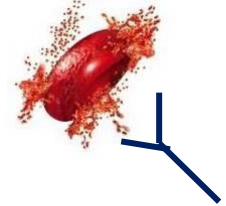


Actualités sur les Anémies Hémolytiques Auto-Immunes de l'adulte



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

www.cerecai.fr

www.marih.fr

Journée DES 13 Mai 2022



Protocole national de
diagnostic et de soins
(PNDS)

**Anémie Hémolytique
Auto-Immune**



http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2747976/fr/anemie-hemolytique-auto-immune-de-l-enfant-et-de-l-adulte

Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults:
Recommendations from the First International Consensus Meeting

Ulrich Jäger^{a,1}, Wilma Barcellini^b, Catherine M. Broome^c, Morie A. Gertz^d, Anita Hill^e,
Quentin A. Hill^e, Bernd Jilma^f, David J. Kuter^g, Marc Michel^h, Marco Montilloⁱ, Alexander Röth^j,
Sacha S. Zeerleder^{k,l,m}, Sigbjørn Berentsen^{n,o,*}

[Blood Rev.](#) 2019 Dec 5:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648. [Epub ahead of print]


REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Autoimmune Hemolytic Anemias

Sigbjørn Berentsen, M.D., Ph.D., and Wilma Barcellini, M.D.

1. Epidémiologie AHA: quoi de neuf ?

	Prévalence	Incidence	Age médian	Sex ratio (F/H)	Mortalité
AHA toutes confondues	?	2,44 / 100 000¹ * (France) !  1,8/100 000 (Danemark) (en augmentation ++)	69,5 ans ¹ [ICQ: 51-81]	55% F ¹	40 % à 5 ans ¹ 15% à 5 ans¹ AHA laire entre 15 et 64 ans
AHA à Ac. chauds	17/100 000 ²	?	58 ans	50 à 60%	8-21% ^{5,6}
MAF	1,26/100 000 (Danemark) entre 0,5 et 20 / 100 000 avec un gradient décroissant Nord-Sud	0,18/100 000 ^{2,3} (estimée entre 0,28 et 1,5 / 10⁶) ⁴ Variabilité saisonnière ++	67 ans	2F/1H	39% à 5 ans ³ Mortalité accrue / pop.Gle: adjusted hazard ratio [aHR], 1.84 ; 95% confidence interval [CI], 1.10-3.06; P 5 .020







1. Maquet J et al. Am J Hematol 2021
 3. Byslma SC et al. Blood Adv 2019
 5. Barcellini W et al; Blood 2014.

2. Hansen DL et al. Clin. Epidemiol 2020
 4. Berentsen S. et al. Blood 2020; 136:480-88
 6. Roumier M et al. Am J Hematol 2014

MAF: risque de thrombose à 5 ans ≈ **11,5%** vs 5,8% pop. contrôle appariée ³
 Moindre que pour AHA chaude ~ **20%**



Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France

Julien Maquet^{1,2} , Margaux Lafaurie^{2,3,4} , Ondine Walter^{1,2} ,
 Laurent Sailler^{1,2}, Agnès Sommet^{2,3,4}, Maryse Lapeyre-Mestre^{2,3,4} ,
 Marc Michel⁵ , Guillaume Moulis^{1,2,3} 

- Données issues du *Systeme National des Données de Santé* (SNDS) 2010-18
- **Cohorte AHEAD** incluant tous les **cas incidents d'AHAI entre 2012 et 2017** (code ICD-10: D59.1 => VVP 90% en sortie d'hospitalisation) ou ALD => **N = 9 663 patients**
- Pas de distinction entre AHAi à Ac. "chauds" ou "froids"
- Identification des cas d'AHAI Ilairees selon codes ICD-10 dans l'année suivant le diagnostic d'AHAI
- Données des patients comparées à celles de **5 témoins** issus de la pop. Ge appariées sur âge et sexe et par département (n = 47 700)
- Incidence de thromboses veineuses / artérielles et infections sévères

The 1-year mortality **was 20.5%** (95% CI: 19.7 to 21.3) in AIHA (primary AIHA: 17.9%, 95% CI: 16.8 to 18.9), versus 3.3% (95% CI: 3.1 to 3.5) in comparison

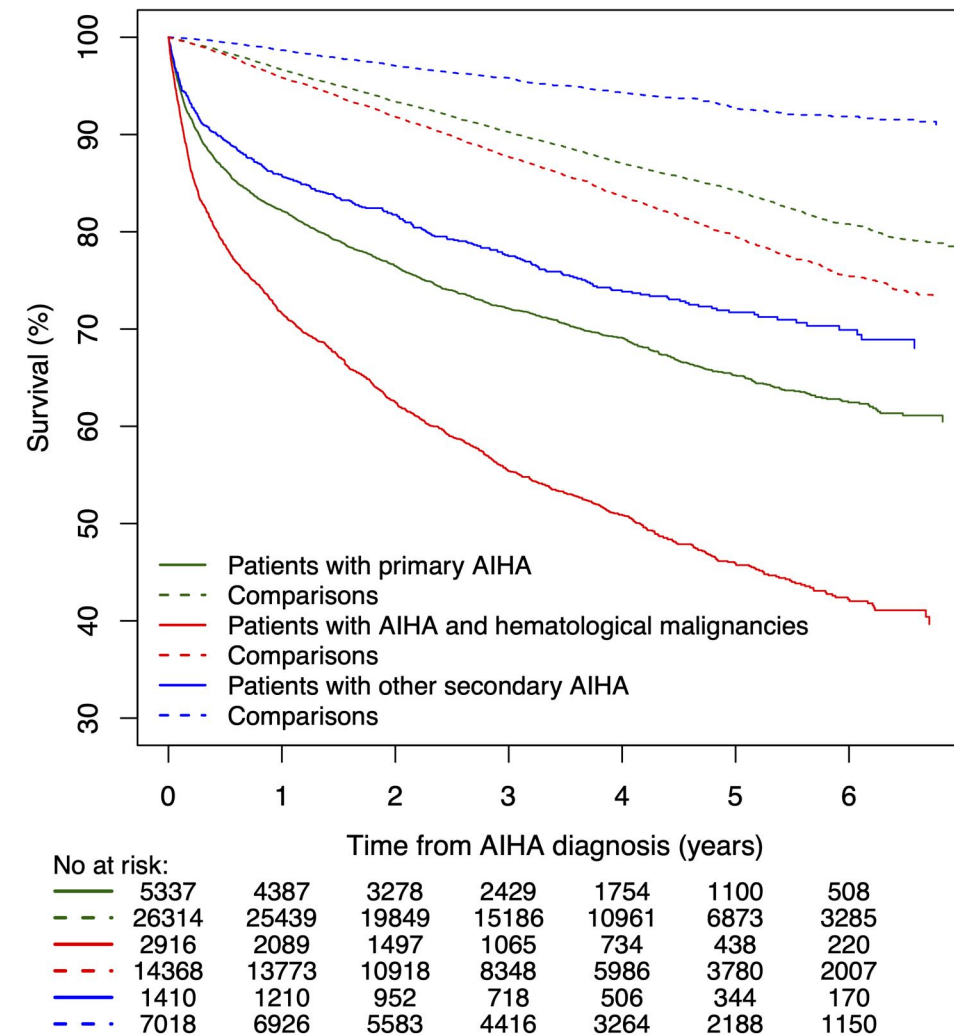
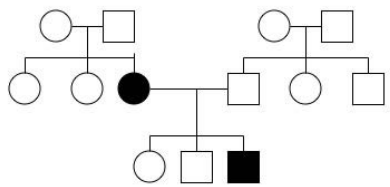


FIGURE 1 Survival in patients with autoimmune hemolytic anemia and their matched comparisons from the general population

The **1-year cumulative incidence** of hospitalization for **thrombosis** was **6.0%** (95% CI: 5.6 to 6.5) in AIHA (in primary AIHA: 5.7%, 95% CI: 5.1 to 6.4) versus 1.8% (95% CI: 1.7 to 1.9) in comparisons, of **severe infections** = **22,9%** versus 3,5%



Atcd familiaux ?

Anémie hémolytique de l'adulte

Frottis sanguin

Contexte / clinique ?

- Origine ethnique
- Voyage zone impaludée ?
- Toxique, **médicaments**, oxydant ?
- Transfusion récente ?
- SM, hémolyse intra vs extra vasculaire...

Anomalies morphos GR +

Frottis normal ou anomalies non spéc. (sphérocytes...)

Electr. Hb

Drépanocytose
Stomatocytose
Elliptocytose

MAT: PTT, SHU
Dysfonction de valve
« Pseudo MAT » du Biermer

Acanthocytose

TDA (= Coombs direct)

TDA neg

TDA +

Bleu de Cresyl (corps de Heinz)

- **recherche clone HPN**
- Sphérocytose (**EMA***, Ektacyt.)
- Déficit enz.: **G6PD, PK**
- Thalassémie
- Hb instable (rare ++)
- Toxique: intoxication au Pb, surcharge en Cu (Wilson)
- **AHAI à TDA neg**

- **AHAI**
- DIIHA
- Allo-immunisation

Si AH chronique ou intermittente **inexpliquée**

⇒ Pannel NGS dédié

Tableau 1

Classification et caractéristiques principales des AHAI

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

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

Causes/ maladies associées des/aux AHAI à Ac. « chauds » = formes secondaires

Main disorders or conditions associated with secondary wAIHA in adults.

1 Hematologic disorders and lymphoproliferative diseases:

Chronic lymphoid leukemia

T-LGL leukemia

B-cell lymphoma/ Hodgkin lymphoma

Angioimmunoblastic T cell-lymphoma

Castleman disease

Myelodysplastic syndromes/Myelofibrosis

Other immune cytopenias e.g., Evans syndrome

Solid tumors: Thymoma /Ovarian dermoid cyst/Carcinoma

2 Auto-immune and inflammatory diseases

Systemic lupus erythematosus /Antiphospholipid syndrome

Rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome

Pernicious anaemia^a/Thyroiditis^a

Myasthenia gravis^a

Auto-immune hepatitis, primary biliary cirrhosis

Ulcerative colitis

Sarcoidosis

Eosinophilic fasciitis

Formes IIaires
≈ 50-60% des cas

Infections:

Virus: HIV/Ebstein Barr virus/hepatitis C/cytomegalovirus **SARS-COV2**

Bacteria: tuberculosis / brucellosis/babesiosis bartonella

Drugs^c: antibiotics (ceftriaxone, piperacillin); NSAIDs (diclofenac); antineoplastic drugs (oxaliplatin) **check-point inhibitors** (nivolumab).

Primary immunodeficiencies

3 **Common variable immunodeficiency**

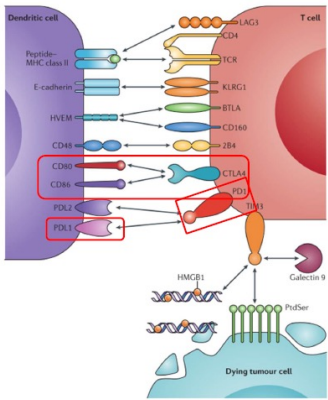
Hyper IgM syndrome^b/ALPS^b

Others :

Post-allogenic bone marrow transplantation, post-liver or small bowel transplant

Rosai-Dorfman disease

AHAI sous Inhibiteurs de check-point immunologiques (ICIs)

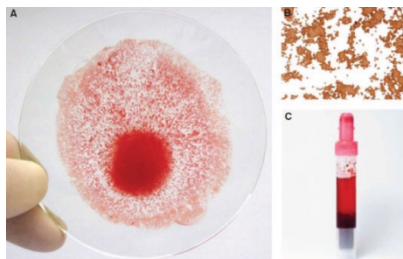


- Effet secondaire **non exceptionnel (0,25-0,5%)**
- **Plus fréquemment** observé avec les anti-PD1 et notamment le **nivolumab**
- Délai de survenue de plusieurs semaines (3- 5 semaines en médiane)
- Anémie hémolytique parfois sévère, **le TDA (Coombs direct) peut être négatif**
- Le plus souvent **cortico-sensible**, rituximab peut se discuter en 2^{ème} ligne
- **Pas de corrélation claire** avec le niveau de réponse anti-tumoral (1/3 de bon répondeurs)
- **Rapport bénéfique / risque** de la reprise de l'ICI à discuter au cas par cas en RCP (récidive dans 20-40% des cas)

MAF: modes de révélation

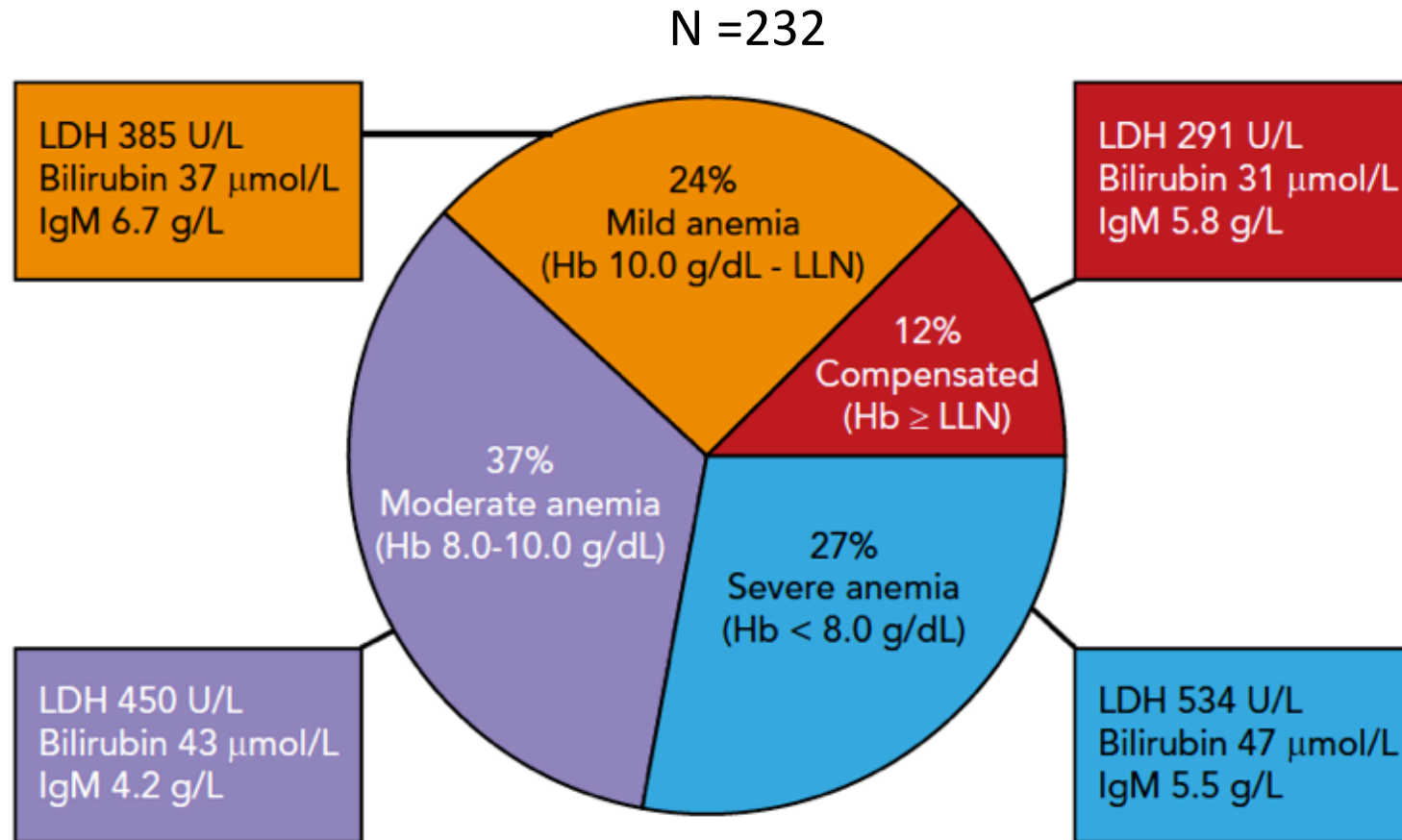


Phénotype	N	%
Anémie hémolytique avec SF circulatoires grade 1 ou absents	146	69.5%
Anémie hémolytique avec SF circulatoires grade 2-3	44	21%
SF circulatoires avec hémolyse compensée	20	9.5%
Total	210	100%



Parfois, découverte fortuite sur hémogramme (agglutination ++)

MAF: modes de révélation (2)

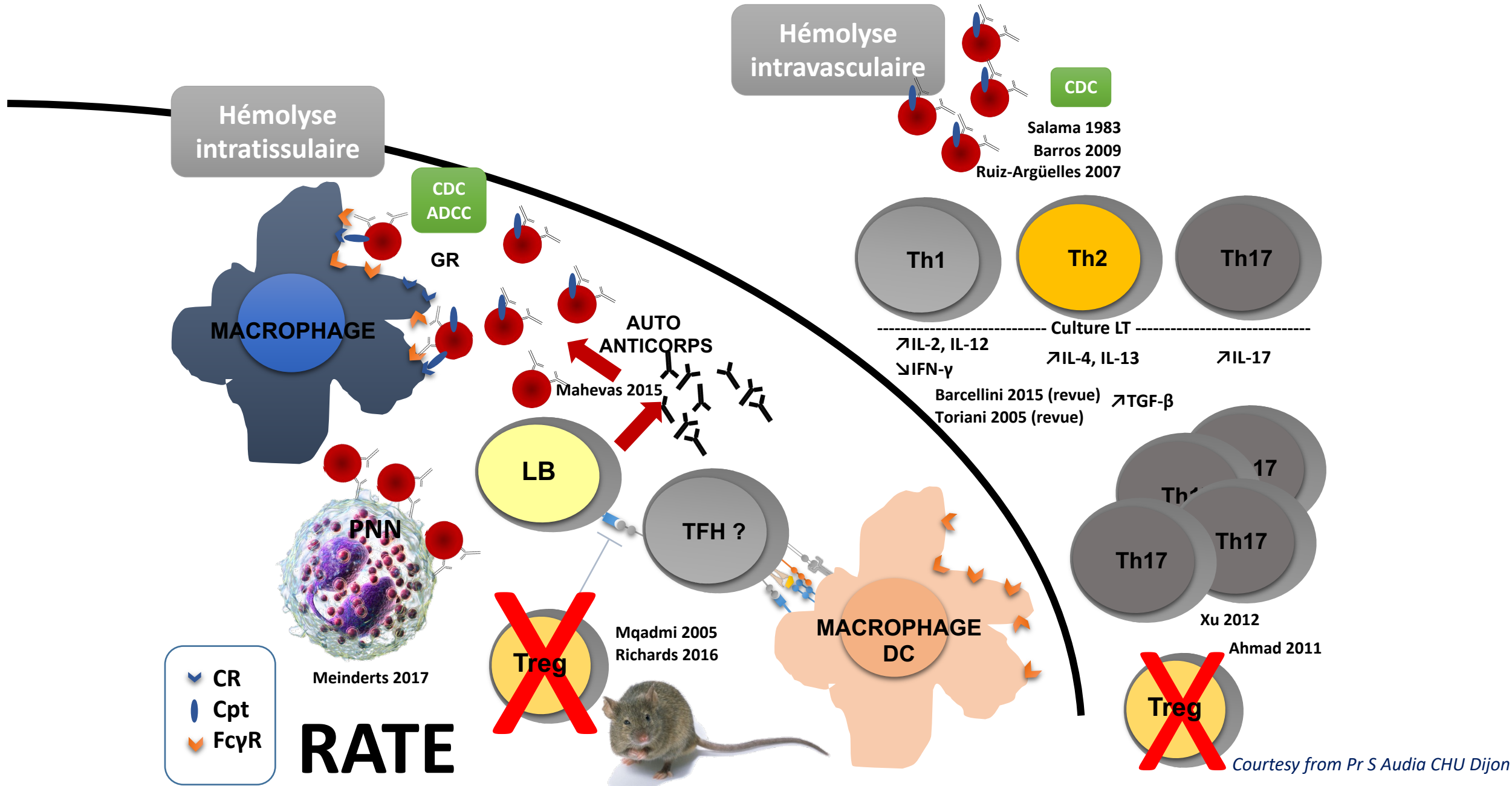


Caractéristiques immuno-histochimiques de la MAF primitive vs MW

	MAF	MW
Composant monoclonal	IgMk (90% des cas) de faible intensité (< 10 g/l)	IgM d'intensité variable, parfois très élevé avec Sd d'hyperviscosité
Restriction des chaînes lourdes et légères de l'IgM	IgH 24-34 (> 85%) IgK V3-20 (59%)	IgHV3 (83%), IgH V3-23 (24%)
Syndrome tumoral	Absent dans la majorité des cas	Présent au diagnostic dans 20-25%
Type d'infiltrat médullaire	Infiltration nodulaire (≤10%) de petits Ly. B CD19 ⁺ ,CD20 ⁺ ,CD22 ⁺ , Bcl6 ⁻ , CD27 ⁺ , CD79 ⁺ , FMC7 ⁺ , IgMk ⁺ , IgD ⁺ , CD5 [±] ,CD23 ⁻ , CD38 ⁻ Absence de lymphoplasmocytes, infiltrat plasmocytaire extra nodulaire faible (<5%), pas de fibrose, d'infiltrat para-trabéculaire	Infiltrat lympho-plasmocytaire (mixte) > 10% CD20 et CD138⁺ interstitiel et paratrabéculaire CD19 ⁺ ,CD20 ⁺ ,CD22 ⁺ , CD25 ⁺ , CD27 ⁺ , FMC7 ⁺ , IgM ⁺ , CD5 [±] ,CD23 ⁻ , CD10 ⁻
Mutations somatiques	MYD88 L2659: 0 à 20% des cas, KMT2D (MLL2) et CARD11 (30%),	MYD88 L2659 > 90% CXCR4: 30-35%
Cytogénétique	Pas d'anomalie spécifique décrite, +3 +3q,+18q décrits dans MAF <u>llaire</u>	Délétion 6q (30-50%)
Transformation en LMNH à grande cellules	Non	Possible: 5-15% des cas

2. Physiopathologie / facteurs pronostiques

2. Physiopathologie de l'AHAI



Facteurs associés à la sévérité de l'AHAI ?

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

Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers

Barcellini W *et al.* Am J Hematol. 2018 Sep;93(9):E243-E246.



Le degré d'activation de l'érythropoïèse influe sur la sévérité initiale de l'AHAI

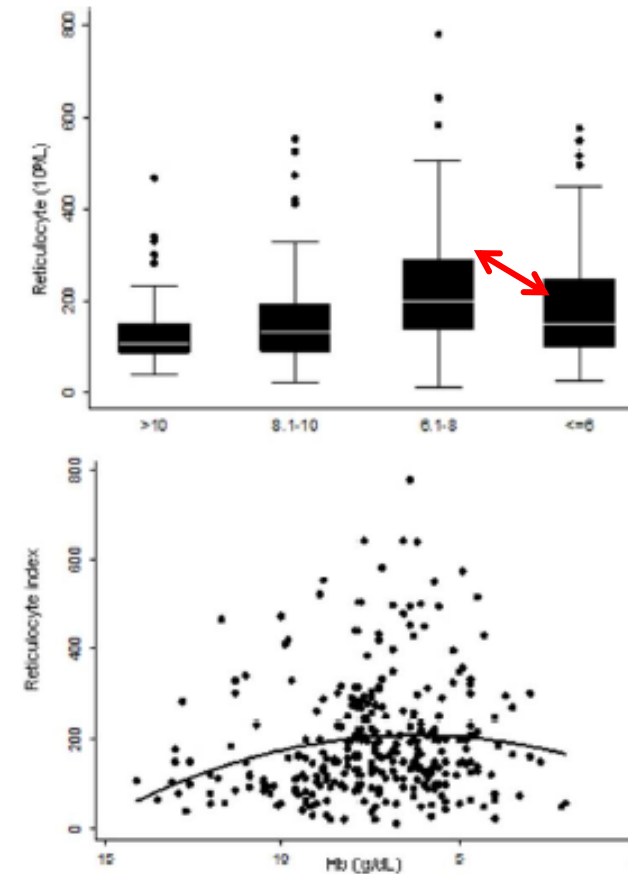


Figure 1. Reticulocyte counts as a function of Hb at onset in 378 AIHA. Absolute reticulocyte counts are shown in AIHA cases grouped in mild (Hb >10 g/dL), moderate (Hb 8.1-10 g/dL), severe (Hb 6.1-8 g/dL), and very severe (Hb <6 g/dL) (upper panel). Individual values of Hb are shown in relation to reticulocyte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

Concept de BMRI = bone marrow reticulocytes Index => retic count (G/L) x patient Hb (g/dL) / normal Hb
*BMRI < 121 => érythropoïèse inadaptée



3. Aspects thérapeutiques

Traitement symptomatique / de support

- Apports systématique de **folates**
- **Si MAF, mesures de protection vis-à-vis du froid**
- (Attention si CEC)
- **Prophylaxie optimisée de la thrombose** en période d'hémolyse active ++
- **Ne pas reculer devant la nécessité d'une transfusion si besoin ++** (anémie sévère et/ou mal tolérée, sujet âgé ± comorbidités)
- En **collaboration étroite** avec l'EFS
- CGR les « moins incompatibles » avec le profil des auto-Ac. (RAI souvent +)
- Classiquement CGR infusés à 37°C à l'aide d'un réchauffeur adéquat **si AHAI à Ac. froids**
- **Avenir ?**: hemoglobin-based oxygen carriers (HBOCs).



Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients

450 patients and their red blood cell transfusions

Chunxia Chen, MD^a, Lixin Wang, MD^a, Bing Han, MD^a, Li Qin, MD^{a,*}, Binwu Ying, PhD^{b,*}

- Retrospective observational study
- A total of **450 hospitalized patients** with a **median age of 51 years** (quartile 34–64 years) and a median hospital stay of 17 days (quartile 11–29 days). 438/450 (97.3%) had warm AIHA, and 321/450 (70.7%) had AIHA secondary to an underlying disorder or condition.

The transfusion was defined as **effective** when there was an **increase in the Hb level of at least 5 g/L** per unit of RBC. A scoring system was created to estimate the risk for potential masked alloantibody-related HTR: When a patient's HTR score reached 3, the **least-incompatible blood was selected**. Patients with an HTR score of 2 were provided with ABO-compatible units,

Q: Efficacité et tolérance de la Transfusion dans l'AHAI ?

Transfusion reaction assessment

A total of 2509.5 U RBCs were transfused to 269 patients in 1112 episodes. In total, **14/885 (1.6%)** led to **transfusion-related adverse reactions**, including 13 cases of febrile reactions, 1 case of an allergic reaction, and 1 case of somatic symptoms (headache and blood pressure elevation) but **no other hemolytic blood transfusion reactions**.

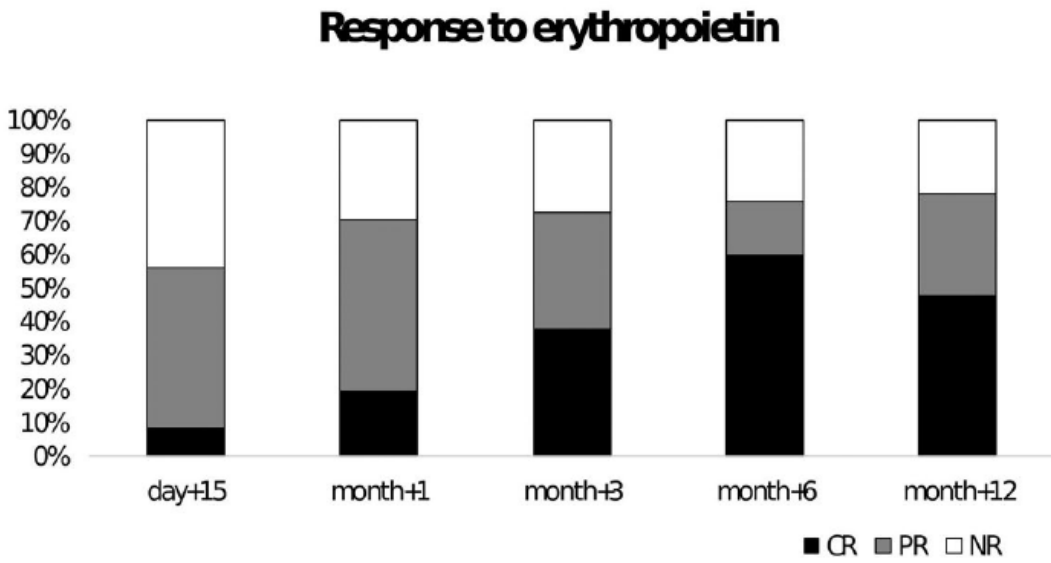
Transfusion efficiency and HTR risk estimation

269/450 (**59.7%**) patients received RBC transfusions, and the **Hb level increased from 52.0 ± 9.3 g/L to 65.1 ± 11.9 g/L**. Each patient received a median of 5 (quartile 5–10) units RBC during the hospital stay. Transfusion efficiency was evaluated in 352 transfusion episodes, and **58.5%** of them were considered efficient.

Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study

haematologica | 2021; 106(2)

Q: Intérêt d'un tt de support par ASE dans l'AHAI ?



73% de réponse globale à M3

Taux médian d'Epo sérique = 32 U/ml (9.3-1328) inadapté/Hb dans **88%** des cas

Réticulocytose inadaptée dans **73%** des cas

Table 1. Patients' characteristics at diagnosis.

Data at diagnosis	All patients (N=51)
Age years, median(range)	68 (25-92)
M/F	24/27
Secondary AIHA, N(%)	5 (9)
Type of AIHA	
CAD, N(%)	21 (41)
WAIHA IgG, N(%)	11 (22)
WAIHA IgG+C, N(%)	15 (29)
MIXED, N(%)	3 (6)
DAT neg, N(%)	1 (2)
Hematologic parameters at diagnosis	
Hb g/L, median(range)	72 (40-118)
LDH U/L, median (range)	477 (174-6,000)
Ret x10 ⁹ /L, median(range)	137 (10-310)
BMRI, median(range)	77 (4-193)
Previous therapy lines	
Treated, N(%)	46 (90)
N of lines, mean+SD	2.3+1.4
steroids, N(%)	41 (80)
rituximab, N(%)	35 (68)
splenectomy, N(%)	5 (9)
immunosuppressor, N(%)	23 (45)
Time from diagnosis to EPO, months, median (range)	24 (0.03-187)
Bone marrow features N=32	
Cellularity %, median (range)	50 (20-95)
Hypercellularity, N(%)	17 (53)
Dyserythropoiesis, N(%)	13 (40)
Lymphoid infiltrate %, median (range)	5 (0-90)
Reticulinic fibrosis MF1, N(%)	3 (9)
Data at EPO start N=51	
Hematologic parameters	
Hb g/L, median(range)	85 (37-109)
LDH U/L, median (range)	344 (193-1,030)
Ret x10 ⁹ /L, median(range)	117 (11-310)
BMRI, median(range)	85 (5-222)
Concomitant therapy, N(%)	34 (67)
Time on EPO days, median (range)	188 (11-1,550)

AHAI graves: intérêt des IgIV ? Echanges Plasmatiques ?

- IgIV: **efficacité nettement moindre ($\approx 32\%$) que dans le PTI¹** risque thrombotique majoré
intérêt dans le formes graves à Ac. froids ? Aucun essai contrôlé
=> Etude **rétrospective observationnelle multicentrique CeReCAI en cours**
- E.P: peu de données dans la littérature et données contradictoires ²⁻⁴
- **Les échanges plasmatiques ont une indication dans :**
 - les **situations menaçant le pronostic vital / hémolyse intravasculaire massive (Ac. froids)** avec souffrance d'organe nécessitant un support transfusionnel massif: recommandations grade C (PNDS) dans l'attente d'efficacité des immunosuppresseurs
 - Intérêt aphaèreses sur colonne d'immunoabsorption ?

⇒ **Ne pas faire d'échanges avec du PFC mais avec albumine ++**



1. Flores *et al.* Am J Hematol 1993; 44:237
2. McLeod BC *et al.* Curr Opin Hematol 2007
3. Schwartz *et al.* J Clin Apheresis 2016
4. Fatizzo B *et al.* Am J Hematol 2015

Tt de 1^{ère} ligne des AHAI à anticorps « chauds »

Corticoïdes

- ≥ 1 mg/kg/j: > **80%** de réponses à **3 semaines**
- Arguments pour une meilleure efficacité à J21 des bolus de solumedrol ou des « blocs » de DXM*
- **Durée de 3 à 6 mois** suffit chez les patients bien cortico-sensibles
- Problème = cortico-résistance (15-20%) et surtout **cortico-dépendance +++** (seuil:10-15 mg/j) chez 40-50% des patients
- => Seul ~ **30% 35% de RC prolongée**
- Pas de différence AHAI « idiopathiques » vs Ilaïres

Michel M et al. Am J Hematol 2017 Jan;92(1):23-27.

Roumier M et al. Am J Hematol 2014 Sep;89(9):E150-5.

Jaeger U et al. Blood Rev 2019

*Ghada EM et al. Blood C Molec and Dis 2021

Tt de 2eme ligne: Rituximab et AHAI à Ac. Chauds de l'adulte => 2 études prospectives contrôlées dont l'une en double aveugle vs placebo

Auteur / Schéma	Patients inclus	Nbre de patients / caractéristiques	Réponse à 1 an	Tolérance / mortalité
<ul style="list-style-type: none"> Birgens <i>et al.</i> ¹ Etude prospective randomisée ouverte comparant prednisolone + ritux 375 mg/m ² /sem x 4 vs prednisolone seule (1,5 mg/kg/j puis décroissance)	AHAI primaire ou secondaire nouvellement diagnostiquée	N = 64 (32 dans chaque bras (2 et 4 formes II aires) Age median 65 ans (41-89), 58% d'hommes	ORR = 75% bras ritux vs 38% en RC dans bras pred. seule ($p = 0,003$)	8 SAE bras ritux vs 4 bras sans ritux (NS) 7 décès au total , 4 dans bras ritux (1 pneumonie), 3 dans bras pred.
<ul style="list-style-type: none"> Michel M <i>et al.</i> ² Etude prospective multicentrique randomisée en double aveugle comparant Rituximab 1g J1 J15 vs Placebo. Prdn 1 mg/kg/j x 2 semaines dans chaque bras avec schéma de décroissance et arrêt sur 3 mois	AHAI nouvellement diagnostiquée	N= 32 (16 patients dans chaque bras) Age moyen = 76 ± 16 ans 53% de femmes	ORR = 75% bras rituximab (11RC, 1RP) Vs 31% bras placebo (5RC) ($p = 0,032$) A 2 ans, 10 pts toujours en RC bras ritux vs 3 dans bras placebo	6 infections sévères dans bras placebo, 2 dans bras rituximab (NS) 1 cas de PCP 6 décès à 2 ans dans le bras placebo vs 0 dans les bras ritux.

1. Birgens H et al. Br J Haematol 2013; 163: 393-99

2. Michel M et al. Am J Hematol 2017 Jan;92(1):23-27.

Tt de 3ème ligne dans l’AHAI à Ac “chauds”: quelles options ?

Option, médicament / dose	Réponse globale	Avantages	Inconvénients / limites
Splénectomie	60%-70% de réponse globale initiale	Traitement curateur à long terme chez ~ 30 à 50% des patients	Pas de facteur prédictif de réponse et Risque accru de thrombose et de sepsis ¹
Azathioprine / 2-4 mg/kg/j (AMM)	~ 60%	Epargne cortisonique Peu coûteux	Délai de réponse souvent > 2-3 mois Risque de neutropénie
Mycophenolate mofetil / 2000 mg /j	~ 25-50% (petites series) ²	Epargne cortisonique, Intérêt si AHAJ du Lupus en échec de rituximab ou avec atteinte extra-hémato	Effets secondaires gastro-intestinaux
Ciclosporine ³ 3-5 mg/kg/j	~60% ³	Epargne cortisonique, intérêt notamment si Sd d’ Evans ou en cas d’hypoplasia médullaire. Rapidité d’action (2-6 semaines)	Toxicité rénale, HTA, hirsutisme Intérêt de contrôler la cyclosporinémie ?

1. Gwendolyn A et al. Blood Cells Mol Dis 2020
2. Howard J Br J Haematol 2002
3. Emilia G, Br J Haematol 1996
4. Barcellini W and Fattizo B. *Blood* 2021;137;1283–94

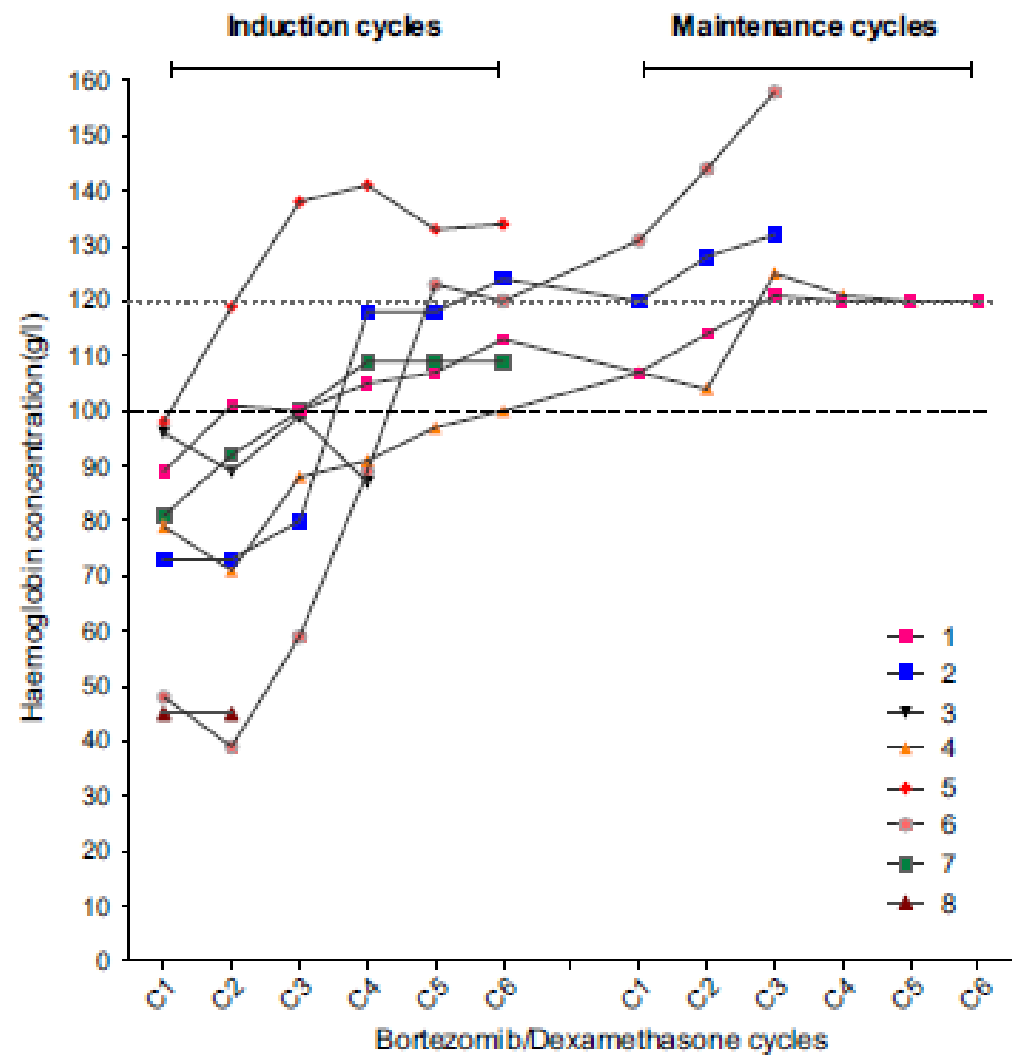
Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia

Jehane Fadlallah,^{1,2} Marc Michel,¹
 Etienne Crickx,¹ Nicolas Limal,¹
 Nathalie Costedoat,³ Marion Malphettes,² Claire Fieschi,² Lionel Galicier,² Eric Oksenhendler,² Bertrand Godeau,¹ Sylvain Audia⁴ and Matthieu Mahévas^{1,5}

Btz 1,3 mg/ m² J1 J4 J8 J11
 répété tous les 21j
 + Dex 20 mg /semaine

Summary

We report the off-label use of bortezomib combined with dexamethasone in eight adults with severe and multi-refractory warm auto-immune haemolytic anaemia (wAIHA). After six cycles of induction therapy, 6 of the 8 patients achieved response (3 complete response, 3 response). Response was obtained after a median of 2 (1–4) cycles. After a median follow-up of 14 (6–36) months, six patients maintained a response (bortezomib/dexamethasone maintenance, n = 4); five patients experienced at least one moderate adverse event, including peripheral neuropathy (n = 2). These results suggest that bortezomib/dexamethasone combination is a promising approach with acceptable toxicity for treating severe refractory wAIHA in adults.



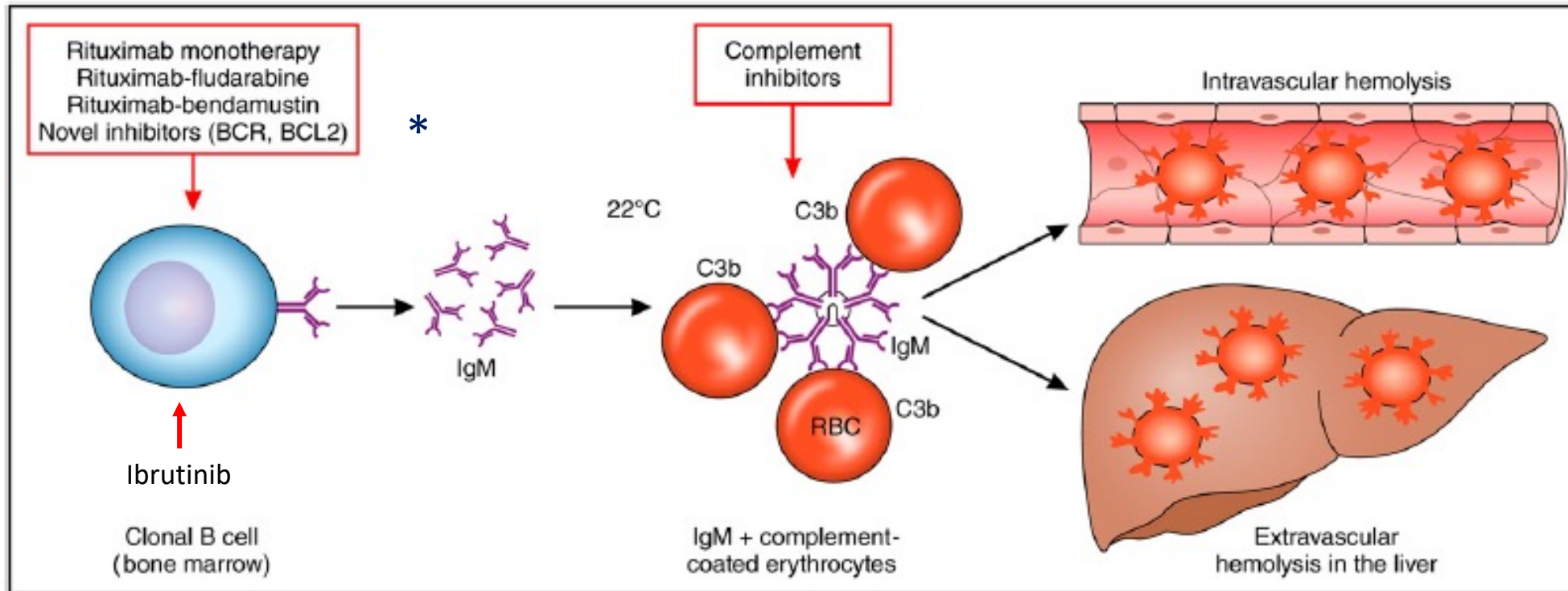
Traitement des AHAI à Ac. froids ?

- Traitement **avant tout symptomatique** (transfusion Qs)
- Formes aiguës **post-infectieuses** => tt de la cause si possible ± **courte corticothérapie** si sévérité ++ (*non-evidence based*)
- **MAF:**
 - **Prévention** (vaccins), **dépistage** et **tt précoce des épisodes infectieux**
 - Pas de tt nécessaire chez ≈ **50% des patients** si Hb > 10 g/dl => « *watch and wait* »
 - **Corticoïdes peu (10-15%) ou pas efficaces**
 - Splénectomie: notoirement **inefficace** donc **inutile**
- 2 études prospectives ouvertes non contrôlées:
 - **Rituximab** => **50% de réponse** globale à 1 an mais rechutes dans la majorité des cas ¹
 - **Ritux + Bendamustine** => **75%-78% ORR (53% de RC)** mais toxicité accrue ²



1. Berentsen S *et al.* Blood 2004
2. Berentsen S *et al.* Blood 2017

Cibles thérapeutiques dans la MAF



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

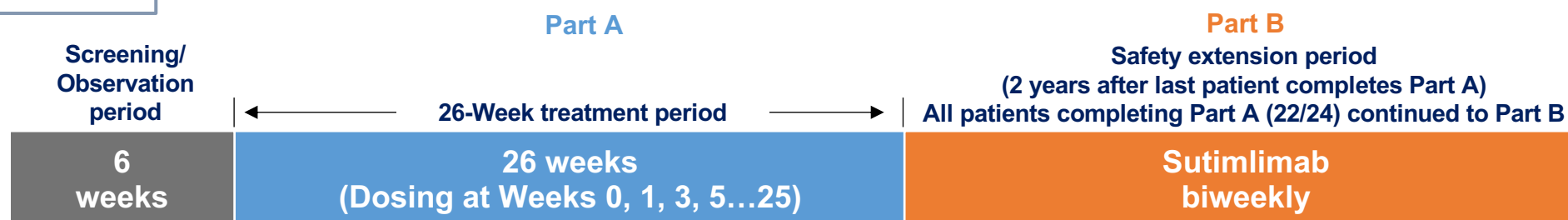
4. Quel(le)s développements / perspectives thérapeutiques dans les AHAI ?

Médicament	Mécanisme/cible	Voie d'administration	Niveau de preuve/ Stade de dvpt	indications
Ofatumumab	Anti-CD20 humanisé	I.V	Cas cliniques	AHAI secondaires
Alemtuzumab	Anti-CD52	S.C	Cas cliniques	AHAI secondaires
Daratumumab	Anti-CD38	S.C	Cas cliniques	MAF / wAHAI /AHAI Ilaires
Ibrutinib	Inhibiteur de btk	p.o	Cas clinique /séries rétrospectives (ASH 2020)	MAF /AHAI secondaires
Venetoclax	Inhibiteur de Bcl2	p.o	Cas cliniques	AHAI secondaires
Parsaclisib	Inhibiteur de PI3kinase	p.o	Phase 2	wAIHA / MAF
Eculizumab	Anti-C5a	I.V	Phase 2, cas cliniques	MAF / AHAI mixte
Sutimlimab	Anti-C1s MoAb (IgG4)	I.V	Phases 2 et 3	MAF
ANX005	Anti-C1q	I.V	Phase 1b/2	MAF, AHAI mixte
Pegcetacoplan	Anti-C3	S.C	Phase 2 et 3	* MAF / wAHAI chaude
Iptacopan	Inhibiteur du facteur B	p.o	Etude ouverte phase 1b/2	MAF
Bortezomib + DXM	Inhibiteur du protéasome	S.C	Phase 2 pilote ouverte / étude observationnelle	MAF/ wAHAI réfractaire
Sirolimus	Inhibiteur de mTor	p.o	Séries de cas	Evans / AHAI secondaires
Fostamatinib	Inhibiteur de syk	p.o	Phase 2 et 3	wAHAI
Orilanolimab, nipocalimab	Inhibiteur du FcRn	I.V	Phase 1b	wAIHA

Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease

Alexander Röth, M.D., Wilma Barcellini, M.D., Shirley D'Sa, M.D., Yoshitaka Miyakawa, M.D., Ph.D., Catherine M. Broome, M.D., Marc Michel, M.D., David J. Kuter, M.D., D.Phil., Bernd Jilma, M.D., Tor H.A. Tvedt, M.D., Ph.D., Joachim Fruebis, Ph.D., Xiaoyu Jiang, Ph.D., Stella Lin, Ph.D., Caroline Reuter, M.D., M.S.C.I., Jaime Morales-Arias, M.D., William Hobbs, M.D., Ph.D., and Sigbjørn Berentsen, M.D., Ph.D.

Cardinal: An Open-label Phase 3 Multicenter Study of Sutimlimab in Patients with CAD and a Recent History of Transfusion



Key Eligibility Criteria

- Baseline Hb ≤ 10 g/dL
- Active hemolysis: total bilirubin above normal
- **≥ 1 blood transfusion within 6 months of enrollment**
- No treatment with rituximab within 3 months or combination therapies within 6 months
- CAS excluded

Dosing

- IV, weight-based dosing at **Days 0 and 7 and then every 2 weeks**
 - < 75 kg: 6.5 g; ≥ 75 kg: 7.5 g

Objectives for Part B

Primary Objectives

- Evaluate **the long-term efficacy*** and safety of sutimlimab in patients with CAD

Secondary Objectives

- Assess the **durability of response over time with sutimlimab**, including laboratory parameters and QOL, in patients with CAD

Key Endpoints for Part B

Efficacy Endpoints


- Evaluation of disease-related markers (such as hemoglobin and bilirubin) and QOL (**FACIT-F patient-reported outcome**)

Safety Endpoints

- Included the incidence of TEAEs and TSEAEs

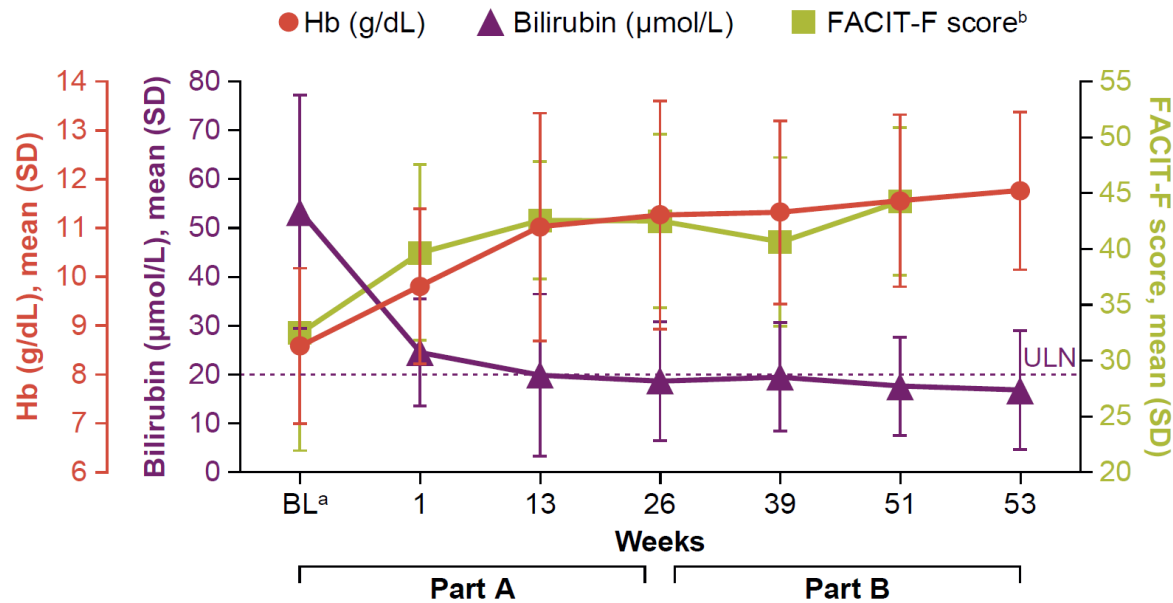
*The **primary efficacy end point** was a composite of a normalization of the Hb level to 12 g or more per deciliter or an **increase in the Hb level of 2 g or more per deciliter** from baseline at the treatment assessment time point (with the value at the treatment assessment time point defined as the **mean of the values at weeks 23, 25, and 26**)

Essai CARDINAL: caractéristiques des patients

Baseline	
Patients, n	 24
Mean (range) age, years	71 (55–85)
Female, n (%)	15 (62.5)
Mean (SD) transfusions in the prior 6 months	3.2 (4.0)
Patients with ≥ 1 prior targeted therapy within the last 5 years, n (%)	15 (62.5)
Patients with a history of ≥ 1 thromboembolic event, n (%)	8 (33.3)
Mean (SD) Hb, g/dL	8.6 (1.6)
Mean (SD) total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	51 (23)
Mean (SD) LDH, U/L	438 (285)
Mean (SD) absolute reticulocytes, $\times 10^9/\text{L}$	138 (68)
Mean (SD) haptoglobin, g/L	0.3 (0.3)

Résultats (1): Efficacité

A total of 17/24 (**70.8%**) and 19/22 (**86.4%**) patients *remained transfusion-free* from **Week 5 to Week 26** and from **Week 26 to Week 53**, respectively



- Gain moyen d'Hb = **2,6 g/dL**
- Augmentation d'au moins de 2 g/dl chez **62%** des patients, et de plus de 3g/dL pour **33%** d'entre eux.

Sustained Improvements in Hb, Bilirubin, and QOL up to Week 53

- Mean **Hb >11 g/dL** maintained from **Week 5 to Week 53**
- Mean total **bilirubin normalized by Week 3**; remained **<20 µmol/L (below ULN) up to Week 53**
- **Near-complete inhibition of CP activity^a** (baseline mean [SD] CP: 20.0% [16.7]; Week 25: 3.0% [3.1])
- **FACIT-F** scores remained **>40** from **Week 3 to Week 51**, consistent with a clinically meaningful improvement
- **Reductions in absolute reticulocyte count** (baseline mean [SD]: 138 [68] × 10⁹/L; Week 3: 65 [40] × 10⁹/L) were observed alongside **normalized haptoglobin levels and reductions in LDH, all of which were maintained during Part B**

Pas d'effet evident sur l'acrocyanose

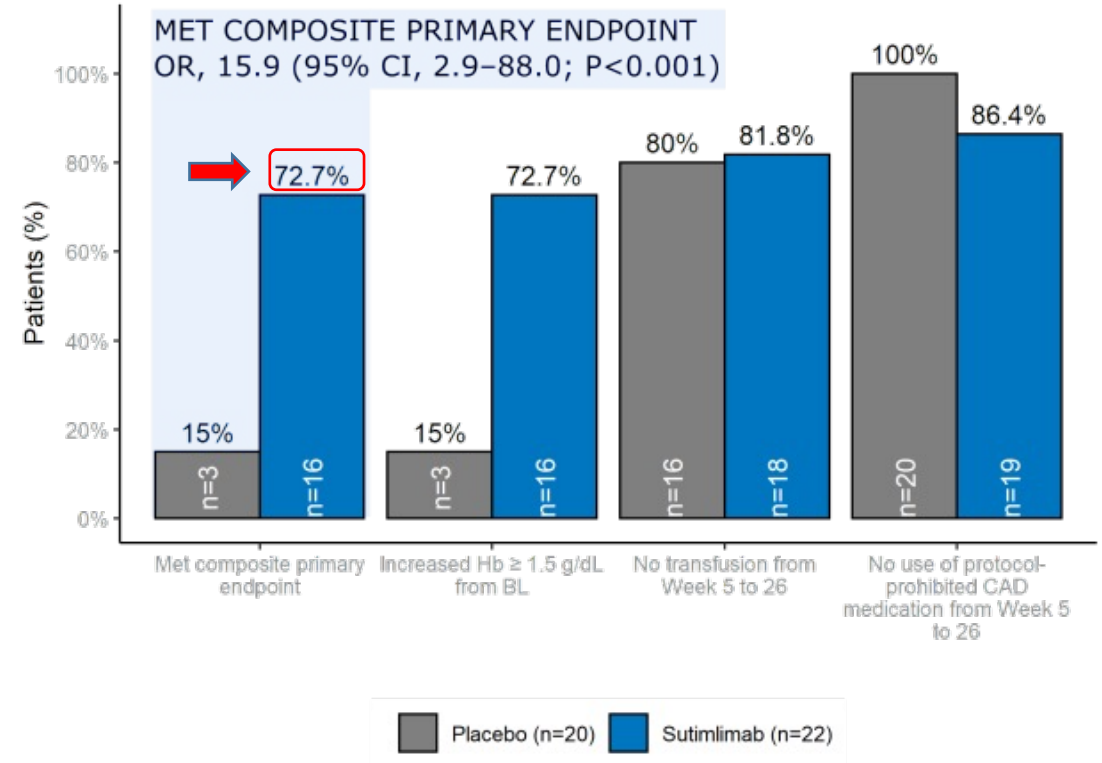
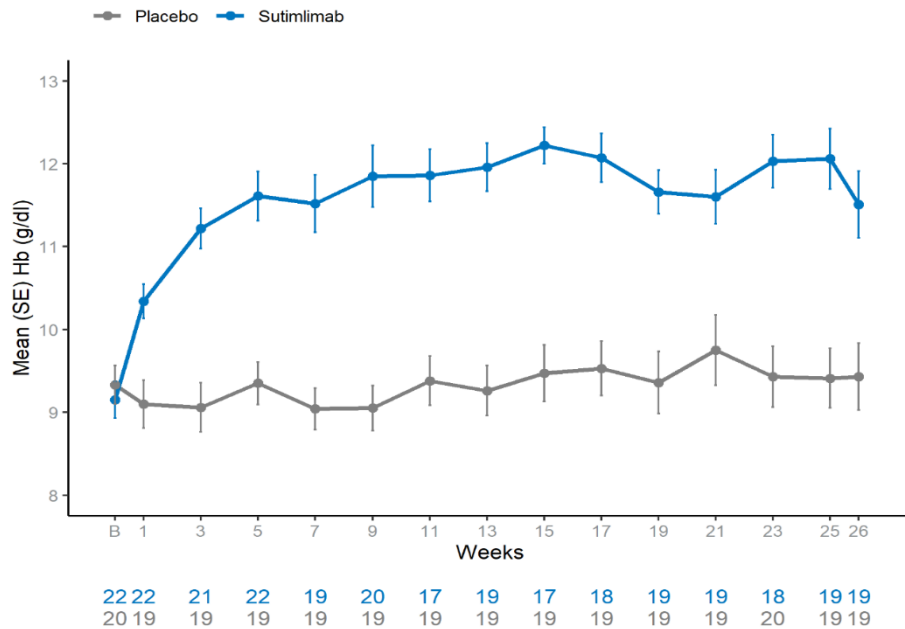
Résultats (2): Tolérance ?

- **Infections:**

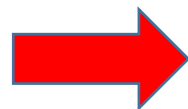
- One TESAE (viral infection) was assessed by the investigator as related to sutimlimab
- **No meningococcal infections were identified** (patients vaccinés)
- Other serious infections, including encapsulated bacterial infections (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus* species) were reported, but assessed by the investigator as **unrelated to sutimlimab**
- Type and frequency of TEAE infections generally consistent with demographics, medical history and prior/concomitant medication use of study population
- **No patients developed systemic lupus erythematosus**
- **1 TEAE of device-related thrombosis (assessed as unrelated to study drug)**
- 1 unrelated death (carcinoma)

Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial

- **N = 42 patients with CAD and Hb ≤ 10g/dl included, 22 sutimlimab arm /20 placebo arm**



No new safety signal



AMM aux USA Fev 2022

Figure 1. Effect of sutimlimab on a **composite primary endpoint** comprising hemoglobin levels, transfusions, and need for CAD medications in patients with CAD

Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome

Marit Jalink,^{1,2} Sigbjørn Berentsen,³ Jorge J. Castillo,⁴ Steven P. Treon,⁴ Marjan Cuijzen,⁵ Bruno Fattizzo,^{6,7} Ramona Cassin,⁶ Despina Fotiou,⁸ Efsthios Kastiris,⁸ Masja De Haas,^{9,10} Liesbeth E. M. Oosten,⁹ Henrik Frederiksen,¹¹ Andrea Patriarca,¹² Shirley D'Sa,¹³ and Josephine M.I. Vos^{2,10,14}

Table 1. Baseline characteristics

Case	Sex	Age, y	Bone marrow histology	MYD88 L265p mutation	Total IgM, g/L	Previous treatment	Hb, g/dL, at start of ibrutinib	Duration of ibrutinib treatment at time of data collection (mo)
1	M	73	CLL	ND	7	Steroids, IVIG†	7.5*	17
2	M	66	CLL	ND	0.9	Steroids, rituximab, fludarabine	11.2	12
3	M	58	CLL	ND	0.3	None	8.8*	24
4†	M	66	CLL	ND	0.4	Steroids, rituximab‡§	6.0*	2
5¶	M	85	CLL	ND	ND	Steroids, rituximab, chlorambucil-obinutuzumab, MMF	9.0*	15
6	M	81	SLL	ND	1.5	rituximab, bendamustine, bortezomib†	6.9*	29
7	F	67	CAD	Negative	4.4	Rituximab, bendamustine, fludarabine	8.2	10
8	M	71	CAD	Negative	26	Steroids, DRC, rituximab	11.9	10
9	F	81	CAD	ND	1.0	Steroids, rituximab, chlorambucil	9.0*	3
10	F	72	CAD	ND	2.1	Rituximab (3 cycles),‡ DRC, darbepoetin†	5.0*	6
11	M	67	LPL/WM	Negative	25	Rituximab, DRC, rituximab-maintenance	9.2*	82
12	F	66	LPL/WM	Negative	12	Rituximab	7.2*	60
13	F	71	LPL/WM	Positive	27	Plasmapheresis†	8.2*	39
14	F	55	LPL/WM	Positive	66.2	Steroids	5.9*	12
15	F	68	LPL/WM	Positive	32.7	Steroids, rituximab (2 cycles), bortezomib-DRC, ixazomib	10.6	6
Median (range)		68(55-85)			5.7(0.3-66.2)	3(0-5)	8.2(5.0-11.9)	12(3-82)

CAD, primary cold agglutinin disease; CLL, chronic lymphocytic leukemia; DRC, dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide; F, female; IVIG, intravenous immunoglobulin; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; M, male; MMF, mycophenolate mofetil; ND, not determined; SLL, small lymphocytic lymphoma; WM, Waldenström macroglobulinemia.

*Transfusion dependent at start ibrutinib therapy.

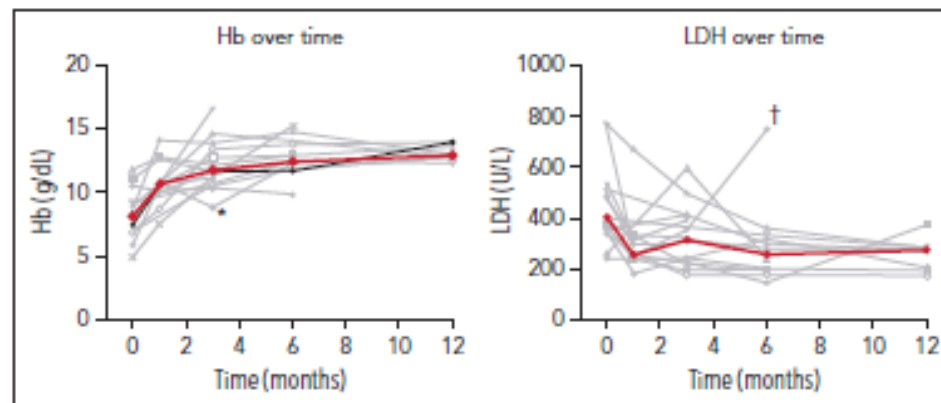
†Therapy received within 3 months before start ibrutinib therapy.

‡After 2.5 months of ibrutinib therapy, patient switched to intensive chemotherapy because of the diagnosis of a Richter's transformation.

§Patient was treated with C1 inhibitor (Cinryze), a one-time gift of vincristine, and plasmapheresis within 2 weeks after the start of ibrutinib.

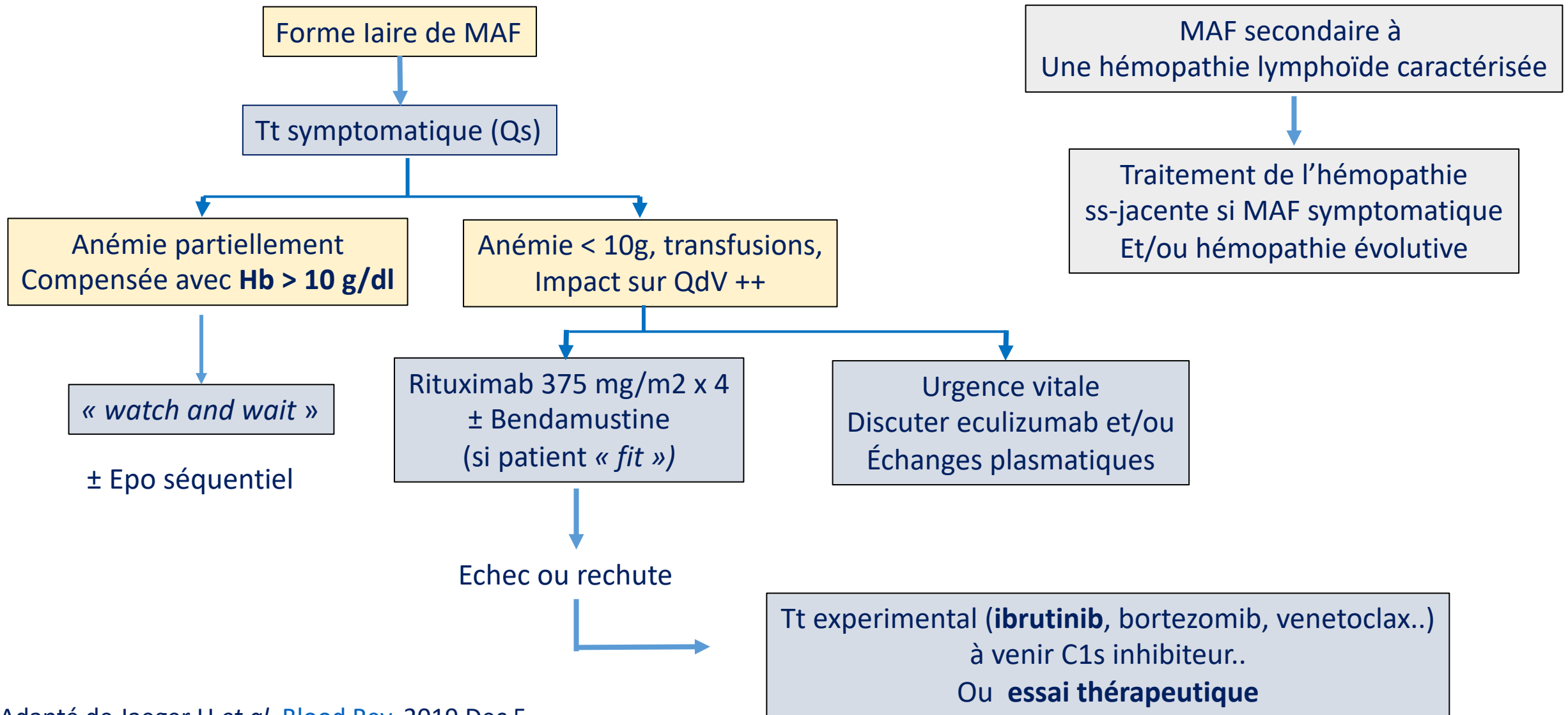
¶Patient started on ibrutinib therapy because of disabling acrocyanosis in the absence of hemolytic anemia.

||Patient died of melanoma (diagnosed prior to initiation of ibrutinib).



In summary, our data indicate that BTK inhibition may be an effective approach in the treatment of patients with cAIHA (CAD/CAS), regardless of underlying pathology or MYD88 mutational status, with a rapid and notable improvement of both the hemolytic anemia and acrocyanosis. A BTK inhibitor could be particularly useful in patients with CAD/CAS in whom chemotherapy fails or is considered too toxic. In particular, BTK inhibitors might be preferred over the novel complement inhibitors in patients with prominent acrocyanosis, which is not considered complement mediated.^{5,10} Limitations of this study are inherent to its retrospective design and the low incidence of CAD/CAS, including the potential for selection bias, the small number of cases, and the lack of a control group.

Principes du traitement de la MAF en 2021



Le fostamatinib dans l'AHA1 à Ac. chauds

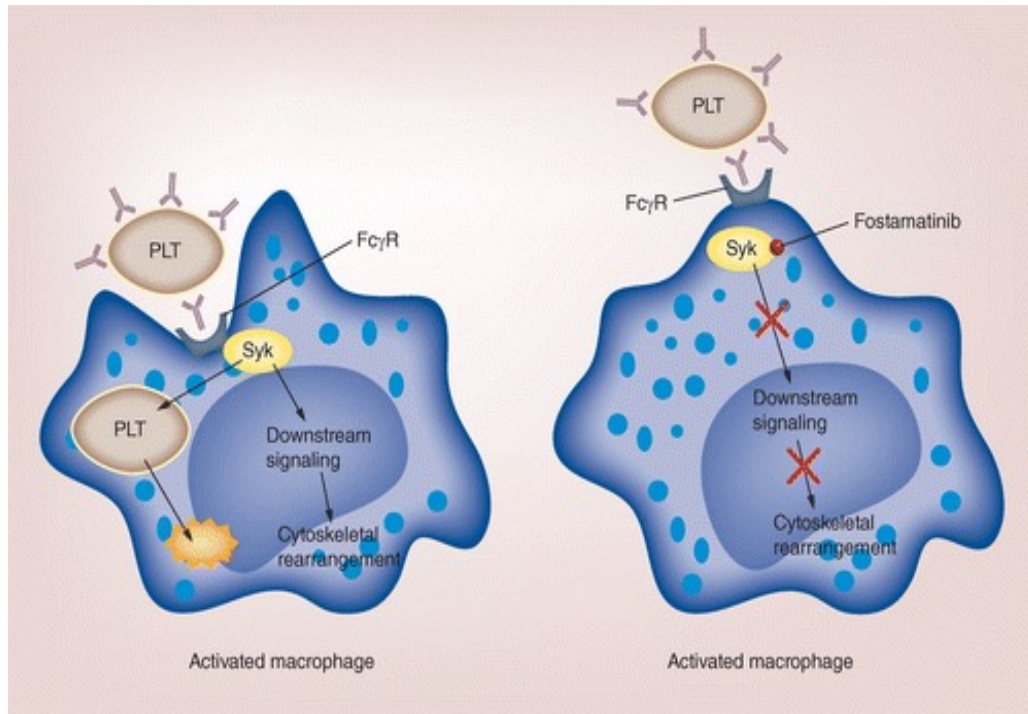
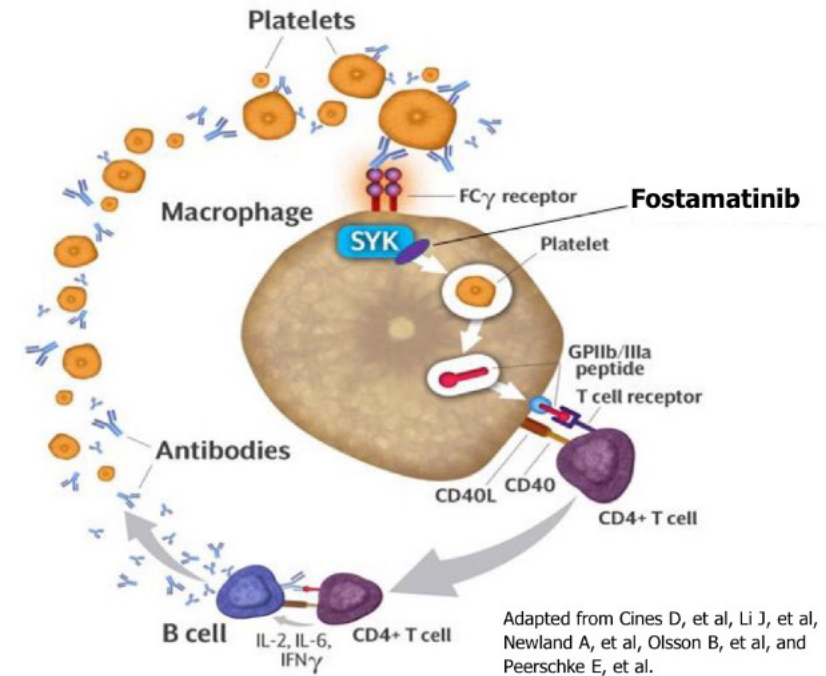


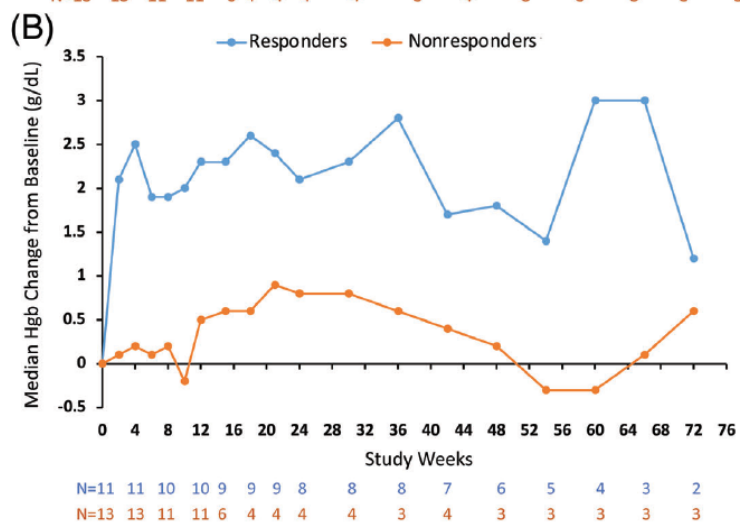
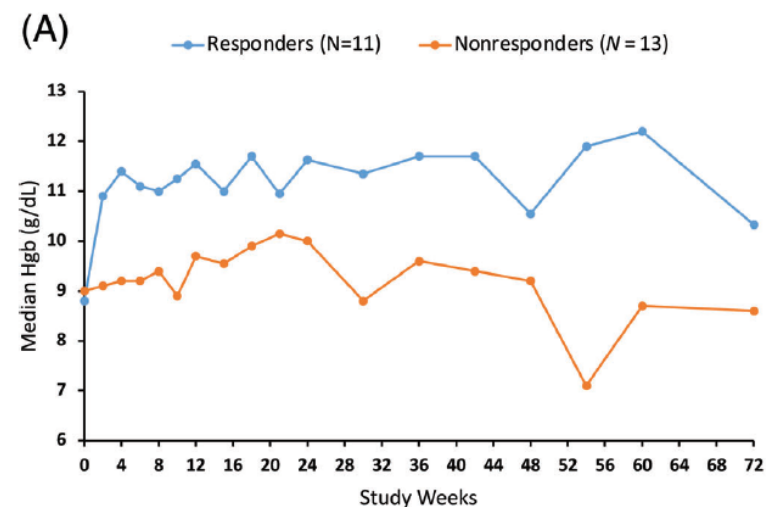
Figure 1. Mechanism of disease



Le **fostamatinib** a l'AMM dans le PTI de l'adulte

Fostamatinib for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: Phase 2, multicenter, open-label study

David J. Kuter¹ | Kerry A. Rogers² | Michael A. Boxer³ | Michael Choi⁴ | Richy Agajanian⁵ | Donald M. Arnold⁶ | Catherine M. Broome⁷ | Joshua J. Field⁸ | Irina Murakhovskaya⁹ | Robert Numerof¹⁰ | Sandra Tong¹⁰



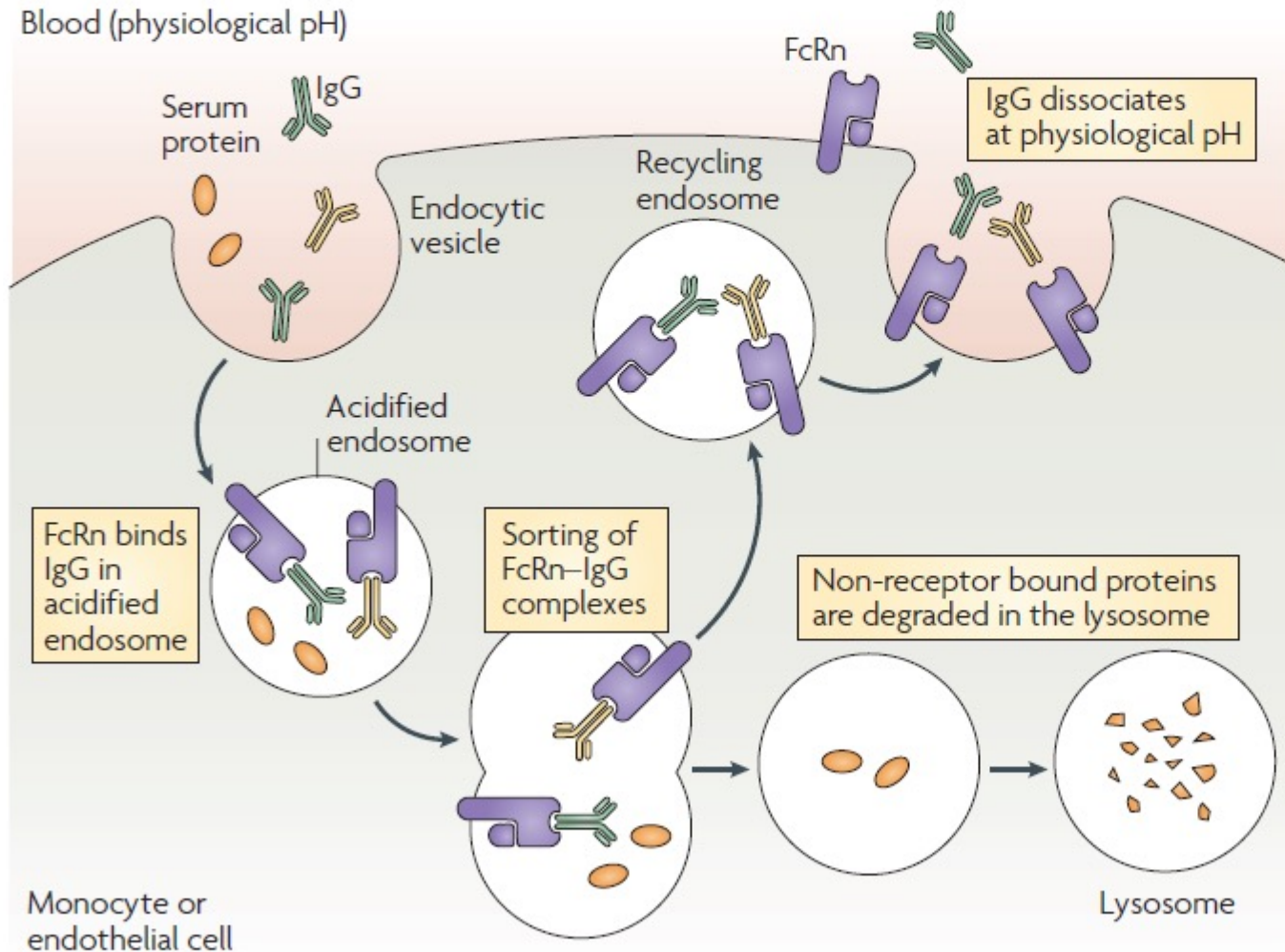
Abstract

Patients with relapsed warm antibody autoimmune hemolytic anemia (wAIHA) have limited treatment options. Fostamatinib is a potent, orally administered spleen tyrosine kinase inhibitor approved in the United States and Europe for the treatment of adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP). This phase 2 study evaluated the response to fostamatinib, administered at 150 mg BID orally with or without food in adults with wAIHA and active hemolysis with hemoglobin (Hgb) <10 g/dL who had failed at least one prior treatment. Hemoglobin levels and safety assessments were performed at visits every 2 weeks. The primary endpoint was Hgb >10 g/dL with an increase of ≥ 2 g/dL from baseline by week 24 without rescue therapy or red blood cell transfusion. **Eleven of 24 (46%) patients achieved the primary endpoint.** Increases in median Hgb were detected at week 2 and sustained over time. Median lactate dehydrogenase levels and reticulocyte counts generally declined over time with little change in median haptoglobin levels. The most common adverse events (AEs) were **diarrhea (42%), fatigue (42%), hypertension (27%), dizziness (27%), and insomnia (23%).** AEs were manageable and consistent with the fostamatinib safety database of over 3900 patients across multiple diseases (rheumatoid arthritis, B-cell lymphoma, COVID-19, and ITP). No new safety signals were detected. Fostamatinib may be a promising therapeutic option for wAIHA. A randomized, double-blind, phase 3 study is nearing completion.

TABLE 1 Baseline characteristics and prior treatment of all enrolled patients

Characteristic	Responders (N=11)	Non-responders (N=13)	All patients (N=24)
Age, median (range)	56.0 (30-82)	65.0 (27-88)	61.0 (27-88)
Gender			
Female	8 (72.7%)	6 (46.2%)	14 (58.3%)
Disease type			
Primary	7 (63.6%)	12 (92.3%)	19 (79.2%)
Secondary	4 (36.4%)	1 (7.7%)	5 (20.8%)
Lymphoproliferative disorder	2 (18.2%)	1 (7.7%)	3 (12.5%)
Ulcerative colitis	1 (9.1%)	0	1 (4.2%)
Systemic lupus erythematosus	1 (9.1%)	0	1 (4.2%)
AIHA duration (years)			
Mean (SD)	6.79 (8.973)	5.12 (5.311)	5.88 (7.103)
Median (range)	1.06 (0.3, 25.6)	2.04 (0.5, 17.9)	1.85 (0.3, 25.6)
Prior AIHA treatments			
Corticosteroids	11 (100%)	13 (100%)	24 (100%)
Rituximab	4 (36.4%)	8 (61.5%)	12 (50.0%) ^f
ESAs	0	1 (7.7%)	1 (4.2%)
Prior splenectomy	2 (18.2%)	3 (23.1%)	5 (20.8%)
Concomitant AIHA treatments			
Corticosteroids (prednisone)	6 (54.5%)	9 (69.2%)	15 (62.5%) ^g
Azathioprine	1 (9.1%)	0	1 (4.2%)
ESAs	0	1 (7.7%)	1 (4.2%)
Hemoglobin (g/dL) median (range) ^b	8.80 (6.8-10.6)	9.00 (7.0-9.9)	9.00 (6.8-10.6)
≥10 g/dL	1 (9.1%)	0	1 (4.2%)
<10 g/dL	10 (90.9%)	13 (100%)	23 (95.8%)

Perspectives thérapeutiques (2): Ac. Monoclonaux ciblant le récepteur FcRn



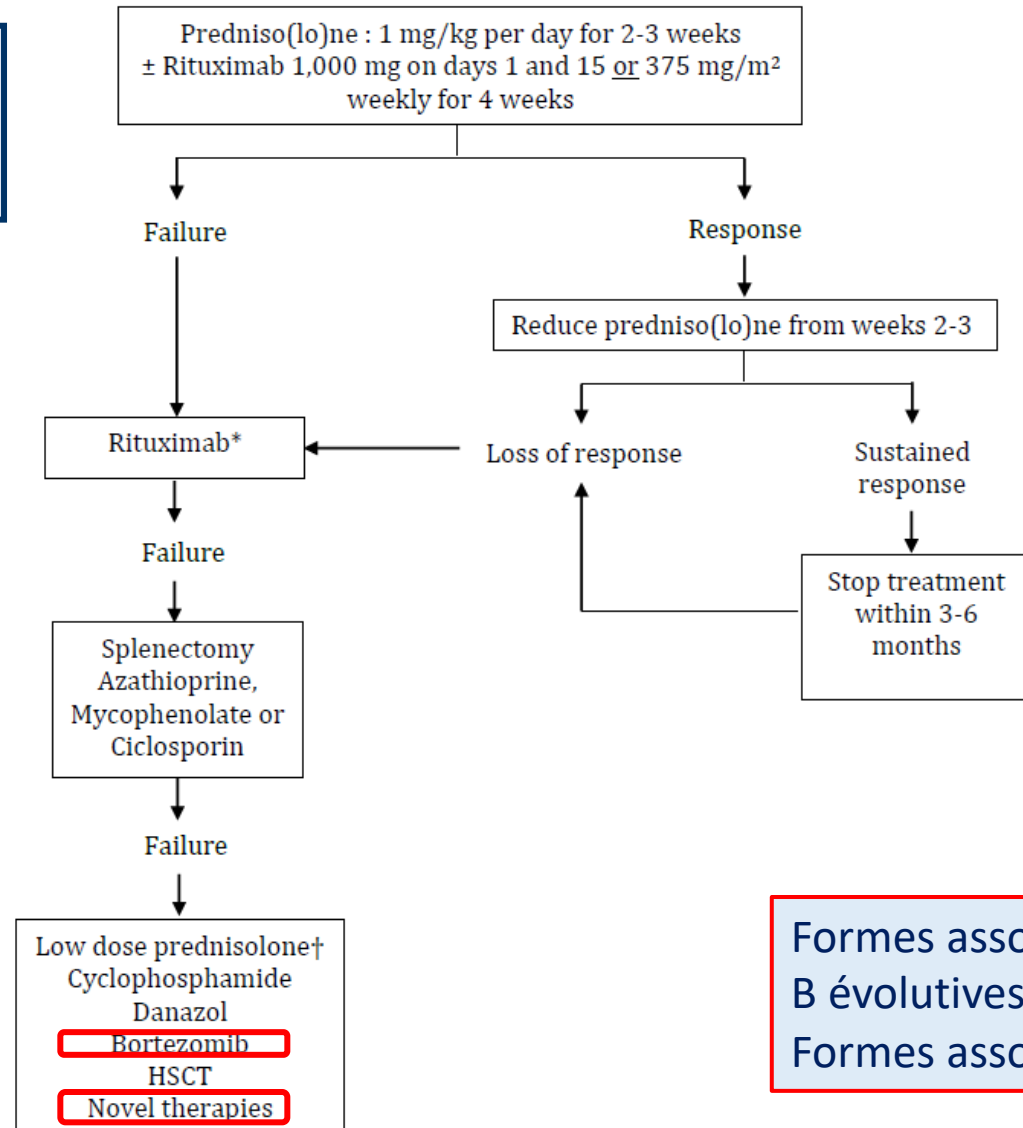
- Accounts for normal transplacental IgG transfer
- FcRn **protects IgG from lysosomal degradation**
- FcRn results in long IgG half-life: Normal: ~28 day, FcRn-deficient: 1–2 days
- **FcRn^{-/-} mice protected autoimmune diseases** by accelerated catabolism of pathogenic IgGs
- Does not bind IgA, IgM or IgD, IgE

Plusieurs MoAbs en développement:

- Nipocalimab (NCT04119050)
- orilanolimab (NCT04256148)²

Algorithm for the treatment of primary wAIHA in adults

Prise en charge AHAI à Ac.«chauds» (formes laires)



Formes associées à hémopathies lymphoïdes B évolutives => R-CDex, btk inhibiteurs...
Formes associées au Lupus => plaquenil, ritux

*If rituximab given first line, re-treatment may be considered if a sustained response was achieved. Otherwise, move to third line options.

† Prednisolone ≤10 mg daily ± a steroid sparing agent
HSCT; haematopoietic stem cell transplantation

Conclusions / « *take home messages* »



- **Importance de distinguer AHAI à ac. « chauds » vs « froids »**
- **AHAI peut mettre en jeu le pronostic vital, faire attention au risque thrombotique ++**
- Ne pas négliger le tt symptomatique (transfusion) en cas d'anémie sévère => **Dialogue étroit entre EFS et clinicien ++**
- Pas de consensus sur la place des EP, IgIV dans les formes graves mais EP à privilégier
- Dans les AHAI à ac. « chauds », **le rituximab = tt de choix de 2^{ème} ligne en l'absence de réponse franche à la corticothérapie**
- Dans les formes réfractaires, le **ciblage des plasmocytes auto-réactifs** semble prometteur, la place du fostamatinib est en cours d'évaluation (rapport bénéfices /risques)
- Dans la MAF, ne traiter que les patients franchement anémiques
- L'efficacité du rituximab est moindre et le + svt transitoire dans la MAF
- **L'inhibition du Ct est une voie thérapeutique prometteuse** et en plein essor dans les formes sévères de MAF et dépendante des transfusions et dans les AHAI mixtes ou Ac. « chauds » graves avec activation du C3