

Anémies Hémolytiques Auto-Immunes de l'Adulte: Du diagnostic au traitement



Dr Marc MICHEL, service de Médecine
Interne, CHU Henri Mondor, Créteil

Epidémiologie des AHAI

- Incidence annuelle ~ **1/80 000** (USA, Danemark)
- Age = petite enfance à > 80 ans (Ac. chauds)
- 73% des patients > 40 ans au diagnostic
- Sexe ratio F 60% / H 40%
- MAF rare++ (8-25% des AHAI) > 55-60 ans, sexe ratio = 1
- Hémoglobinurie paroxystique à « frigore » = exceptionnelle (enfant)

Pronostic des AHAI « chaudes »

- Littérature => mortalité ~ **10-20%** dans les formes chroniques de l'adulte
- Henri Mondor: N = 83 cas dont **74 AHAI à Ac. « chauds » (16 Evans)**, suivi moyen de 48 mois
13 décès (**18%**):

- **Sepsis = 5**
- **LMNH = 3**
- **Leucémie aigue = 2**

Examens à réaliser au diagnostic d'AHAI

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

AHAI = Anémie hémolytique

NFS = Anémie normochrome macrocytaire



Régénérative = ↗ Réticulocytes ($>120,000/\text{mm}^3$) ~ 80%



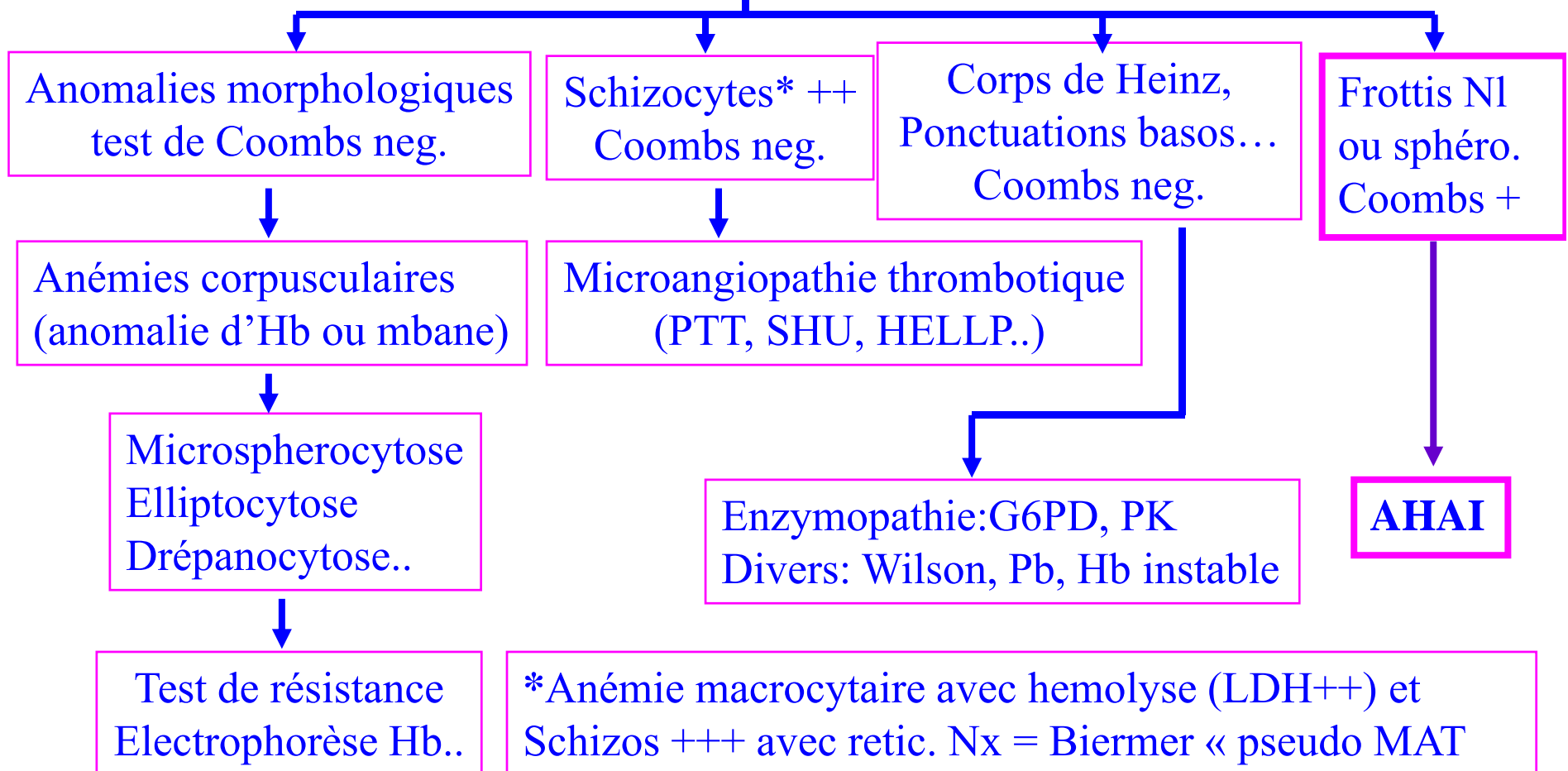
Hémolytique – ↗ LDH (80%), ↗ Bili. Libre (80%),
↘ Haptoglobine ($>90\%$)

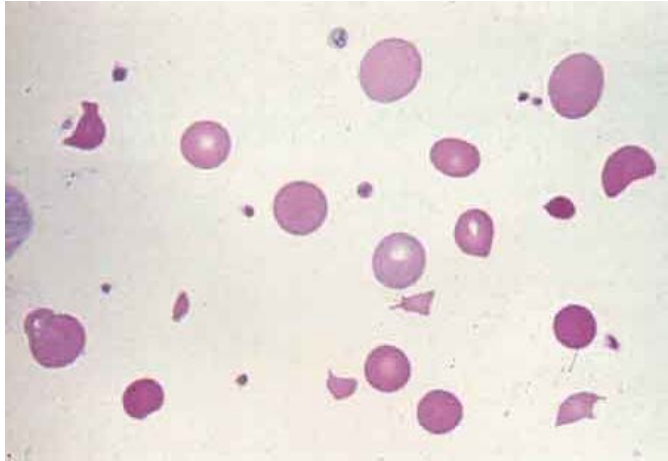


Intravasculaire = Hémoglobinurie/némie, hemosiderinurie

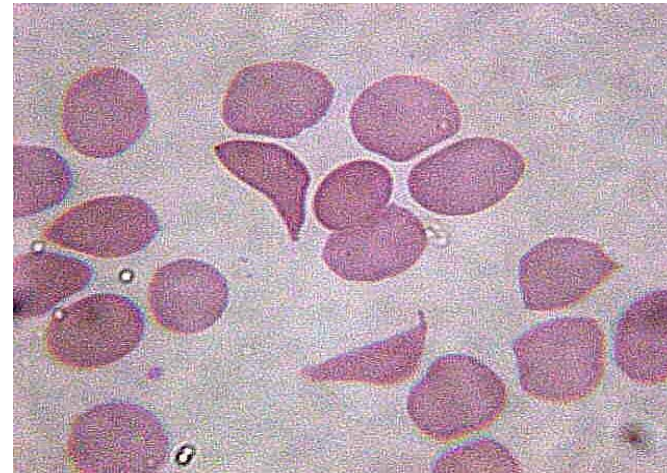
Anémie hémolytique

Frottis sanguin + test de Coombs direct





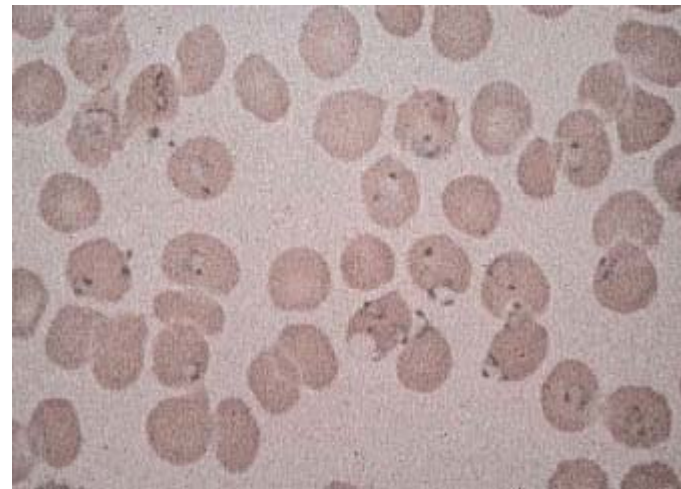
schizocytes



drépanocytose



microsphérocytose



Paludisme

Examens à réaliser au diagnostic d'AHAI

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

2. Typer l'AHAI:

- Test de **Coombs direct** (sensibilité > **95%**),
IgG/ C3d, 1/2 quantitatif
- Tester l'amplitude thermique de l'auto Ac.
4°C-37°C
- **Recherche d'agglutinines froides (>1/500):**
pas forcément pathogènes (AHAI « mixtes »)

2. Typage l'AHAI:

- Test d'**élution** avec un panel d'Ag:
Inutile si Coombs + C3 seul
Peut être utile dans **3 circonstances**:
 - 1) Coexistence d'alloAc. et d'autoAc. suspectée (pré-transfusion)
 - 2) AHAI à Coombs – (< 500 Ac/GR, faible affinité, IgA)
 - 3) AHAI induite par un médicament (eluât -)
- **L'identification et titrage des Ac. Sériques** (Coombs indirect): positive dans environ 50% des cas (spécificité à comparer à celle de l'eluât). Présence d'allo-anticorps. La spécificité des auto-ac. n'a pas de valeur pronostic

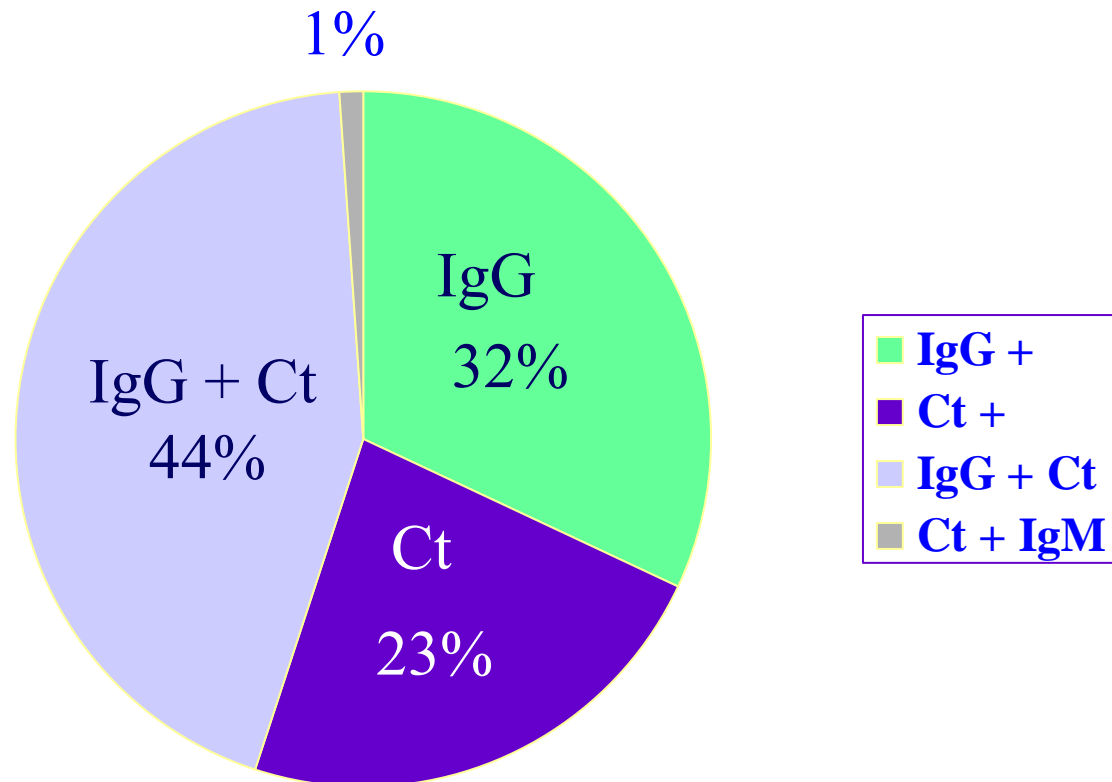
AHAI: Classification (1)

Selon les propriétés **immuno-chimiques** de l'auto-anticorps en cause:

- **AHAI à anticorps « chauds »** (35 - 40°C): **70%** des cas, IgG contre un Ag du groupe Rh. Coombs + IgG ou IgG + complément (Ct). Hémolyse extra vasc., siège **splénique**
- **AHAI à anticorps « froids »*** (4°C): **16-32%**, de type IgM, Coombs de type Ct isolé. hém. Intra et/ou extra-vasculaire de siège **intra-hépatique**
- Formes **mixtes (7-10%)** avec taux faibles d'agglu. froides
- *IgM à large amplitude thermique (0-37°C), active même à taux faible +++

Spécificité du test de Coombs AHAI « chaudes » (série H Mondor)

N = 72 patients
Coombs direct +
69/72 (96%)



N = 83 cas d'AHAI, 72 (86%) ac. chauds, 11 (14%) MAF

Examens à réaliser au diagnostic d'AHAI

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

AHAI: Classification (2)

Formes **primitives** (« idiopathiques ») ou **associés** (« secondaires »):

AHAI à anticorps « chauds »

- « idiopathiques »
- Secondaires dans **22-80%** des cas

AHAI à anticorps « froids »

- « idiopathique » = MAF (hémopathie lymphoïde clonale B avec IgM kappa)
- post-infectieuses, transitoires (EBV, CMV, Mycoplasme...), LMNH B de haut grade..
- « Hémoglobinurie paroxystique à frigore » (rare ++ /enfant)

AHAI induites par les médicaments (10%)

- C3G (ceftriaxone, cefotetan), AINS, TMP-SMX... => 3 mécanismes: auto-immun, CIC (néoAg-GR), adsorption par les GR.

AHAI « chaudes »: maladies associées

- **LMNH (LLC)**, LAID, Hodgkin, leucémie à LGL, myélome
- **Maladies auto-immunes** (Lupus, CBP, HAI, Biermer, PR, RCH, Basedow, Sjogren, SAPL, Thymome...)
- **Deficits immunitaires**: DICV, Déficit en IgA, Syndrome hyper IgM, post-BMT, syndrome de Canale-Smith...
- **Tumeurs solides**: Adénome du pancréas, kyste mésentère, Kaposi, ovaire (tératome, kyste dermoïde), côlon....
- Infections: grippe, hépatite A, C, MNI, parvo B19, CMV, **VIH**...
- Grossesse
- Insuffisance rénale chronique (?)
- Médicaments (QS)

AHAI « idiopathiques » versus IIaires

Auteur	N	<u>Idiopathique</u>	<u>IIaire</u>
Dameshek	43	50%	50%
Dacie	199	56%	44%
Dausset	106	78%	22%
Engelfriet	539	45%	65%
Sokol	1694	61%	39%
Henri Mondor	72	49%	51%

AHAI « chaudes »: Etude Henri Mondor

- N = **72 patients**, suivi moyen de **48 mois** après une enquête étiologique non standardisée **37/72** formes **Ilaires ou associées soit 51% du total** dont:
 - Hémopathies lymphoïdes: **n = 15** (dont 4 LLC et 4 LMNH B à petites cellules)
 - Maladies auto-immunes et/ou systémique: **n = 14** (dont n = 7 lupus et 2 LLD)
 - Médicaments: **n = 3** (Aldomet, Tegretol)
 - Divers: **n = 5**

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

AHAI à anticorps « froids »

- a) **Contexte aigu** ++ avec Sd infectieux chez adolescent ou adulte jeune:
⇒ Sérologies Myc. Pneumoniae (anti-I), EBV (anti-i) >>
autres: CMV...
- b) Acrosyndrome au froid, anémie modérée, sujet > 50 ans, Agglu froides > 1/1000 = MAF très probable.
⇒ EPP + IEP (IgM kappa monoclonale)
⇒ **Myélogramme** +/- caryotype (Trisomie 3q, trisomie 12) **et/ou BOM** (lymphome lymphoplasmocytaire, B CD20+ κ +), + rarement LMNH de haut grade

Ex. compl. à la recherche d'une hémopathie sous-jacente (AHAI « chaudes »)

	AHAI (n = 72)	AHAI «idiop.» (n = 35)	AHAI Iraires (n = 37)	AHAI Iraires à hémopathie (n = 15)	Autres AHAI Iraires (n = 22)
EPP*	66 (92%)	32 (91%)	34 (92%)	13 (87%)	21 (95%)
- Hypoy	12 (18%)	2 (6%)	10 (29%)	9 (70%)	1 (4.5%)
- Pic	6 (9%)	4 (12.5%)	2 (5,8%)	0 (0%)	2 (9,5%)
- Hypery	12 (18%)	5 (15.5%)	7 (20,5%)	2 (15%)	5 (24%)
TDM*	33 (46%)	14 (40%)	19 (51%)	9 (60%)	10 (45%)
anormal	8 (25%)	0 (0%)	8 (42%)	4 (45%)	4 (40%)
BOM*	26 (36%)	10 (28%)	16 (43%)	8 (53%)	8 (36%)
anormale	7 (27%)	1 (10%)	6 (37,5%)	6 (75%)	0 (0%)

AHAI « chaudes »: Recherche d'une hémopathie sous-jacente

- La présence d'une **hypoy** sur l'EPP était significativement corrélée à la présence d'une hémopathie lymphoïde sous-jacente ($p = 0.001$)
- La BOM n'a permis à elle seule de retenir le diagnostic d'hémopathie lymphoïde de bas grade **dans 1 seul cas** sur 6 (LMNH B de bas grade).
- La TDM TAP réalisée que dans 46% des cas était anormale dans 8/33 cas ($\gamma\gamma > 1$ cm dans 6 cas, une tumeur du rein, une masse abdominale pseudo-tumorale)

AHAI « chaudes »: Examens complémentaires à réaliser

- **AAN, anti-ADN, anti ECT, anti-muscles lisses...**
- FR si signes articulaires
- AcL + recherche d'ACC* si atcd de thrombose / FCS et/ou AAN +
- Sérologie VIH
- Autres sérologies (hépatites, VHC**, EBV, CMV...) fonction du contexte
- *BHCG* (?)
- **EPP (DICV, LMNH) + IEP sang +++**
- **TDM thoraco-abdo-pelvien (sauf si LES évident)**
- BOM non systématique (oui si hypoy ou pic sur EPP et/ou $\gamma\gamma$ au scanner)

*

Modalités de surveillance ?

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

Traitement des AHAI

- **Aucune étude contrôlée** disponible
- Données uniquement rétrospectives (≤ 1980)
- La CAT doit tenir compte:
 - Du type d'AHAI: AHAI « chaudes » versus « froides »
 - De l'âge (tolérance de l'anémie, risque infectieux ++)
 - De la présence ou non d'une maladie sous-jacente

AHAI à anticorps « froids »

- Traitement avant tout symptomatique +++
- Corticoïdes / splénectomie = inefficaces
- Alkylants / IFN α / analogues purines idem
- Chloraminophène => leucémogène
- Endoxan per os (diminution du taux d'agglu froides dans 25% des cas)
- **Rituximab** => une étude récente

Rituximab et MAF

Berentsen S. *Blood* 2004

N = 27 patients (9 H/18 F, age m = 71 ans) avec MAF
Rituximab 375mg/m² x 4

. Si échec à M3 ou récurrence: **Rituximab n° 2 + IFN γ s/c**
5MUI x 3/semaine pdt 20 semaines

Critères de réponse

- . RC = Hb Nle, pas d'hémolyse, pas de SF de maladie, pic indétectable, pas de prolifération clonale détectable dans le sang et sur la moelle (BM à 3 et 6 mois !)
- . RP = \nearrow ≥ 2 g/dL + réduction $\geq 50\%$ du pic, amélioration des SF et pas de besoin transfusionnel.

MAF et Rituximab: Patients

	Hb (g/dL)	IgM (g/L)	Agl. Fr. Titre (4°C)
Moyenne	8.5	11.1	
Médiane	8.2	5.0	6000
Range	6.2-12.3	0.6-51.7	64 - 256 000

MAF et Rituximab: Résultats

- Réponse chez 14/27 (52%) patients après 1 cycle (1 RC, 13 RP)
- Rechute 8/14 retraités par ritux. seul (n=5) ou + IFN (n=3) => 5 RP (2 sous IFN) et 3 échecs
- => Au total réponse 20/37 cycles (1 RC)

- . Délai médian de réponse = 1.5 mois [0.5-4]
- . Durée médiane de réponse = 11 mois [0.5-4]

- . Tous les répondeurs suivis pdt au moins 1 an ont rechuté sauf 2 (1 RP 28 mois, 1 RC 42 mois)
- . 4 patients NR ont ↗ leur Hb de 2 à 4.3g/dL

- . Pas de facteurs prédictifs de réponse (age, sexe, Hb, pic...)

AHAI à anticorps « chauds »

Corticoides

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

Prednisone en monothérapie

- N= 27/**40** patients avec AHAI « chaude »
idiopathique traités **pendant 15 mois** à une
posologie initiale \geq **1 mg/kg/j**
- Hb au dg : 6,4 g/dl / Suivi moyen : 32 mois
 - 16 rémissions dont **13 RC** et **3 RP** (Hb > 10g/dL ou gain > 2 g/dL) = **60% de rémissions prolongées**
 - **10 échecs** / 1 perdu de vue

AHAI à anticorps « chauds »

Que faire chez les patients corticorésistants ou corticodépendants ($\geq 10-15$ mg/j) ?

- IgIV
- Splénectomie
- Danazol
- Immunosupresseurs
- Echanges plasmatiques
- **anti-CD20** (rituximab: Mabthéra®)

Ig IV

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

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

Splénectomie

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

Danazol

- Patients corticodépendants => épargne cortisonique suggérée par quelques études **rétrospectives non contrôlées** (N ≤ 17 cas)*
- Dose = 600 mg/j, 80% de « bonnes réponses » lorsque prescrit en 1^{ère} intention
- Effet synergique avec les corticoïdes ?
- H Mondor = 13 patients predn + dan. d'emblée
- Taux de rémission = **69%**
- 7 patients: danazol en 2^{ème} ligne => 2 RC + 1 RP

* Pignon JM et al. *Br J Haematol* 1993; 83:343-45

Immunosupresseurs

- Cyclophosphamide
- Azathioprine
- MMF
- Campath-1H (anti-CD52)
- Cyclosporine

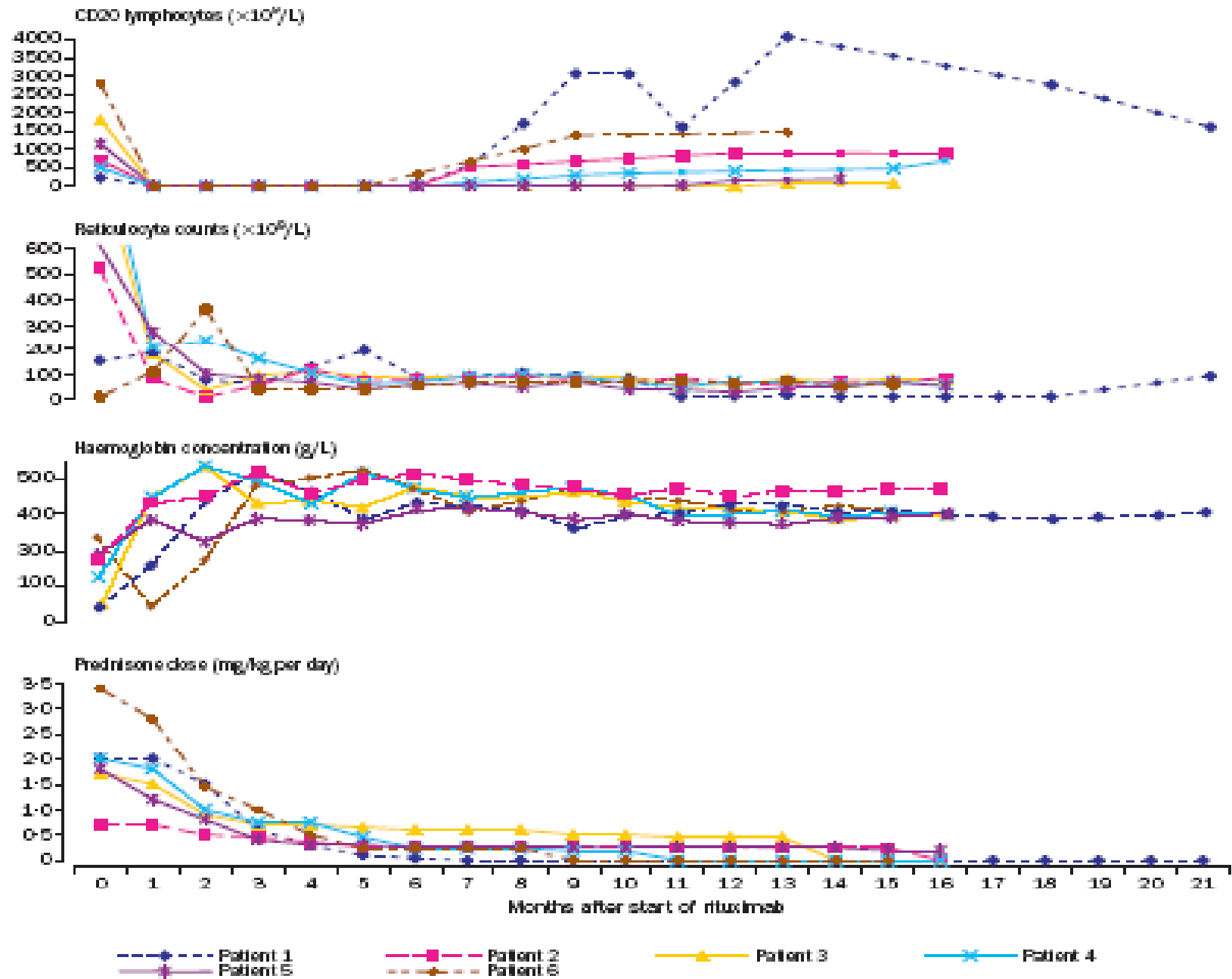
Cyclophosphamide

- Per os: 60-75 mg/m² => **40-60%** de « réponse » (épargne cortisonique dans les **3 mois**) à maintenir **au moins 6 mois** si effet + avant de diminuer.
- Bolus mensuels: 750 mg/m² (?)
- H Mondor, n = 9 patients => RC dans 3 cas (33%)
- **Fortes doses***: **50 mg/kg/j J1-J3** sans autogreffe. **6/9 RC** durable (médiane de suivi = 15 mois) sans toxicité notable (décès = 0).
- Médiane sortie d'aplasie = 16j, durée médiane hospi = 21j
- Intérêt = dans AHAI graves +++ (transfusion dépendant) et réfractaires.

Rituximab et AHAI « chaudes »:

Quartier et al. (*Lancet* 2001; 358:1511-13)

Sexe/age	Durée AHAI	Coombs	Manif. associées	Tt antérieur	Tt en cours
1) F/7	3 ans	IgG	HM	<u>Spl.</u> , prdn, MP, IVIg, Cyc.	Transf. x 3/s , prdn 2mg/kg/j, Cyc.
2) M/13	10 ans	IgG	PTI AAN +	<u>Spl.</u> , prdn, IVIg, MP, Cyc, EP	Transf x 1/s , prdn 0.7 mg/kg/j, MP
3) M/9	2.5 ans	IgG	Anti-XI	Prdn, IVIg, Csa, Aza	Transf x 1/s , prdn 1.7mg/kg/j, Csa,Aza.
4) F/35	4 ans	IgG + Ct	BMT	Prdn, Csa, IVIg	Transf x 2/s , prdn 2 mg/kg/j, Csa
5) M/24	6 ans	IgG	Hépatite C géantes	Prdn, IVIg, Csa, Aza	Transf x 5/s , prdn 1.8 mg/kg/j, Csa,Aza
6) F/13	4 ans	IgG + Ct	Anti-DNA + AcL +	Prdn, IVIg, MP	Transf x 1/s , prdn 3.5 mg/kg/j



Changes in biological variables and prednisone treatment during rituximab therapy

Rituximab et AHAI (*Lancet* 2001; 358)

Dose « standard » chez 4/6 patients = **375 mg/m² x 4**

Dans 2 cas 12 administrations au total !

. 5/6 patients laissés sous **IVIg à doses substitutives** pendant 9 mois après la dernière perfusion d'anti-CD20

. **Tolérance:**

- 1 épisode de PNA à E.Coli (S7)
- 1 épisode de bronchite fébrile (S 22)

. **Besoins transfusionnels:**

Arrêt des transfusions chez tous les patients dans les 2 semaines suivant le début du tt.

. **Aucune rechute** après un suivi de **5 à 14 mois.**

Rituximab et AHAI « chaudes »

Zecca M. et al. (*Blood* 2003; 101:3857)

- **N = 15 patients** (10 F/ 5 G), d'age médian au Dg de **2 ans** [0.3-14 ans] dont 6 AHAI et **6 Sd d'Evans**
- AHAI Haires: LES (1); PR (2); vitiligo (1), post-BMT dans 1 cas
- Ac chauds 13/15 cas; agglu froides (IgM) = 1; Cbs neg = 1
- Dans tous les cas ≥ 2 tt immunosupresseurs, splen. n = 2, **transfusion 10/15** (2-11 CG).
- Taux d'Hb pré-tt, médiane = **7.7 g/dL** [3-10 g/dL]; plaquettes (Evans) = $27 \times 10^9/L$ [4-61]
- Rituximab: 4 doses (n = 2), 3 doses (n = 10), 2 doses (n = 3)
- IVIg x 6 mois à dose substitutive

Zecca M. et al. (*Blood* 2003; 101:3857)

Critère de réponse

. + 1.5 g/dL d'Hb avec 50% de réduction du tx de réticulocytes dans les 2 mois post-Tt

Tolérance

- Immédiate => 3/15 réactions modérées (fièvre = 2; œdème VAS = 1
regressif sous HSC + B/D)
- Retardée: 1/15 infection à VZV à M2

Zecca M. et al. (*Blood* 2003; 101:3857)

Taux de réponse

- Suivi médian = 14 mois [7-28]
- -> **13/15 répondeurs (87%)**, après une durée médiane de **12 jours** post-iv n°1 (+ 1.5 g/dL Hb)
- **Gain global en Hb 7.7 ± 1.8 g/dL => 11.4 ± 2.1 g/dL à M2**
- médiane gain chez les 13 répondeurs = 4 g/dL [1.5-9]
- Négativation du Coombs dans 43% des cas.
- Evans; tx de plaq. de **$30\ 000 \pm 27$ => $118\ 000 \pm 47$**

Rechute

- 3/13 (23%) ont rechuté à M7, M8 et M10 et répondu après 2eme cure (4 cycles au total dans un cas !)

Mabthera[®] in the treatment of 34 adult patients with refractory AHA

Cabrera et al, ASH 2004

- **34 patients**, âge: 64 ans
- AHAI idiopathique (38 %), associée à hémopathie lymphoïde (41 %), connectivite (6%), etc...
- AHAI « chaudes » 73 %, « froides » 17 %
- Splénectomie 36 %
- Hb moyenne: 6.9 g/dL
- Durée évolution : 6 mois

Rituximab et AHAI de l'adulte

Cabrera et al, ASH 2004

Taux de réponse

- RC = 19/34 (**63%**) (50% MAF 64% wAHAI)
- RP = 4/34 (13%)
- NR = 11/34 (23%)

Délai avant réponse

- **70%** des réponses dans les **3 semaines**
- < 10% après 8 semaines

Rituximab et AHAI « chaudes »

- Traitement **prometteur ++**
- Délai de réponse rapide +++
- Tolérance bonne
- Durée de la réponse ?
- Nécessité d'évaluer ce traitement chez l'adulte pour en préciser la place exacte ++ (1ère ligne ?)
- Etude multicentrique contrôlée comparant rituximab à placebo chez des adultes avec AHAI évoluant depuis moins de 6 semaines (PHRC 2005)
- => RC et RP à 12 et 24 mois
- Dose cumulée de corticoïdes dans les 2 bras

AHAI et LLC

- Manifestation auto-immune la + fréqte
- ~ **4-5%** des AHAI “chaudes” associées à LLC
- AHAI observée dans ~ **10%** des LLC
- 20-35% LLC Coombs direct + (IgG>> IgM)
- **Corticothérapie efficace** dans la majorité des cas
- Autres: 2cdA, fludarabine, cyclo, campath
- **Attention Hémolyse sous Fludarabine ++ (25% dc)***
- Splenectomie à éviter (risque infectieux ++)
- **Rituximab...**

Rituximab et AHIA associées à la LLC

Gupta N et al. *Leukemia* 2002;16:1092-95

- **N = 8 patients** LLL + AHAI refractaires aux cortic. (6/8 antérieurement traités par fludarabine)
- Protocole:

Toutes les 4 semaine X 2 à 5 cycles	{	Rituximab <u>375mg/m²</u> J1
		Cyclophosphamide <u>750 mg/m²</u> J2
		Dexamethasone <u>12mg</u> J1-J7
- **Réponse initiale dans 8/8 cas**
- Médiane Hb **8.3 g/dl**[5-9.9] pre-tt =>**14.2 g/dl** post tt
- Mediane suivi = 21 mois, neutropenia grade IV dans 1 cas
- Négativation to Coombs dans 5/8 cas (62%)
- 5 patients ont rechuté après une médiane de 13 mois (nouvelle CR après “retraitement”)

Rituximab et AHAI/LLC

Zaja F et al. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1951-5

- **N = 7** patients avec MAI-associée à une LLC refractaire au tt standard (w**AIHA** = **4**, MAF = 1, PTI = 1, neuropathie axonale dégénérative = 1)
- Rituximab 375 mg/m²/ semaine x 4
- **AIHA => 1 CR** (8 mois +)
- MAF => CR (30 mois +)
- ITP => CR transitoire (6 mois), 2ème RC après nouveau tt

