qui exercent leur activité hémolytique maximale à des températures proches de 37°C. Le test de Coombs direct est le plus souvent positif de type IgG ou IgG+ complément (anti-Cd3) ; il s'agit du type d'AHAI le plus fréquent (~ 75% des cas) chez l'enfant comme chez l'adulte.

Les AHAI à anticorps « froids » sont dues à la présence d'anticorps appelés « agglutinines froides » actifs à basse température. Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire notamment lorsqu'elles sont d'origine post infectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse principalement) chez l'enfant ou l'adulte jeune, soit d'évolution chronique chez le sujet de 50 ans et plus correspondant alors à ce que l'on appelle « la maladie chronique des agglutinines froides ».

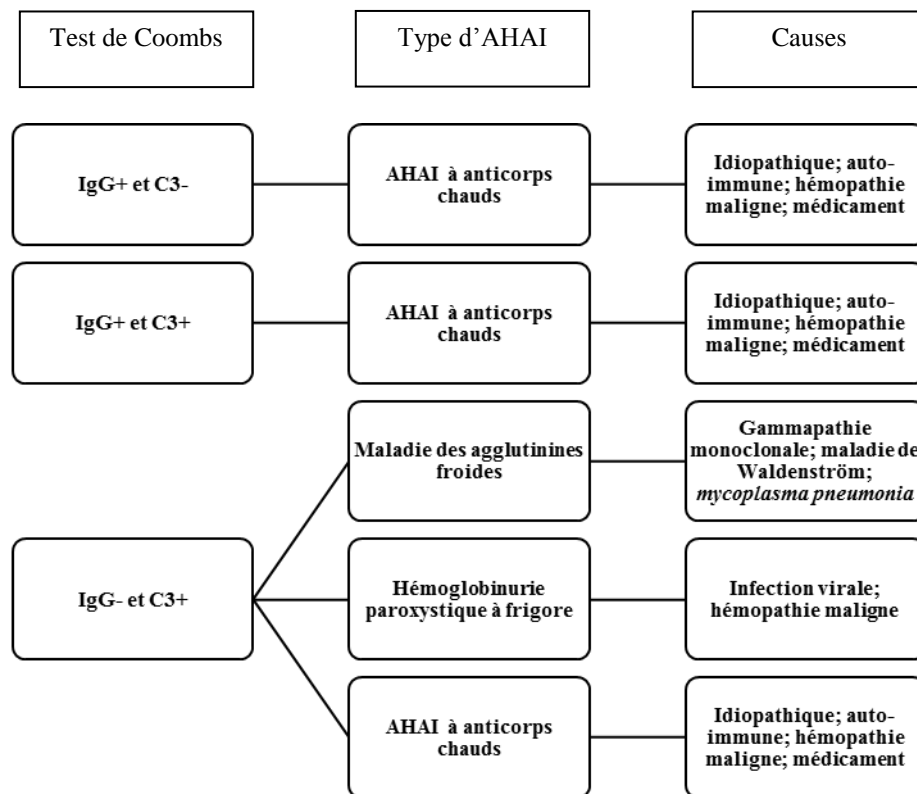


Figure 1 - Test de Coombs et aspect clinique des AHAI⁵

Les anémies auto-immunes à auto-anticorps chauds

Les AHAI à auto-anticorps chauds (AHAI-AC) représentent 70 à 80% des AHAI. On distingue au sein des AHAI-AC, les AHAI primaires ou idiopathiques et les AHAI secondaires, associées à une pathologie sous-jacente. Les pathologies sous-jacentes peuvent être des pathologies malignes (hémopathies ou cancers solides), maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires, déficits immunitaires et maladies infectieuses, comme décrit dans le Tableau 1⁶.

Hémopathies lymphoïdes et autres hémopathies
<p>Leucémie lymphoïde chronique Autres lymphomes malins non Hodgkinien de type B (lymphome de la zone marginale) Leucémie aiguë lymphoblastique B Leucémie chronique à LGL (<i>large granular lymphocytes</i>) Lymphadénopathie angio-immunoblastique Lymphome de Hodgkin Myélodysplasies Myélofibrose</p>
Autres tumeurs
<p>Thymome Maladie de Castleman Histiocytose sinusale de Rosai Dorfman Kyste dermoïde de l'ovaire Carcinomes</p>
Maladies auto-immunes ou inflammatoires
<p>Lupus systémique Syndrome primaire des anti-phospholipides Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de 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</p>
Maladies infectieuses
<p>Mononucléose infectieuse (EBV) Infection chronique par le VHC, VIH CMV, Parvovirus B19 Tuberculose Brucellose Syphilis</p>
Médicaments
Déficits immunitaires primitifs
<p>Déficit immunitaire commun variable Syndrome lymphoprolifératif d'auto-immunité (ALPS) et syndrome « ALPS-like » Syndrome IPEX (syndrome d'immunodérégulation, polyendocrinopathie, entéropathie auto-immune lié au chromosome X) Syndromes génétiques : 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</p>
Divers
<p>Grossesse Maladie associée aux IgG4 Post-allogreffe de moelle, syndrome de Di George</p>

Tableau 1 - Principales maladies ou circonstances pouvant être associées à une AHAI à anticorps « chauds » au diagnostic ou en cours d'évolution ⁶.

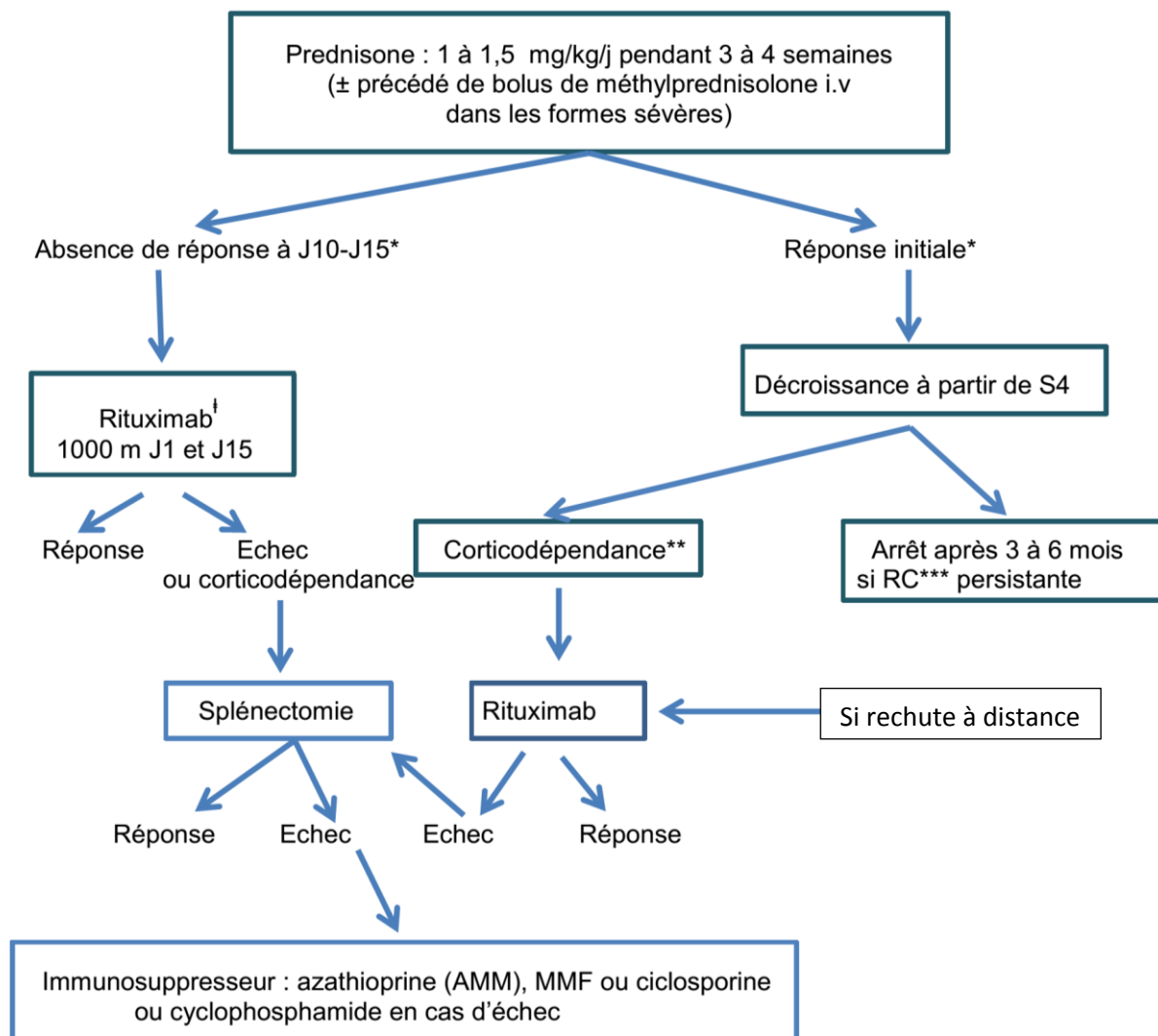
Traitement

La prise en charge thérapeutique des AHAI à anticorps « chauds » repose sur des données empiriques et rétrospectives. La corticothérapie reste le traitement de référence des AHAI-AC en première ligne. La dose initiale est de 1 à 2 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant 3 à 4 semaines, l'objectif étant d'avoir une hémoglobine supérieure à 10g/dl, ou une hématocrite supérieure à 30% ⁷. En cas de réponse initiale, la dose est ensuite réduite de façon lentement progressive pour une durée totale variant selon les auteurs de 4 à de 12 mois après l'obtention d'une rémission ⁸. Le taux de réponse initiale à la corticothérapie est de l'ordre de 80% ^{4,9-13}. Les glucocorticoïdes semblent agir par plusieurs mécanismes sur l'hémolyse, par la diminution de la synthèse des anticorps, la diminution de leur affinité, mais aussi par suppression de la séquestration des globules rouges par les macrophages spléniques ^{5,9}.

Près de deux tiers des patients nécessitent une seconde ligne. La splénectomie et le rituximab sont les seuls traitements de seconde ligne ayant prouvé leur efficacité avec un haut niveau de preuve ⁷. La splénectomie reste pour de nombreux centres le premier choix pour la seconde ligne de traitement. Son risque a fondamentalement diminué avec l'avènement de la cœlioscopie et la prévention des infections à germes encapsulés ^{14,15}. En France, le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) actualisé en 2017 ⁶ recommande l'utilisation du rituximab en seconde ligne pour les AHAI-AC primitives de l'adulte (Figure 2). En effet de nombreuses études, pour la plupart rétrospective, sont en faveur d'une efficacité et sécurité de l'utilisation du rituximab en seconde ligne ¹⁶⁻¹⁹. Secondairement, les essais randomisés ont montré la supériorité du rituximab associé aux corticoïdes par rapport au corticoïdes seuls chez des patients nouvellement diagnostiqués ^{20,21}.

D'autres immunosuppresseurs sont disponibles pour les rechutes ou pour les patients réfractaires à ces traitements. En effet, depuis l'utilisation du rituximab dans le traitement des AHAI, ceux-ci sont moins utilisés, mais l'azathioprine, le cyclophosphamide, la cyclosporine, le danazol, et le mycophénolate mofétil restent des options thérapeutiques ⁵. Leur utilisation est le plus souvent décrite dans des cases reports ou des séries de faible effectif, montrant leur efficacité dans certaines situations²². En effet les antécédents, le type de pathologie sous-jacente, l'histoire thérapeutique du patient doivent être pris en compte pour le choix du traitement le plus adapté.

Un support transfusionnel peut être utilisé chez les patients symptomatiques, avec une mauvaise tolérance de leur anémie ⁵. La transfusion doit être prudente, si possible avec des culots globulaires phénotypés mais cela ne doit pas retarder la transfusion en cas d'urgence. En effet, les globules rouge du donneur peuvent hémolyser de la même façon que ceux du patient et provoquer des signes d'hémolyse aiguë ou être mal tolérés ²².



Notes : # Hors traitement symptomatique (transfusion si besoin en lien étroit avec l'EFS, acide folique...); *réponse au moins partielle telle que définie dans le tableau 5. ** cf. critères de non-réponse dans tableau 5; *** RC = rémission complète (cf. tableau 5); † peut être envisagé d'emblée en association aux corticoïdes chez le patient âgé avec des comorbidités (diabète..) MMF = mycophénolate mofétil; S4 = 4^{ème} semaine; # en cas de contre-indication ou de refus de la splénectomie, le traitement immunosuppresseur peut être proposé en 3^{ème} ligne en cas d'échec du rituximab

Figure 2 - Traitement d'une AHAI à anticorps chauds primitive de l'adulte ⁶.

Evolution

Les AHAI de l'adulte évoluent habituellement sur un mode chronique. La mortalité globale des AHAI-AC reste relativement élevée puisque comprise entre 8 et 21% selon les séries de la littérature²²⁻²⁵. Les décès peuvent être dus aux conséquences de l'anémie elle-même, aux

complications infectieuses liées au traitement et à l'évolutivité de la maladie sous-jacente (hémopathies lymphoïdes notamment). Les événements indésirables les plus fréquents durant l'évolution de la pathologie sont les infections, les thromboses et les complications dues aux traitements (notamment la corticothérapie).

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'AIHA-AC est une maladie rare, constituant un groupe extrêmement hétérogène de patients, pouvant engager le pronostic vital. Ses caractéristiques sont décrites dans des séries rétrospectives incluant souvent moins de 100 patients, et son traitement est basé principalement sur ces études et des accords d'experts.

Notre étude a pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques, les étiologies, l'évolution et le traitement des AHAI-AC dans une série de patients consécutifs représentatifs de l'ensemble du spectre clinique de cette entité au CHU de Lyon.

III. RESULTATS (article en anglais)

Article soumis au British Journal of Hematology (Impact Factor = 5.67)

Article ayant fait l'objet d'une communication orale au congrès de la SNFMI en Décembre 2016.

Clinical spectrum and prognosis of warm autoimmune haemolytic anaemia in adults: a single centre series of 146 cases

M.-E. Langlois^{1,2}; Q. Reynaud^{1,2,7}; G. Salles^{2,3}; A. Hot^{2,4}; P. Sève^{2,5}; A. Duclos⁶; I. Durieu^{1,2,7}; J.-C. Lega^{1,2,8}

¹ Department of internal and vascular medicine, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, F-69310, Pierre-Bénite, France

² Univ Lyon, Claude Bernard University Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France

³ Department of haematology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, F-69310, Pierre-Bénite, France

⁴ Department of internal medicine, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, F-69000, Lyon, France

⁵ Department of internal medicine, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, F-69000, Lyon, France

⁶ Department of public health, Hospices Civils de Lyon, F-69000 Lyon, France

⁷ Univ Lyon, Health Services and Performance Research EA7425, F-69000, Lyon, France

⁸ Univ Lyon, UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS, F-69100, Villeurbanne, France

Keywords: Autoimmune haemolytic anaemia, Warm autoimmune haemolytic anaemia, Primary wAIHA, Secondary wAIHA

Figure: 2 - Table: 3

ABSTRACT

Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) is a rare disease. Warm autoantibody haemolytic anaemia (wAIHA) accounts for 70-80% of AIHA, with few data concerning natural history. Hence, management remains mainly empirical. Our study aimed to describe the clinical characteristics, aetiologies, evolution, and treatment of wAIHA. This retrospective, monocentric cohort study included 146 (57% women, mean age 60 ±19 years) consecutive patients with the diagnosis of wAIHA. Only 25 (17%) AIHA was primary. The rate of secondary AIHA was high in our study, grouping AIHA associated with malignant haematological disorders (n=76, 52%), most often B-cell lymphoma, and AIHA associated with other diseases (n=45, 31%). 86 (59%) patients received corticosteroids alone as first line of treatment, with an initial response rate of 80%. Rituximab (46%), corticosteroids (20%) and splenectomy (14%) were the most frequent second-line treatments. After a mean follow-up of 51 months, 107 patients (72%) were in complete remission. We observed a poor prognosis of wAIHA associated with malignant haemopathies, with a lower response to treatments. 71 (48%) patients experienced severe infection during follow-up. 46 patients (31%) died at the end of follow-up, most often of progression of malignant haemopathy (28%) or severe infections (26%). The overall mortality of our series appeared to be higher than in the literature, probably reflecting the high number of secondary wAHAI, and more specifically secondary to haemopathies. Infectious morbidity and mortality were of major importance and require special precautions in these patients.

INTRODUCTION

Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) is a rare acquired disease characterized by the destruction of red blood cells related to the production of anti-erythrocyte autoantibodies. AIHA can affect both children (mainly before the age of 5) and adults, with an estimated overall annual incidence of approximately 1 to 3 per 100 000 individuals (Michel, 2014; Roumier *et al*, 2014). Warm autoimmune haemolytic anaemia (wAIHA) accounts for approximately 70% to 80% of all AIHAs in adults (Gehrs & Friedberg, 2002; Michel, 2011). Warm AIHA is classified as primary or secondary, whether it is associated with other disease such as lymphoproliferative disorders, autoimmune disorders or infections (Michel, 2011; Bass *et al*, 2014). In historical series, a wide number of diseases and conditions have been reported to be associated with wAIHA, and “secondary” forms are considered to represent approximately 50% of all wAIHA cases (Genty *et al*, 2002; Sève *et al*, 2008; Michel, 2011).

Corticosteroids remain the cornerstone of first line therapy for wAIHA (Lechner & Jäger, 2010; Crowther *et al*, 2011; Zanella & Barcellini, 2014). In case of corticoresistance or corticodependance, the management of wAIHA is empirical and based on expert opinion. Rituximab has been increasingly used as second- or third-line treatment in adults, and since a few years as first-line treatment in protocol study. Only a few large series (i.e., including more than 50 cases) reporting rituximab efficacy in adult wAIHA have been published. Splenectomy is the other therapeutic used in second intention (Bass *et al*, 2014; Zanella & Barcellini, 2014; Park, 2016). To determine whether and how the spectrum and outcome of the disease have changed in the last decade, we analysed data from patients diagnosed with wAIHA seen consecutively at our center.

METHODS

Using the database of 3 University Hospital of Lyon (Edouard Herriot, Croix-Rousse, and Lyon Sud University Hospital, France), we retrospectively identified consecutive adults with a diagnosis of wAIHA between January 2004 and February 2015.

We included patients with a confirmed diagnosis of wAIHA, who fulfilled the following eligibility criteria: (i) age > 16 years; (ii) diagnosis of AIHA defined by haemoglobin (Hb) level ≤ 11 g/dL with feature of haemolysis (low haptoglobin level and elevated lactate dehydrogenase (LDH) level (>450 IU/L) and/or elevated bilirubin level (>25 μ mol/L)) and a positive direct antiglobulin test (DAT) result with an Immunoglobulin G (IgG) and/or C3d pattern; and (iii) absence of any other cause of acquired or hereditary haemolytic anaemia. Patients with a history of simultaneous or sequential immune thrombocytopenia defining Evans' syndrome were included if the aforementioned criteria for wAIHA were fulfilled. Exclusion criteria were: incomplete haemolytic profiles, non-available data, cold AIHA, and other causes of hereditary haemolytic anaemia.

The whole cohort was divided in 3 groups: primary (group 1) or secondary with (group 2) and without (group 3) haematological malignancies. The identification of associated autoimmune disease was based on usual classification criteria, namely the updated 1997 American College of Rheumatology (ACR) revised classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) (Hochberg, 1997), the updated international criteria for definite primary antiphospholipid syndrome (Miyakis *et al*, 2006), and the European criteria for primary Sjögren syndrome (Vitali *et al*, 1993). The classification of lymphoid neoplasms was based on the 2008 World Health Organization (WHO) criteria (Sabattini *et al*, 2010; Swerdlow *et al*, 2016).

Clinical and biological data (age, sex, clinical symptoms at onset, wAIHA classification, haemoglobin, platelet, reticulocytes, mean corpuscular volume, LDH, bilirubin) were extracted at diagnosis. We identified first line treatment for each patient in association with its efficacy. We assessed treatment efficacy with the following criteria. A complete response (CR) was defined as Hb level ≥ 12 g/dL without recent transfusion and without features of haemolysis (normal levels of bilirubin, LDH, and haptoglobin if performed). A partial response (PR) was defined as Hb level ≥ 10 g/dL with an increase of at least 2 g from baseline and/or persistent haemolysis (Roumier *et al*, 2014). Overall response (OR) was defined by CR plus PR. Corticosteroid dependency was defined as the need for long-term treatment with prednisone to maintain a response or as early relapse (within 3 months) after prednisone withdrawal. Relapse was defined by a resurgence of disease activity for patient in overall

response, and requiring further treatment. During follow-up, severe adverse events such as thrombosis, infection or neoplasia were recorded. Complete remission was defined at the ultimate visit for each patient in case of prolonged CR without any treatment. Partial remission was retained in case of the need for a daily dose of prednisone <10 mg to maintain $Hb \geq 12g/dL$ without haemolysis. In every other situation, patients were considered as having active disease.

The same investigator (MEL) collected epidemiologic, clinical, and biologic data for each patient.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as the mean (with standard deviation, SD) and were compared using parametric t-test or non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon's test to account for non-normality of the variables. Categorical variables were reported as count and percentage and were compared using Chi-squared or Fischer's exact test as appropriate. Kaplan Meier curve and log-rank test analysis was used to describe and compare disease free survival, and was calculated at the time of 60 months after diagnosis. $P < 0.05$ was considered to have statistical significance. Analyses were performed using the SPSS program for Windows (SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.).

RESULTS

Warm AIHA classification and groups characteristics

146 patients fulfilling the inclusion criteria and seen over the study period were analyzed. The mean age at time of wAIHA diagnosis was 60 years (± 19), and 57% were women. Warm AIHA was considered primary in 25 patients (17%, group 1) and was associated with an underlying disorder in 121 (83%) patients. Among the secondary wAIHA, 76 (63%, group 2) patients were associated with haematological malignancies, and 45 (37%, group 3) patients were associated with other diseases than haematological malignancies (Table 2).

For group 1, mean age at diagnosis was 61 years (± 18), and 60% were women. In group 2, mean age was 67 years (± 14) at diagnosis, and 46% were women. Haemopathy was diagnosed with a median of 2.1 years before the onset of wAIHA (range 21.3 before and 7.5 years after). The underlying haematological disorder was diagnosed before for 50 (66%) patients, after for 7 (9%) patients, and in the same time for 19 (25%) patients. 71 (93%) of haematological malignancies were lymphoid haematological malignancies: 36 (51%) chronic lymphocytic leukemia, 22 (31%) marginal zone lymphoma, 5 (7%) Waldenstrom's macroglobulinemia, 4 (6%) Hodgkin lymphoma, 3 (4%) T lymphoma, and 1 (1%) indolent B-cell lymphoma. The 5 (7%) non-lymphoid haematological malignancies were 3 myelodysplastic syndromes, 1 acute myeloid leukemia, and 1 chronic myeloid leukemia. Eleven (14%) patients of this group had a second associated disorder: 8 Evans syndromes (including 1 with common variable immunodeficiency and 1 coeliac disease), 2 thyroiditis, and 1 sclerosing cholangitis.

The group 3 included 45 patients, with a mean age at wAIHA diagnosis of 46 years (± 19). 33 (73%) were women. The median time between wAIHA and underlying disease was 5 years (range 28 years before and 3 months after); the associated disorder was diagnosed for 32 (71%) patients before (median 7.5 years, range 1 month and 28.3 years), and for 6 (13%) patients after (median 1 month, range 0.3-3.7 months). The most frequently associated disorder were Evans' syndrome ($n=14$, 31%), SLE ($n=8$, 18%), and association of both diseases ($n=12$, 27%). The other associated conditions were mainly autoimmune diseases (hemorrhagic rectocolitis, common variable immunodeficiency, autoimmune hepatitis, autoimmune neutropenia, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) and infectious diseases (HIV, HVB, HVC, Coxiella endocarditis, parvovirus B19). Almost half of the patients ($n=24$, 53%) combined 2 conditions (Table 2).

Clinical and biological baseline data

126 out of 146 (87%) patients presented at least one clinical symptom at onset: symptoms of anaemia (unusual asthenia, dyspnea, and/or dizziness) in 25 (86%) patients, and symptoms of haemolysis (jaundice and/or dark urine) in 43 (30%) of patients. Only one patient presented an acute coronary

syndrome, and eleven (7%) presented thoracic pain. Direct antiglobulin test was strongly positive in all cases, with an IgG and C3 for 89 patients (61%) or isolated IgG pattern for 45 patients (31%). Only 8 patients had a positive DAT with anti-C3d antibodies (in the absence of cold agglutinins). No differences were observed for clinical symptoms (anaemia, jaundice/dark urine) and biological characteristics (haemoglobin, platelet, reticulocytes, VGM, LDH, bilirubin) at onset between the 3 groups, except for chest pain which was higher in group 1 compared to group 3 (5% versus 1%, $p=0.02$) (details in Table 1).

Transfusion requirements

95 patients (65%) received transfusions at least once at diagnosis because of severe anaemia (i.e., Hb level <8 g/dL) with symptoms of poor tolerance. The median number of packed red-cell was 3 (range 1-30). The number of transfusion was higher in the group 2 ($n=61$, 80%), compared to group 1 ($n=15$, 60%, $p=0.03$) and group 3 ($n=19$, 42%, $p<0.001$).

Corticosteroids, rituximab and splenectomy as first or second-line treatment

First-line treatment, response rate and relapses

Corticosteroids - Overall, 136 patients (93%) received corticosteroids as first-line treatment at an initial dose of 0.6–2 mg/kg per day. No difference was observed between the 3 groups considering the number of patients treated with corticosteroid for first line treatment ($p=0.30$). Treatment with corticosteroids led to an OR in 110 cases (81%), whereas 26 patients (19%) were considered non-responders. These 110 patients had a median treatment duration of 6 months (1-40 months), and corticosteroid requirement was observed in 30 patients, with a mean dose of 20 mg/day (± 18) of prednisone (median 2.5 mg/day, range 5-120).

Corticosteroids were used alone for 86 patients with significant discrepancies between groups ($p<0.001$): 23 (92% of the group) patients in group 1, 30 (39%) in group 2, and 33 (73%) in group 3 (Fig 1). Among the 86 patients, there were fewer relapsers in group 1 (4 patients, 17%) than in group 2

(12 patients, 40%) and group 3 (14 patients, 42%) with a trend for differences between the 3 groups ($p = 0.08$ between the groups 1 and 2 and $p = 0.06$ between the groups 1 and 3).

Splenectomy - Five patients underwent splenectomy as first-line treatment (4 in group 2 and 1 in group 3). For 3 patients, all in the group 2, splenectomy was associated with another treatment (corticosteroids, immunoglobulin, or chloraminophene). Overall response was observed for all patients. Three patients relapsed, respectively 1, 2, and 105 months after splenectomy.

Rituximab - Rituximab was exceptionally used as first line in patients of group 1 and 3 (none in group 1, and one in group 3, in association with corticosteroids, leading to OR). In group 2, 26 patients (34%) received rituximab, 9 (12%) without associated chemotherapy protocol (OR for all patients, 5 relapses), and 17 patients received rituximab as part as a chemotherapy protocol (OR in 82% of patients, 3 relapses at follow-up, $p=0.19$ between chemotherapy versus rituximab alone).

All first line treatments combination - Overall response and PR to first line treatments (i.e. all treatments combined for OR and PR) were not different between the 3 groups. For the group 1, 2 and 3 respectively, OR occurred in 23 (92%), 59 (78%), and 36 (80%) patients ($p=0.11$ between group 1 and 2, $p=0.39$ between 1 and 3 and $p=0.37$ between 2 and 3), and PR in 4 (16%), 24 (32%) and 9 (20%) patients ($p=0.13$, $p=0.68$ and $p=0.18$, respectively). Complete response rate was higher in the group 1 ($n=19$, 76%) compared to the group 2 ($n=35$, 46%) ($p=0.009$). The first-line treatment was followed by relapse in 47 patients (40% of initial responders) after a median of 9 months (range 1 month-18 years). The patients of group 2 ($n=29$, 39%) had significantly more relapse than patients of group 1 ($n=4$, 16%) ($p=0.03$) (details in Table 1).

Second lines treatment, response rate and relapse

86 (60%) out of 146 patients received at least one “second-line” therapy, significantly more in group 2 ($n=55$, 72%) than in group 1 ($n=8$, 32%, $p < 0.001$) or 3 ($n = 24$, 53%, $p=0.03$).

40 patients (46%) received rituximab as second-line therapy, 4 (10%) in group 1, 32 (80%) in group 2, and 4 (10%) in group 3. 16 patients (40%) received rituximab as part of a chemotherapy regimen (5 CHOP, 7 RDC, 2 RCF, 1 RDHAP, 1 ACVBP), all in group 2. Overall response was achieved in 13 out of 16 patients (81%), followed by relapse in 6 (50% of initial responders) after a median time of 17 months (4-23 months). The other 24 patients, of whom 16 (67%) belonged to group 2, were treated according to the standard “lymphoma-like regimen” (i.e. 4 weekly infusions at 375 mg/m²). Overall response was achieved in all patients, followed by relapse in 11 (46% of initial responders) after a median delay of 5 months (1-59 months).

Twelve patients underwent splenectomy at this stage, with no significant difference between groups, at a mean of 27 (\pm 60) months after wAIHA diagnosis. None were in group 1, 8 (67%) were in group 2, and 4 (33%) in group 3. Overall response was achieved in all patients, with relapse for 10 (83%) of them.

Other second-line therapies included corticosteroids, alone (n=17) with 16 (94%) OR, or in association for 18 patients, with an OR in 15 (83%) patients. The most frequent association with corticosteroids was intravenous immunoglobulin (IvIg) (n=6), rituximab (n=5) and azathioprine (n=2). Other second-lines without corticosteroids were IvIg (n=6), plasma exchange (n=3), azathioprine (n=2) and cyclophosphamide (n=1).

Other lines and treatments

The use of other treatments (azathioprine, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, danazol, and mycophenolate mofetil), with OR and relapse, was detailed in Table 3.

Follow-up, severe adverse events and mortality

The mean follow-up duration since wAIHA diagnosis was 51 \pm 63 months. The patients' status at last visit was as follow: 107 patients (72%) were in CR (i.e., normal Hb level and absence of haemolysis off therapy) and 14 patients (12%) were in PR (i.e., Hb level >10 g/dL and residual haemolysis, without treatment or with prednisone at \leq 10 mg/day). For 6 patients, data were not available. Finally,

19 patients (13%) still had active disease, with uncompensated haemolysis in two cases and the need for prednisone at >10 mg/day, alone or with an immunosuppressant to maintain a response in 15 patients.

The group comparison showed that more patients of the second group had active wAIHA (n=16, 21% versus n=2, 4%; p=0.03), and less OR (n=58, 76% versus n=42, 93%; p=0.03) compared to the third group. This group had less PR compared to the third (n=2, 3% versus n=12, 27%; p<0.001) and to the first group (n=2, 3% versus n=4, 16%; p=0.04).

Adverse events

Overall, 18 patients (12%) experienced at least one episode of thrombosis during follow-up. 3 of these patients had splenectomy, and thrombosis occurred respectively 2 months, 5 months, and 9 years after splenectomy. For eight patients (5%), pulmonary embolism was diagnosed, in association with deep venous thrombosis for 3 patients. The number of thrombosis events was not different between the three groups (group 1, n=3, 12%; group 2, n=11, 14%; group 3, n=4, 9%; p=0.77 group 1-2, p=0.68 between group 1-3 and p=0.37 group 2-3, see Table 1).

Corticosteroid therapy was associated with complications including de novo diabetes in 9 patients (7%) or worsening of pre-existing diabetes (n=6, 4%), osteoporosis (n=4, 3%), osteonecrosis of the femoral head (n=2, 1%), vertebral collapse (n=1, 0.7%), acute adrenal crisis (n=1, 0.7%), Cushing syndrome (n=1, 0.7%), and psychiatric disorder (n=1, 0.7%). Seven adverse events of transfusions were observed: fever and chills (n=4, 3%), and types of events unreported (n=3, 2%). Ten patients (10, 7%) developed solid cancer during the follow-up, 6 (8%) in the second group and 4 (9%) in the third group.

71 (49%) patients developed at least one severe infection during the follow-up, defined by necessity of hospitalization or intravenous administration of antibiotic, without significant difference between the groups (p=0.45 for groups 1 and 2, p=0.97 for groups 1 and 3, and p=0.38 for groups 2 and 3) (details in Table 1). The median delay between the diagnosis and the first infection was 11 months (range 0-15 years). The most frequent infection was pneumonia, without germs in most of cases, and unknown

origin sepsis in second. Seven patients developed *pneumocystis* infection: 4 patients received rituximab, 1 cyclophosphamide, and all high doses of corticosteroids. Three patients had endocarditis during the follow-up. Of the 23 splenectomized patients, 13 (56%) had at least one severe infection during follow-up.

Mortality

At 60 months of follow-up, a total of 31 (21%) patients (mean age 71 ±15 years) died: 4 (3%) in the group 1, 23 (16%) in the group 2 and 4 (3%) in the group 3. No difference was observed for mean survival between group 1 and 2 (p=0.56) and group 1 and 3 (p=0.11 by log-rank test). Mean survival was higher in group 3 compared to group 2 (56.5 months versus 45.5 months, p=0.007) (Fig 2). 46 (31%) patients (mean age 71 ±15 years) died at the end of the follow-up period. Most common cause of death were the progression of haemopathy (n=13), severe bacterial infection (n=12), and respiratory distress, mainly pulmonary oedema (n=5). For 8 patients, the cause of death was unknown. Of the 9 patients who were splenectomized and died at the end of follow-up, the most common cause was infection (n=4, 44%).

DISCUSSION

Adult wAIHA is a rare and potentially life-threatening autoimmune disease with mainly empirical management. The diversity of associated condition is of importance with an impact on the treatment and prognosis of wAIHA. We observed a poor prognosis of wAIHA associated with malignant haemopathies, with a lower response to treatments despite the use of chemotherapy. The overall mortality in our study was higher than in the literature, probably reflecting the high number of secondary wAHAI included.

The rate of primary wAIHA is only 17% in this study compared to previous series, which reported a rate of secondary wAIHA between 35 and 50% (Roumier *et al*, 2014; Sève *et al*, 2008; Genty *et al*,

2002; Go *et al*, 2017). We included all incoming wAIHA treated in internal medicine and haematology departments of our university hospital, which can explain the lower rate of primary wAIHA because our study reflects the whole picture of wAIHA. In addition, the long follow-up period may contribute to the higher prevalence of associated haematological disease, haematological disease being diagnosed several years after wAIHA diagnosis. The technical progress and the improvement of diagnostic strategies of haematological disease may also contribute to this discrepancy. Evaluation for lymphoma was not routinely performed at the time of AIHA diagnosis and it is reasonable to consider it (Roumier *et al*, 2014; Sallah *et al*, 2001; Go *et al*, 2017). We confirmed, as previously reported, that lymphoproliferative disorders are frequently associated with wAIHA (Hauswirth *et al*, 2007; Packman, 2008; Moreno *et al*, 2010; Saeed *et al*, 2012), and that wAIHA may precede by months or even years the onset of lymphoma, with a median time to develop malignancy of 2-3 years (Sallah *et al*, 2001; Visco *et al*, 2014). Chronic lymphocytic leukemia was, as reported, the leading cause of secondary AIHA, representing one half of the patients with lymphoproliferative disorders in the present series (Sève *et al*, 2008). In fact, roughly 11% of chronic lymphocytic leukemia patients develop secondary wAIHA (Bass *et al*, 2014).

The management of wAIHA is mainly based on experience, and only small, non-randomized or retrospective studies have been published. Corticosteroids remain the cornerstone of first-line treatment, allowing a response rate of 80% in wAIHA (Prabhu *et al*, 2016; Barros *et al*, 2010; Zanella & Barcellini, 2014; Lechner & Jäger, 2010; Go *et al*, 2017), twofold higher than those reported in randomized trials (Birgens *et al*, 2013; Michel *et al*, 2017). The duration of treatment with corticosteroids in wAIHA is mainly empirical, but because spontaneous remission is unlikely, the treatment is considered much longer than for immune thrombocytopenia, namely several months or at least 3 months after obtaining a CR. Beyond corticosteroids, based on the good benefit/risk ratio, the use of rituximab in the past decade has emerged as a second-line and corticosteroid-sparing option. Rituximab (375mg/m² weekly for 4 weeks) may be the preferred second line for some centres (Dierickx *et al*, 2015; Barcellini *et al*, 2014) but others still consider splenectomy as the primary second line option in idiopathic AIHA (Go *et al*, 2017). Its use in first-line for primary or secondary without

malignancies wAIHA is rare in our study. Recent studies show its safety and efficacy, mainly as second-line or refractory, for AIHA patients (Rao *et al*, 2008; Bussone *et al*, 2009; Peñalver *et al*, 2010; Barcellini *et al*, 2012; Maung *et al*, 2013; Reynaud *et al*, 2015; Laribi *et al*, 2016). As first-line, two randomized open-label phase 3 trial conducted in Denmark and France, showed a 60-80% response rate at 12 months with RTX + prednisolone compared to 20-40% with prednisolone alone, and provides strong evidence in favour of the early use of rituximab for wAIHA (Birgens *et al*, 2013; Michel *et al*, 2017). Conversely, the rate of splenectomy is comparable to previous recent study, reporting a rate of 16% (Roumier *et al*, 2014), declining for several years (Barcellini, 2015). Drugs such as danazol, azathioprine or mycophenolate mofetil are only considered as third- or fourth-line treatment (Roumier *et al*, 2014; Crowther *et al*, 2011) with an efficacy in more than two third of patients for all drugs.

The mortality seemed to be high in our study with one third of deaths at the end of the follow-up compared to other studies reporting a mortality ranging from 8% to 21% (Roumier *et al*, 2014; Sève *et al*, 2008; Barcellini *et al*, 2014). The high number of patients suffering from associated disease with poor prognosis in our study could also account for this difference. This difference in recruitment may come from the presence of a large haematology centre in our university hospital.

The severe infection rate in our series is very high, about half of the patients, and probably underestimated due to the retrospective nature of the study. Whereas the literature reports only little data on causes of death (mainly cerebrovascular and cardiovascular event (Mauro *et al*, 2016), underlying disease, and infection (Roumier *et al*, 2014)), one third of known causes of death are infectious, making it the second leading cause of death in our study. Severe infections have been described as predictors of a fatal outcome for AHAI (Barcellini *et al*, 2014). The significant morbidity and mortality associated with these infections have highlighted the importance of close monitoring, vaccination and medication education.

A major drawback of our study is the retrospective design. This certainly could have biased the selection of patients, and missing data. Finally, the groups are not homogenous size which can also cause a bias.

CONCLUSION

In conclusion, despite the potential limitations and bias of the present study related to its retrospective design, the spectrum of adult wAIHA has changed and its treatment evolves. The proportion of patients with a “true” primary wAIHA was low, and the rate of patients with either a clonal and definite lymphoid disorder or an unclassified underlying lymphoid hyperplasia has increased. The search for an associated disease must remain a priority in front of the impact on the prognosis. Rituximab has emerged as a common second-line option and appears to be effective, in combination with corticosteroids, primarily in some patients. Efforts are still needed to better identify through immunological markers at onset, among patients without underlying lymphoma, patients who are less prone to have a durable response to corticosteroids and could benefit earlier during the disease from B-cell targeted therapy. Despite the evolution of therapeutics, mortality remains high, with a very severe infection rate in our series.

Acknowledgment

MEL collected participants, analysed the data, wrote and edited the manuscript. JCL and QR designed the research study, performed the statistical data-analyses, analysed the data, and edited the manuscript. AD, ID, GS, AH, and PS collected participants and contributed the final manuscript.

Personal financial interests: None.

Funding: None.

Table 1. Main characteristics of warm autoimmune haemolytic anaemia patients

Characteristics	Group 1 n=25	Group 2 n=76	Group 3 n=45	p
Sex ratio (females/males)	15/11	35/41	33/12	
Mean age at AIHA onset (years)	61.1 ± 17.9	67.4 ± 14.5	45.8 ± 19.1	Group 1>3** Group 2>3 **
Clinical symptoms at onset				
Anaemia	23 (92%)	64 (84%)	38 (84%)	
Jaundice/dark urine	8 (32%)	24 (31%)	11 (24%)	
Chest pain/ACS	5 (20%)	6 (8%)	1 (2%)	Group 1>3**
Biological characteristics at onset				
Mean haemoglobin level at AIHA onset (g/dL)	6.9 ± 1.6	6.6 ± 2.1	7.42 ± 2	
Mean reticulocytes level at AIHA onset (x10 ⁹ /L)	264.3 ± 162.3	162 ± 181.2	161 ± 106	
Mean Corpuscular Volume level at AIHA onset (fL)	101.8 ± 12.3	103 ± 13.1	99.8 ± 17.3	
Low level of haptoglobin (%)	100%	100%	100%	
Increase in LDH level (%) (>450UI/L)	92%	75%	66%	
Increase in Bilirubin level (%) (>25µmol/L)	80%	71%	51%	
DAT pattern				
IgG	11 (44%)	16 (22%)	18 (41%)	
IgG + C3d	13 (52%)	51 (69%)	26 (59%)	
C3d	1 (4%)	7 (9%)	0	
IgA	0	0	0	
Treatment				
Need for transfusion	15 (60%)	61 (80%)	19 (42%)	Group 2>1* Group 2>3***
Corticosteroid	25 (100%)	73 (96%)	77 (99%)	
Rituximab	4 (16%)	61 (80%)	13 (29%)	Group 2>1*** Group 2>3***
Splenectomy	1 (4%)	17 (22%)	5 (11%)	Group 2>1 *
Responses				
Responses to first line treatment				
OR (CR+PR)	23 (92%)	59 (78%)	36 (80%)	
CR	19 (76%)	35 (46%)	27 (60)	Group 1>2***
PR	4 (16%)	24 (31%)	9 (20%)	
Relapse	4 (16%)	29 (39%)	14 (33%)	Group 2>1*
Responses to second-line treatment				
OR (CR+PR)	8 (100%)	48 (89%)	21 (91%)	
CR	5 (62%)	36 (67%)	16 (70%)	
PR	3 (37%)	12 (22%)	5 (22%)	
Relapse	3 (37%)	31 (57%)	9 (37%)	
Responses at last visit				
Disease remission at last visit	24 (96%)	58 (76%)	42 (93%)	Group 3>2*
Complete remission of AIHA	20 (80%)	56 (74%)	30 (67%)	
Partial remission of AIHA	4 (16%)	2 (3%)	12 (27%)	Group 1>2* Group 3>2***
Active disease	1 (4%)	16 (21%)	2 (4%)	Group 2>3*

Deaths	6 (24%)	14 (45%)	7 (16%)	Group 2>3***
Adverse event				
Venous thrombosis	3 (12%)	11 (14%)	4 (9%)	
Severe infection	11 (44%)	40 (53%)	20 (44%)	
Cancer	0	6 (8%)	4 (9%)	
Complications of corticosteroids	8 (32%)	10 (13%)	8 (18%)	Group 1>2*

ACS: acute coronary syndrome; AIHA: autoimmune haemolytic anaemia; CR: complete response; DAT: direct antiglobulin test; LDH: lactate dehydrogenase; PR: partial response; RBC: red blood cells; Ig: immunoglobulin; OR: overall response.

* indicates p-value <0.05, ** p-value <0.02, *** p-value <0.01

Table 2. Non haematological diseases associated with warm autoimmune hemolytic anemia

	Patients
	N=45
Autoimmune disease	
Systemic lupus	20
Evans' syndrome	26
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	1
Immunodeficiency*	1
Autoimmune hepatitis	2
Autoimmune neutropenia	1
Thyroiditis*	6
Sjögren syndrome*	3
Hemorrhagic rectocolitis	1
Pernicious anemia*	1
Antiphospholipid syndrome*	3
Myasthenia gravis	1
Coeliac disease*	2
Cryoglobulinemia with HCV*	2
Sarcoidosis*	2
Multiple sclerosis	2
Infectious disease	
Human immunodeficiency virus *	1
Hepatitis B virus	2
Hepatitis C virus*	2
Parvovirus B19*	1
Coxiella endocarditis	1

* Patients associated two or more diseases.

Table 3. Treatments other than rituximab, corticosteroids and splenectomy used for warm autoimmune hemolytic anemia patients

	Patients N	CS associated n (%)	OR n (%)	Relapse n (%)	Group 1 n (%)	Group 2 n (%)	Group 3 n (%)
Azathioprine	12	10 (83%)	12 (100%)	5 (42%)	0	0	12 (100%)
IvIg	39	24 (61%)	37 (95%)	15 (38%)	2 (5%)	25 (64%)	12 (31%)
Plasma exchange	4	4 (100%)	2 (50%)	0	0	2 (50%)	2 (50%)
Danazol	5	4 (80%)	5 (100%)	0	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
Mycophenolate mofetil	3	2 (67%)	2 (67%)	0	0	0	3 (100%)

CS: corticosteroids; IvIg: immunoglobulin intravenous; OR: overall response.

Figure 1. Management of first line treatment with corticosteroids alone in 86 warm autoimmune hemolytic anemia patients

** : OR=100% for all treatments except IvIg OR= 70%

AZA: azathioprine; CS: corticosteroids; CR: complete response; CYC: cyclophosphamide; IgIv: immunoglobulin intravenous; MMF: mycophenolate mofetil; NA: not available; OR: overall response; PR: partial response; RTX rituximab; SPL: splenectomy.

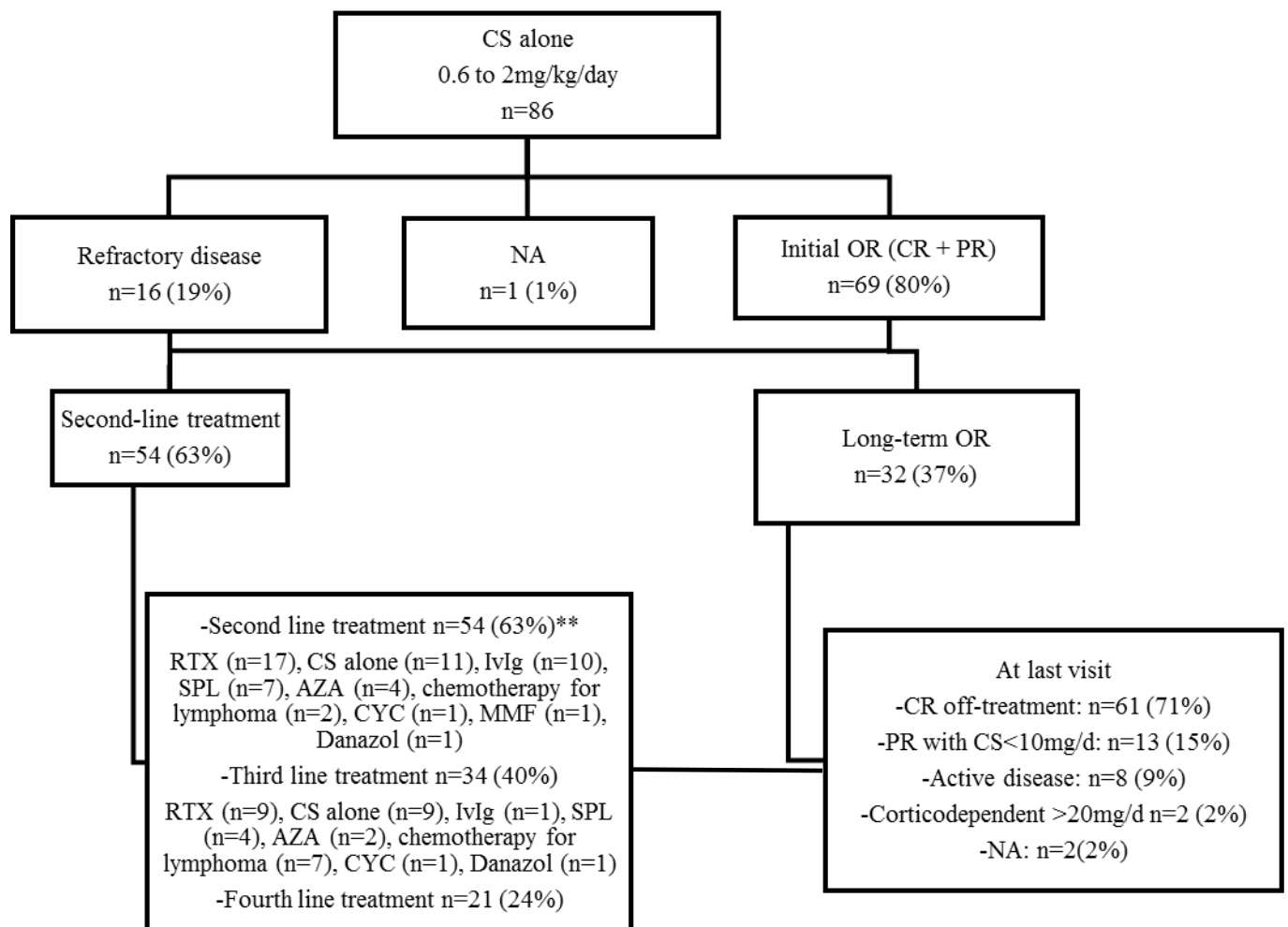
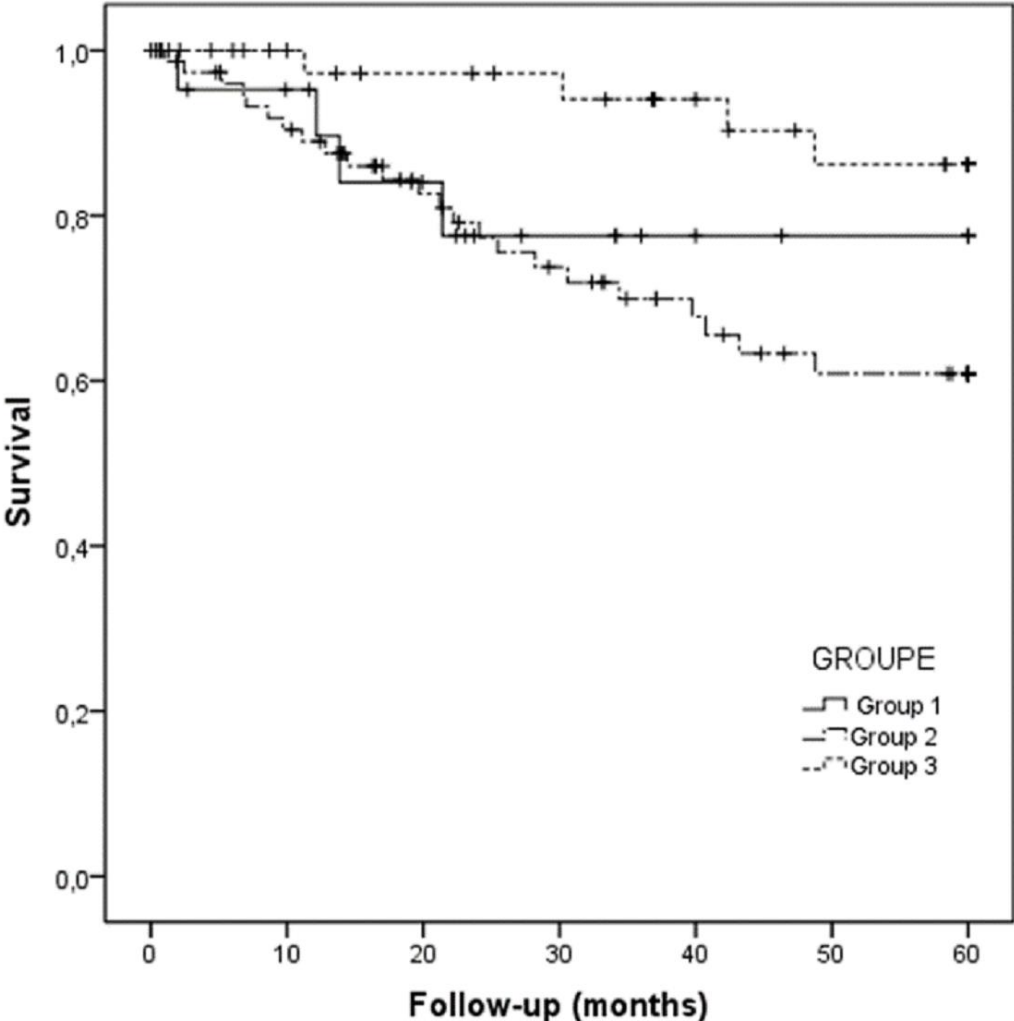


Figure 2. Overall survival at 5 years follow-up



REFERENCES

- Barcellini, W. (2015) New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy: Offizielles Organ Der Deutschen Gesellschaft Fur Transfusionsmedizin Und Immunhamatologie*, **42** 287–293.
- Barcellini, W., Fattizzo, B., Zaninoni, A., Radice, T., Nichele, I., Di Bona, E., Lunghi, M., Tassinari, C., Alfinito, F., Ferrari, A., Leporace, A.P., Niscola, P., Carpenedo, M., Boschetti, C., Revelli, N., Villa, M.A., Consonni, D., Scaramucci, L., De Fabritiis, P., Tagariello, G., et al (2014) Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*, **124** 2930–2936.
- Barcellini, W., Zaja, F., Zaninoni, A., Imperiali, F.G., Battista, M.L., Di Bona, E., Fattizzo, B., Consonni, D., Cortelezzi, A., Fanin, R. & Zanella, A. (2012) Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*, **119** 3691–3697.
- Barros, M.M.O., Blajchman, M.A. & Bordin, J.O. (2010) Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfusion Medicine Reviews*, **24** 195–210.
- Bass, G.F., Tuscano, E.T. & Tuscano, J.M. (2014) Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews*, **13** 560–564.
- Birgens, H., Frederiksen, H., Hasselbalch, H.C., Rasmussen, I.H., Nielsen, O.J., Kjeldsen, L., Larsen, H., Mourits-Andersen, T., Plesner, T., Rønnev-Jessen, D., Vestergaard, H., Klausen, T.W. & Schöllkopf, C. (2013) A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, **163** 393–399.
- Bussone, G., Ribeiro, E., Dechartres, A., Viallard, J.-F., Bonnotte, B., Fain, O., Godeau, B. & Michel, M. (2009) Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *American Journal of Hematology*, **84** 153–157.
- Crowther, M., Chan, Y.L.T., Garbett, I.K., Lim, W., Vickers, M.A. & Crowther, M.A. (2011) Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood*, **118** 4036–4040.
- Dierickx, D., Kentos, A. & Delannoy, A. (2015) The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, **125** 3223–3229.
- Gehrs, B.C. & Friedberg, R.C. (2002) Autoimmune hemolytic anemia. *American Journal of Hematology*, **69** 258–271.
- Genty, I., Michel, M., Hermine, O., Schaeffer, A., Godeau, B. & Rochant, H. (2002) [Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases]. *La Revue De Medecine Interne*, **23** 901–909.
- Go, R.S., Winters, J.L. & Kay, N.E. (2017) How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, **129** 2971–2979.
- Hauswirth, A.W., Skrabs, C., Schützinger, C., Gaiger, A., Lechner, K. & Jäger, U. (2007) Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*, **48** 1139–1149.

- Hochberg, M.C. (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, **40** 1725.
- Laribi, K., Bolle, D., Ghnaya, H., Sandu, A., Besançon, A., Denizon, N., Truong, C., Pineau-Vincent, F. & de Materre, A.B. (2016) Rituximab is an effective and safe treatment of relapse in elderly patients with resistant warm AIHA. *Annals of Hematology*, **95** 765–769.
- Lechner, K. & Jäger, U. (2010) How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*, **116** 1831–1838.
- Maung, S.W., Leahy, M., O’Leary, H.M., Khan, I., Cahill, M.R., Gilligan, O., Murphy, P., McPherson, S., Jackson, F., Ryan, M., Hennessy, B., McHugh, J., Goodyer, M., Bacon, L., O’Gorman, P., Nee, A., O’Dwyer, M., Enright, H., Saunders, J. & O’Keeffe, D. (2013) A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, **163** 118–122.
- Mauro, F.R., Coluzzi, S., Paoloni, F., Trastulli, F., Armiento, D., Ferretti, A., Giovannetti, G., Colafigli, G., Molica, M., la Rocca, U., De Propriis, M.S., Caronna, R., Morano, G., Guarini, A., Girelli, G. & Foà, R. (2016) Clinical characteristics and outcome of patients with autoimmune hemolytic anemia uniformly defined as primary by a diagnostic work-up. *American Journal of Hematology*, **91** E319-320.
- Michel, M. (2011) Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Review of Hematology*, **4** 607–618.
- Michel, M. (2014) Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, **43** e97–e104.
- Michel, M., Terriou, L., Roudot-Thoraval, F., Hamidou, M., Ebbo, M., Le Guenno, G., Galicier, L., Audia, S., Royer, B., Morin, A.-S., Marie Michot, J., Jaccard, A., Frenzel, L., Khellaf, M. & Godeau, B. (2017) 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). *American Journal of Hematology*, **92** 23–27.
- Miyakis, S., Lockshin, M.D., Atsumi, T., Branch, D.W., Brey, R.L., Cervera, R., Derksen, R.H.W.M., DE Groot, P.G., Koike, T., Meroni, P.L., Reber, G., Shoenfeld, Y., Tincani, A., Vlachoyiannopoulos, P.G. & Krilis, S.A. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, **4** 295–306.
- Moreno, C., Hodgson, K., Ferrer, G., Elena, M., Filella, X., Pereira, A., Baumann, T. & Montserrat, E. (2010) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*, **116** 4771–4776.
- Packman, C.H. (2008) Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Reviews*, **22** 17–31.
- Park, S.H. (2016) Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: classic approach and recent advances. *Blood Research*, **51** 69–71.
- Peñalver, F.J., Alvarez-Larrán, A., Díez-Martin, J.L., Gallur, L., Jarque, I., Caballero, D., Díaz-Mediavilla, J., Bustelos, R., Fernández-Aceñero, M.J., Cabrera, J.R. & Multi-institutional Retrospective Study on the use of rituximab in refractory AIHA (2010) Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Annals of Hematology*, **89** 1073–1080.

- Prabhu, R., Bhaskaran, R., Shenoy, V., G, R. & Sidharthan, N. (2016) Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India. *Blood Research*, **51** 88–94.
- Rao, A., Kelly, M., Musselman, M., Ramadas, J., Wilson, D., Grossman, W. & Shenoy, S. (2008) Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatric Blood & Cancer*, **50** 822–825.
- Reynaud, Q., Durieu, I., Dutertre, M., Ledochowski, S., Durupt, S., Michallet, A.-S., Vital-Durand, D. & Lega, J.-C. (2015) Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmunity Reviews*, **14** 304–313.
- Roumier, M., Loustau, V., Guillaud, C., Languille, L., Mahevas, M., Khellaf, M., Limal, N., Noizat-Pirenne, F., Godeau, B. & Michel, M. (2014) Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *American Journal of Hematology*, **89** E150-155.
- Sabattini, E., Bacci, F., Sagrmoso, C. & Pileri, S.A. (2010) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*, **102** 83–87.
- Saeed, M., Rubinger, M., Ahsanuddin, A., Morales, C., Penner, B., Robinson, D., El-Gabalawy, H. & Zarychanski, R. (2012) If at first you don't succeed: try, try again. *American Journal of Hematology*, **87** 295–297.
- Sallah, S., Wan, J.Y. & Hanrahan, L.R. (2001) Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **7** 791–794.
- Sève, P., Philippe, P., Dufour, J.-F., Broussolle, C. & Michel, M. (2008) Autoimmune hemolytic anemia: classification and therapeutic approaches. *Expert Review of Hematology*, **1** 189–204.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., Harris, N.L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G.A., Zelenetz, A.D. & Jaffe, E.S. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, **127** 2375–2390.
- Visco, C., Barcellini, W., Maura, F., Neri, A., Cortelezzi, A. & Rodeghiero, F. (2014) Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Hematology*, **89** 1055–1062.
- Vitali, C., Bombardieri, S., Moutsopoulos, H.M., Balestrieri, G., Bencivelli, W., Bernstein, R.M., Bjerrum, K.B., Braga, S., Coll, J. & de Vita, S. (1993) Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis and Rheumatism*, **36** 340–347.
- Zanella, A. & Barcellini, W. (2014) Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*, **99** 1547–1554.

DISCUSSION

L'AHAI-AC est une pathologie rare et cette étude est à ce jour la plus grande série descriptive française sur les AHAI-AC. Le recrutement a été fait sur le CHU de Lyon, dans les centres de médecine interne et d'hématologie, ce qui permet d'éviter un possible biais de recrutement.

Caractéristiques cliniques et étiologies

Une AHAI peut survenir à tout âge de la vie. Chez l'adulte, la moyenne d'âge diagnostique semble varier entre 50 et 60 ans^{16,24,26,27}, ce qui est plus jeune d'une dizaine d'année que notre étude. Il existe, comme retrouvé dans notre série, une discrète prédominance féminine.

Le taux d'AHAI-AC primaire est deux fois moins important que celui décrit dans la littérature, compris entre 35 et 50%^{4,5,9,24,28,29}. La durée de suivi prolongée de notre étude peut être une explication, entraînant la découverte de pathologies associées qui peuvent apparaître des années plus tard. Le recrutement de patients consécutifs, dans les services de médecine interne et d'hématologie peut aussi expliquer cette différence. Cette répartition pourrait donc mieux refléter la répartition des AHAI-AC que lorsque le recrutement est fait dans un centre ternaire. En effet, dans notre étude, près de la moitié des patients ont une hémopathie maligne associée, alors que Roumier *et al.* rapportent 23% dans leur série²⁴ et Genty *et al.* 21%²⁵.

Traitements

La corticothérapie reste le traitement de première intention, avec dans notre étude, un taux de réponse similaire à celui de la littérature, proche de 80%. Ces patients nécessitent, pour 53 et 56% d'entre eux, une seconde ligne de traitement^{23,24}.

Notre étude rétrospective recueille des données sur 10 ans, avec le début de l'ère du rituximab. Ce traitement prend de plus en plus d'importance dans la prise en charge des AHAI-AC comme décrit dans l'article. Son étude d'abord dans des études rétrospectives, puis des évaluations de sécurité, fait actuellement l'objet d'évaluations prospectives de supériorité dans le traitement des AHAI-AC.

Dans notre étude, 23 patients ont été splénectomisés, pour la moitié en seconde ligne de traitement. Les patients splénectomisés en première ligne étaient pour la plupart atteints d'un lymphome de la zone marginale et la splénectomie était donc recommandée dans le cadre du traitement de leur lymphome. Parmi ces patients splénectomisés, la moitié a présenté au moins une infection sévère, et la moitié des

patients décédés le sont dans les suites d'une infection. Les infections sévères sont observées plus fréquemment chez les splénectomisés, sans que la splénectomie ne soit identifiée comme facteur pronostique de mortalité²³. Des mesures spécifiques sont nécessaires chez ces patients pour la prévention du risque infectieux³⁰.

Près de deux tiers des patients de notre étude ont nécessité une transfusion, le plus souvent au moment du diagnostic d'AHAI. Seul 7% de ces patients ont présenté un incident transfusionnel, et c'était pour la plupart uniquement de la fièvre ou des frissons. Certaines données de la littérature indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'hémolyse ou d'allo-immunisation dans cette population³¹. L'étude de Roumier *et al.* n'observe aucun incident post transfusionnel²⁴. Il n'y a aucune contre-indication à la transfusion et celle-ci doit être faite si elle est nécessaire, mais doit rester prudente^{5,7}.

Evolution

Infections

Le nombre d'infection sévère dans notre étude est élevé. La majorité des sepsis d'étiologie connue étaient d'origine pulmonaire. Sept patients (5%) ont présenté une pneumocystose. Un patient avait une AHAI primaire pour laquelle il avait reçu de fortes doses de corticoïdes et du rituximab un mois auparavant. Trois patients avaient une AHAI secondaire à une hémopathie maligne pour laquelle ils avaient reçu du rituximab dans le cadre d'une polychimiothérapie. Les trois autres patients n'avaient pas reçu de rituximab auparavant, mais avaient été traités de manière prolongée par corticothérapie (mais l'un avait été splénectomisé). Aucun de ces patients n'avait eu de prophylaxie par cotrimoxazole. On retrouve dans la littérature quelques cas de pneumocystose chez des patients traités pour des AHAI, le plus souvent après traitement par rituximab. Reynaud *et al.* rapporte, dans une méta-analyse de 21 études incluant 409 patients recevant du rituximab pour une AHAI, 1 seule étude décrivant un cas de pneumocystose^{16,18}. Dans l'étude GIMENA, de 308 AHAI primaires, 4 patients ont déclaré une pneumocystose (1,3%)²³. Devant la potentielle gravité de cette complication, une prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole (en l'absence d'intolérance connue) doit être envisagée, en particulier si le patient reçoit une corticothérapie prolongée associée au rituximab⁶.

Le risque thrombo-embolique est plus élevé chez les patients ayant une AHAI que dans la population générale³³. Le risque semble particulièrement important lors de l'hémolyse active et apparaît corrélé à la sévérité de l'AHAI-AC³⁴. Le taux de thrombose chez ces patients est entre 11 et 20%, comme dans notre série^{23,24,34,35}. Les événements thrombotiques sont rapportés plus fréquemment chez les patients splénectomisés^{2,23,36}, ce qui n'est pas le cas dans notre travail. Une prophylaxie anticoagulante doit être proposée chez les patients hospitalisés durant la phase active d'hémolyse, quels que soient leurs autres facteurs de risque thrombo-embolique.

Mortalité

La mortalité est plus importante dans notre étude que rapporté dans la littérature où elle varie entre 8% et 21%²²⁻²⁵. La durée de suivi prolongée de notre série peut être un point influant l'augmentation de la mortalité globale. De plus, le taux de patients avec hémopathie maligne semble plus important dans notre série que dans la littérature, et près de la moitié des patients ayant une AHAI-AC associé à une hémopathie maligne sont décédés à la fin du suivi.

Limites de l'étude

Cette étude comporte les biais inhérents aux études rétrospectives. En effet, nous avons dû exclure des patients pour lesquels le nombre de données manquantes était trop important, mais nous avons inclus plusieurs patients pour qui certaines données n'ont pas été retrouvées dans les dossiers, notamment celles antérieures aux années 2000. La taille des 3 groupe est très variable, rendant difficiles certaines comparaisons (inflation du risque α par multiplicité des tests, défaut de puissance). Enfin, le caractère observationnel de l'étude (c'est-à-dire sans randomisation) empêche le contrôle des facteurs de confusions.

Conclusion et perspectives

Alors que la prise en charge des AHAI-AC est en évolution, notre étude permet de mettre en évidence certains points d'importance. La proportion d'AHAI-AC primaire est plus faible dans notre étude que dans la littérature, possiblement d'une part du fait du recrutement par un centre d'hématologie important à Lyon, et d'autre part du fait du suivi prolongé chez des patients pour lesquels la pathologie associée peut survenir des années après le diagnostic d'AHAI-AC. Cette étude met en évidence un taux d'infection sévère important dans cette population, en faisant la seconde cause de mortalité, après l'évolution défavorable de la pathologie sous-jacente. Il est donc nécessaire d'éduquer ces patients sur le risque infectieux, de les vacciner et de discuter certaines prophylaxies, notamment pour la pneumocystose après rituximab. Enfin, la mortalité est importante dans notre étude, pouvant rendre compte de l'impact du pronostic de la pathologie sous-jacente, et mettant en évidence la gravité de cette maladie et l'importance du suivi rapproché de ces patients.

Le rituximab étant de plus en plus utilisé dans le traitement des AHAI-AC, des études sur l'évolution et le pronostic à long terme des patients sous ce traitement nous permettraient d'évaluer l'impact de l'évolution des prises en charges et thérapeutiques.

IV. BIBLIOGRAPHIE (texte en français)

1. Hayem G. Sur une variété particulière d'ictère chronique. Ictère infectieux chronique splénomégalique. *Presse Medicale* 1898; 6:121–125.
2. Allgood JW, Chaplin H. Idiopathic acquired autoimmune hemolytic anemia. A review of forty-seven cases treated from 1955 through 1965. *Am J Med.* août 1967;43(2):254- 73.
3. Mack P, Freedman J. Autoimmune hemolytic anemia: a history. *Transfus Med Rev.* juill 2000;14(3):223- 33.
4. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev.* mai 2014;13(4- 5):560- 4.
5. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 1 juin 2017;129(22):2971- 9.
6. Michel M, Aladjidi N, Godeau B, Bertrand Y. PNDS AHAI de l'adulte et de l'enfant – Actualisation Février 2017. 2017.
7. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 16 sept 2010;116(11):1831- 8.
8. Michel M. [Characteristics of warm autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome in adults]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. sept 2008;37(9):1309- 18.
9. Barros MMO, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev.* juill 2010;24(3):195- 210.
10. Prabhu R, Bhaskaran R, Shenoy V, G R, Sidharthan N. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India. *Blood Res.* juin 2016;51(2):88- 94.
11. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. avr 2014;43(4 Pt 2):e97- 104.
12. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 21 mai 2015;125(21):3223- 9.
13. Park SH. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: classic approach and recent advances. *Blood Res.* juin 2016;51(2):69- 71.
14. Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, Kallies KJ, Bottner WA. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. *Am J Surg.* déc 2012;204(6):1014-1019; discussion 1019-1020.
15. Giudice V, Rosamilio R, Ferrara I, Seneca E, Serio B, Selleri C. Efficacy and safety of splenectomy in adult autoimmune hemolytic anemia. *Open Med Wars Pol.* 2016;11(1):374- 80.

16. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet A-S, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* avr 2015;14(4):304- 13.
17. Laribi K, Bolle D, Ghnaya H, Sandu A, Besançon A, Denizon N, et al. Rituximab is an effective and safe treatment of relapse in elderly patients with resistant warm AIHA. *Ann Hematol.* avr 2016;95(5):765- 9.
18. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard J-F, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol.* mars 2009;84(3):153- 7.
19. Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, Chambost H, Bertrand Y, Armari-Alla C, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *Br J Haematol.* juin 2017;177(5):751 - 8.
20. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. 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). *Am J Hematol.* janv 2017;92(1):23- 7.
21. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* nov 2013;163(3):393- 9.
22. Sève P, Philippe P, Dufour J-F, Broussolle C, Michel M. Autoimmune hemolytic anemia: classification and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol.* déc 2008;1(2):189- 204.
23. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 6 nov 2014;124(19):2930- 6.
24. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.* sept 2014;89(9):E150-155.
25. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. [Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases]. *Rev Med Interne.* nov 2002;23(11):901- 9.
26. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, Khan I, Cahill MR, Gilligan O, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* oct 2013;163(1):118- 22.
27. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* janv 2008;22(1):17- 31.
28. Alonso H-C, Manuel A-AV, Amir CGC, Sergio R-R, Allan P, Xavier L-K, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: experience from a single referral center in Mexico City. *Blood Res.* mars 2017;52(1):44- 9.
29. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* oct 2014;99(10):1547- 54.

30. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ*. 20 août 2005;331(7514):417- 8.
31. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet Lond Engl*. 19 déc 1992;340(8834- 8835):1515- 7.
32. L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol*. janv 2015;168(2):175- 85.
33. Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, Leux C, Perrin F, Visomblain B, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev*. nov 2015;14(11):1023- 8.
34. Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematol Amst Neth*. févr 2003;8(1):53- 6.
35. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 1 oct 2009;114(14):2861- 8.

V. CONCLUSION



Nom, prénom du candidat : Langlois Marie-Elodie

CONCLUSIONS

ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE A ANTICORPS CHAUDS CHEZ L'ADULTE : UNE SERIE MONOCENTRIQUE DE 146 PATIENTS CONSECUTIFS

INTRODUCTION

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une pathologie rare avec une incidence annuelle estimée entre 1 et 3 pour 100 000 personnes. L'anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds (AHAI-AC) représente 70 à 80% des AHAI. La plus grande série française publiée inclut 60 patients, avec un recrutement dans des centres ternaies entraînant possiblement un biais de sélection. Notre étude a pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques, les étiologies, l'évolution et le traitement des AHAI-AC dans une série de patients consécutifs représentatifs de l'ensemble du spectre clinique de cette entité au CHU de Lyon.

METHODES

Cette étude de cohorte rétrospective, monocentrique, incluait des patients consécutifs identifiés via le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du CHU de Lyon avec le diagnostic d'AHAI-AC entre janvier 2004 et février 2015, dans les services d'hématologie (54%) et de médecine interne (46%). Les patients étaient retenus dans l'analyse en cas de diagnostic d'AHAI-AC confirmé, en l'absence de causes d'anémie hémolytique héréditaire ou acquise. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir d'un formulaire standardisé. Les données ont été analysées avec les méthodes statistiques usuelles (test de Student, Chi2, test exact de Fisher, courbe de Kaplan-Meier, log-rank) avec un seuil à 0.05 pour la significativité.

RESULTATS


Nous avons inclus 146 patients, dont 83 femmes (57%), avec un âge moyen au diagnostic d'AHAI-AC de 60 ans (\pm 19 ans). Dans le groupe 1, l'AHAI était considérée comme primaire ($n=25$, 17%). Les AHAI secondaires étaient séparées en deux groupes : groupe 2 lorsqu'elles étaient associées à une pathologie hématologique maligne ($n=76$, 52%) et groupe 3 pour les autres ($n=45$, 31%). Les principales pathologies du groupe 2 étaient le lymphome B ($n=63$) dont la leucémie lymphoïde chronique ($n=35$), le lymphome T ($n=3$), ou le lymphome de Hodgkin ($n=4$), et dans le groupe 3, la plupart des pathologies étaient auto-immunes (syndrome d'Evans ($n=14$), lupus ($n=8$), ou l'association des deux ($n=12$)) et infectieuses. Au diagnostic, aucune différence de critère clinique ou biologique n'était mise en évidence entre les trois groupes. 86 patients ont reçu une corticothérapie seule en première ligne de traitement, significativement moins dans le groupe 2 ($n=30$, 39%) que dans le groupe 1 ($n=23$, 92%) ou 3 ($n=33$, 73%) ($p<0,001$), avec un taux de réponse initial de 80%. 86 patients ont reçu au moins une seconde ligne de traitement, significativement plus dans le groupe 2 ($n=55$, 72%) que dans le groupe 1 ($n=8$, 32%) ou 3 ($n=24$, 53%) ($p<0,04$). Les traitements les plus utilisés en seconde ligne étaient le rituximab ($n=40$, 46%), la corticothérapie ($n=17$, 20%) et la splénectomie ($n=12$, 14%). Après 51 mois de suivi en moyenne, 107 patients (72%) étaient en rémission complète, avec une réponse globale significativement plus importante dans le groupe 3 ($n=42$, 93%) par rapport au groupe 2 ($n=58$, 76%) ($p=0,02$). On ne trouvait pas de différence significative entre les trois groupes pour la survenue de thrombose, infection sévère ou cancer pendant le suivi. Près de la moitié des patients ont présenté une infection sévère durant le suivi. 46 patients (31%) étaient décédés à la fin du suivi. Les causes les plus communes de décès étaient la progression de l'hémopathie maligne ($n=13$, 28%) et les infections sévères ($n=12$, 26%). La médiane de survie à 5 ans était plus élevée pour les patients du groupe 3 comparés à ceux du groupe 2 (56 mois versus 45 mois, $p=0,007$), sans différence significative avec le groupe 1.

CONCLUSION

Les AHAI-AC constituent un groupe extrêmement hétérogène de patients. La rareté des formes idiopathiques dans notre expérience justifie d'un bilan exhaustif lors de la découverte d'AHAI. Les

AHAI-AC les plus représentées dans notre cohorte sont les AHAI-AC secondaires à des hémopathies. La mortalité totale de notre série semble plus élevée que dans la littérature, possiblement en lien avec le recrutement hématologique. La morbi-mortalité infectieuse est majeure et nécessite des précautions particulières chez ces patients. Parmi les AHAI-AC secondaires, la survie est supérieure chez les patients n'ayant pas d'hémopathie. Le principal traitement reste la corticothérapie en première intention. Le rituximab est actuellement en train de prendre une place importante en seconde intention, devant la splénectomie.

Le Président de jury,
Nom et Prénom
Signature

DURIEU Isabelle


VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux


Professeuse Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 30/06/2017

MARIE-ELODIE LANGLOIS : Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds chez l'adulte : une série monocentrique de 146 patients consécutifs.

RESUME

INTRODUCTION : L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une pathologie rare avec une incidence annuelle estimée entre 1 et 3 pour 100 000 personnes. 70 à 80% des AHAI sont à anticorps chauds (AHAI-AC). Notre étude a pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques, les étiologies, l'évolution et le traitement des AHAI-AC dans une série de patients consécutifs représentatifs de l'ensemble du spectre clinique de cette entité sur le CHU de Lyon.

METHODES : Cette étude de cohorte rétrospective, monocentrique, incluait des patients avec le diagnostic d'AHAI-AC confirmé, de 2004 à 2015, dans les services d'hématologie (54%) et de médecine interne (46%) du CHU de Lyon. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir d'un formulaire standardisé. Les données ont été analysées avec les méthodes statistiques usuelles (test de Student, Chi2, test exact de Fisher, courbe de Kaplan-Meier, log-rank) avec un seuil à 0.05 pour la significativité.

RESULTATS : Nous avons inclus 146 patients, dont 83 femmes (57%), avec un âge moyen au diagnostic d'AHAI-AC de 60 ans (\pm 19 ans). Dans le groupe 1, l'AHAI était considérée comme primaire (n= 25, 17%). Les AHAI secondaires étaient séparées en deux groupes : groupe 2 lorsqu'elles étaient associées à une pathologie hématologique maligne (n=76, 52%) et groupe 3 pour les autres (n=45, 31%). Les principales pathologies du groupe 2 étaient des lymphomes B (n=63) et dans le groupe 3, la plupart des pathologies étaient d'origine auto-immunes (syndrome d'Evans et lupus principalement, n=34) ou infectieuses (n=7). 86 patients ont reçu une corticothérapie seule en première ligne de traitement avec un taux de réponse initial de 80%. 86 patients ont reçu au moins une seconde ligne de traitement, significativement plus dans le groupe 2 (p=0.04). Les traitements les plus utilisés en seconde ligne étaient le rituximab (n=40, 46%), la corticothérapie (n=17, 20%) et la splénectomie (n=12, 14%). Après 51 mois de suivi en moyenne, 107 patients (72%) étaient en rémission complète. Près de la moitié des patients a présenté une infection sévère durant le suivi. 46 patients (31%) étaient décédés à la fin du suivi. Les causes les plus communes de décès étaient la progression de l'hémopathie maligne (n=13, 28%) et les infections sévères (n=12, 26%).

CONCLUSION : Les AHAI-AC constituent un groupe extrêmement hétérogène de patients. La rareté des formes idiopathiques dans notre expérience justifie la réalisation d'un bilan exhaustif lors de la découverte d'AHAI. Les AHAI-AC les plus représentées dans notre cohorte sont les AHAI-AC secondaires à des hémopathies. Le principal traitement reste la corticothérapie en première intention. Le rituximab prend actuellement une place importante en seconde intention, devant la splénectomie. Cette étude met en évidence un taux d'infection sévère important dans cette population, en faisant la seconde cause de mortalité, après l'évolution défavorable de la pathologie sous-jacente. Enfin, la mortalité est importante dans notre étude, pouvant rendre compte de l'impact du pronostic de la pathologie sous-jacente, et mettant en évidence la gravité de cette maladie et l'importance du suivi rapproché de ces patients.

MOTS CLEFS : Anémie hémolytique auto-immune, Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds, Lupus, Lymphome

JURY :

PRESIDENT : Madame le Professeur Isabelle DURIEU

MEMBRES : Monsieur le Professeur Pascal SEVE

Monsieur le Professeur Arnaud HOT

Monsieur le Professeur Hervé GHESQUIERES

DIRECTEUR : Monsieur le Professeur Jean-Christophe LEGA

Date de soutenance : 8 Septembre 2017