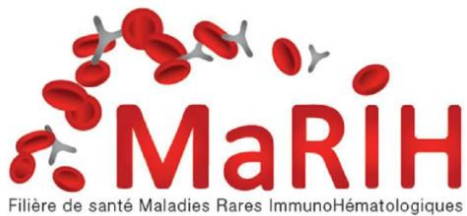


# Cytopénies immunologiques



**Paul Coppo**

*paul.coppo@aphp.fr*

*AP-HP et Sorbonne Université*



*Reference Center for Thrombotic Microangiopathies*



# Cadre nosologique

---

**Cytopénies  
autoimmunes**

**PTT (MAT)**

**Syndromes  
hémophagocytaires**

**Représentent souvent des urgences diagnostiques et thérapeutiques**

# **Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)**

# Le PTT au sein des MAT

## MAT = un syndrome:

- Anémie hémolytique mécanique (< 12 à 13 g/dL)
- Thrombopénie périphérique (<  $150 \times 10^9/L$ )
- Défaillances d'organe de sévérité variable

### PTT

- Héritaires
- Acquis

2-4 cas / million hab /an

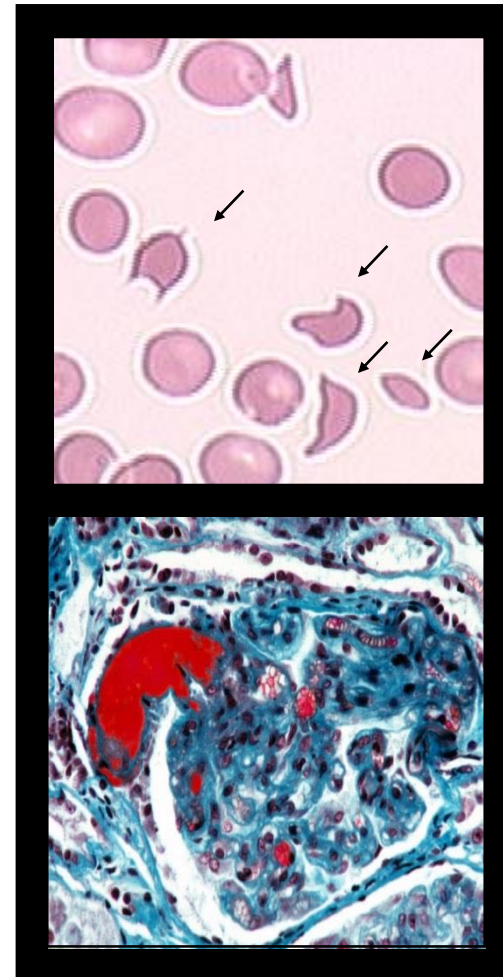
### SHU

- STEC+
- Lié au complément

2-4 cas / million hab /an

### Autres entités

- HELLP Sd
- CAPS
- HTA malignes
- Cancers
- Greffes



# TTP: definition – Clinical presentation

*E. Moschcowitz, 1924*

- Microangiopathic hemolytic anemia
- Profound peripheral thrombocytopenia (< 30 G/L)
- Organ failure of variable severity
- Severe ADAMTS13 deficiency



## Congenital

(Upshaw-Schulman syndrome)

Neonatal/post neonatal period

Pregnant women

<0.13 cases / 10<sup>6</sup> hab /y



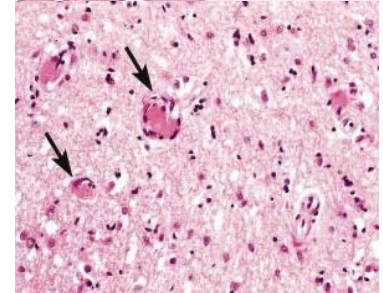
## Immune-mediated

(Moschcowitz syndrome)

Women > males

Typically childbearing age

1-2 new cases / 10<sup>6</sup> hab /y



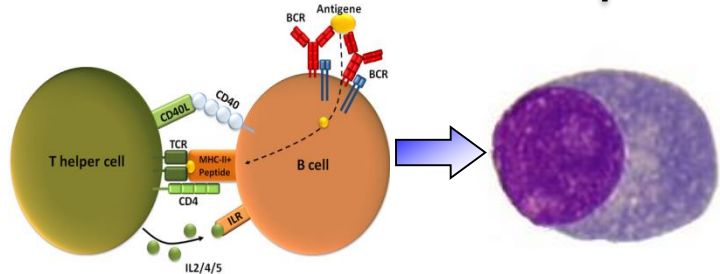
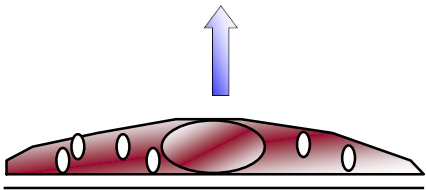
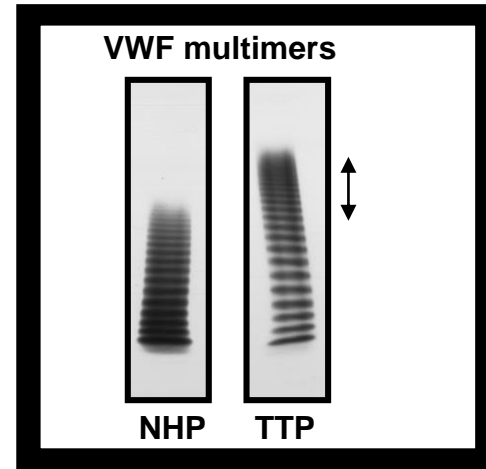
# TTP pathophysiology

Large vWF multimers  
(20000 kDa)

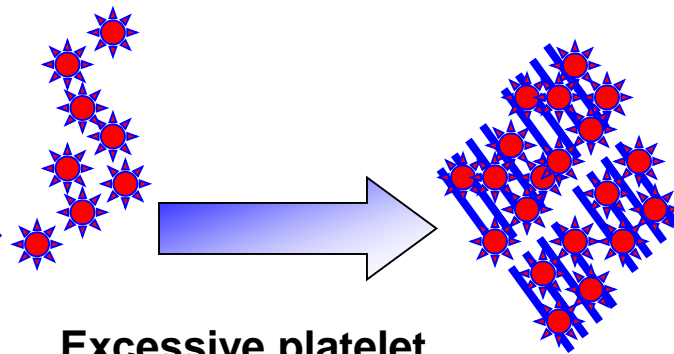
Lower molecular weight multimers  
(500 kDa)

ADAMTS13 (50-150%)

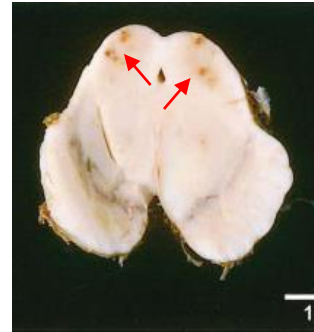
ADAMTS13 <10%



Short(/long)-live Plasmocytes



Excessive platelet aggregation



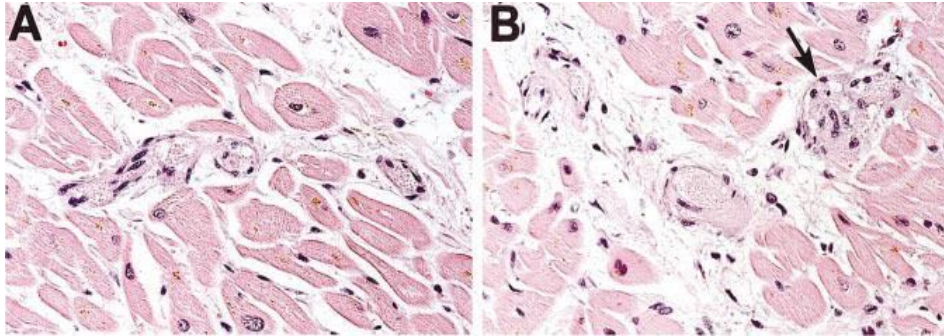
Systemic microthrombi  
MOF and death

# iTTP: clinical presentation

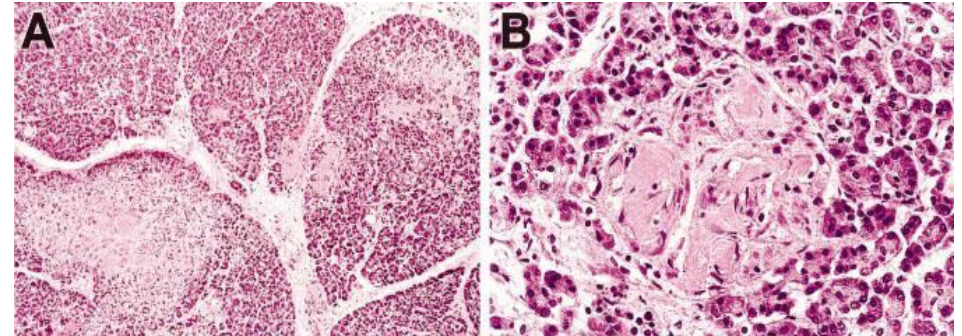
	<i>CNR-MAT, 2010 (N = 160)</i>	<i>Kremer Hovinga et al. 2010 (N = 60)</i>	<i>Veyradier, 2001 (N = 66)</i>
<b>Age (y)</b>	<b>39.9±15</b>	<b>41 (9 – 72)</b>	-
<b>Weight (kg)</b>	<b>69.5±18.6</b>	-	-
<b>Africans-Caribbeans-W. Indies</b>	<b>25.6%</b>	<b>35%</b>	-
<b>Women</b>	<b>73.5%</b>	<b>82%</b>	-
<b>Fever</b>	<b>32%</b>	-	<b>50%</b>
<b>CNS involvement</b>	<b>53%</b>	<b>50%</b>	<b>90%</b>
<b>Autoimmunity</b>	<b>20%</b>	-	<b>13%</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	<b>8 ± 2.2</b>	-	<b>7.2 ± 1.5</b>
<b>LDH (U/L)</b>	<b>6.2 ± 4.5</b>	~ 5.5	-
<b>Platelets (x10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>20.4 ± 19.2</b>	<b>11 (2 – 101)</b>	<b>35 ± 27</b>
<b>Creatinine (µmol/L)</b>	<b>127 ± 106</b>	<b>141 (61 – 581)</b>	<b>162 ± 140</b>
<b>ANA</b>	<b>53%</b>	-	-
<b>ESRD</b>	<b>0</b>	-	<b>1</b>

# TTP : a multisystemic disease

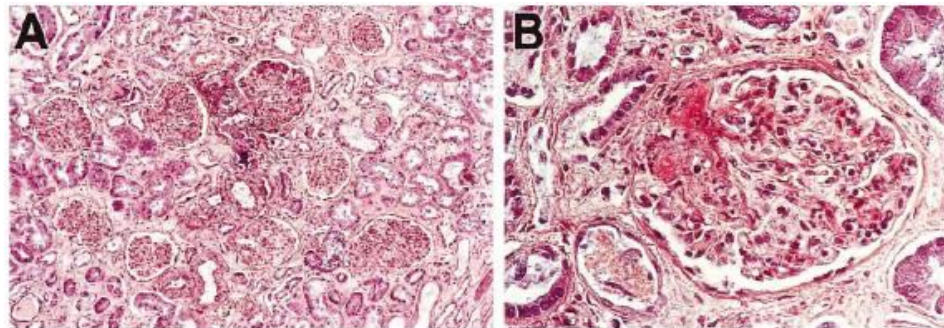
---



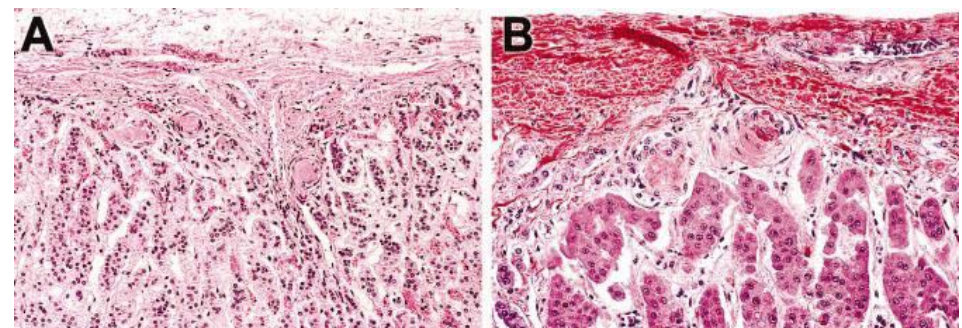
Myocardial involvement



Pancreas



Renal involvement



Adrenal glands

**TTP: not only a TMA with cerebral involvement+++**



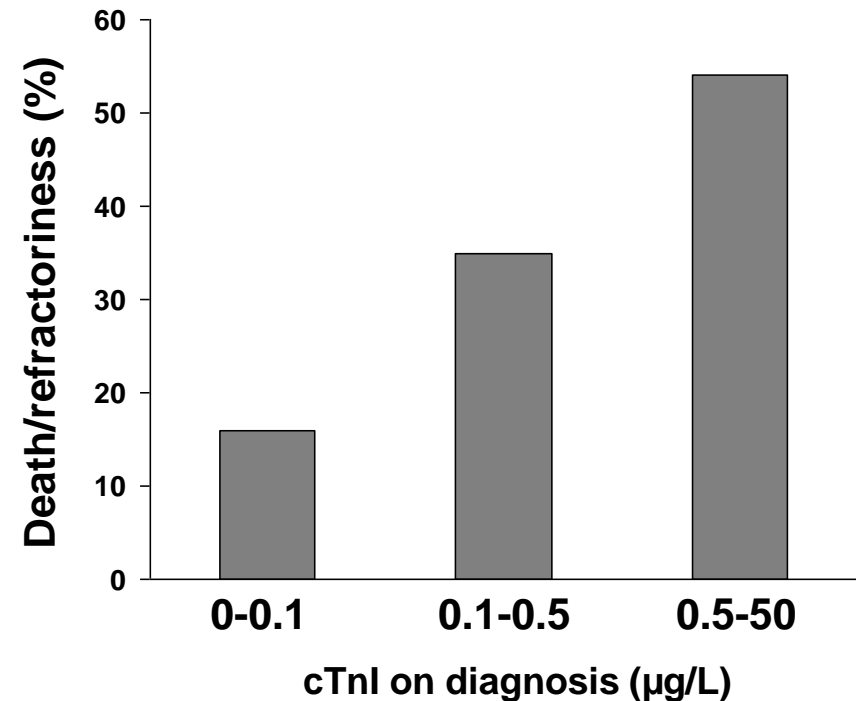
# Prognostic value of cardiac troponin I (cTnI)

133 patients – Acquired idiopathic TTP (ADAMTS13 < 10%; Abs +)

cTnI: independent factor for death/refractoriness

	Odds ratio	95%CI	P-value
cTnI >0.25 µg/L	2.86	[1.13,7.22]	0.024
Age (y) ≤40	1		0.7
[41,60]	1.54	[0.49,4.87]	
>60	1.76	[0.48,6.54]	
Neurologic involvement	1.66	[0.58,4.78]	0.4

Higher levels = worse outcome



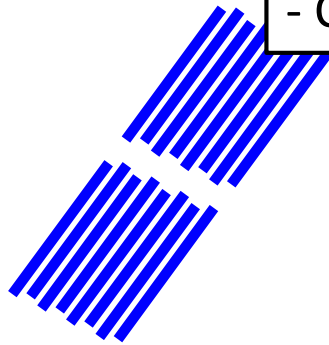
Reliable marker of severe disease

# Pathophysiological basis of TTP treatment

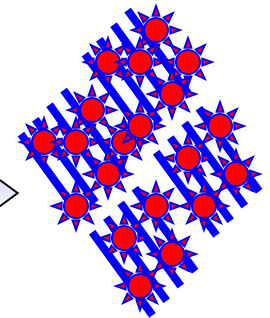
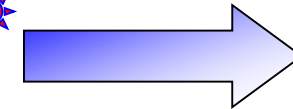
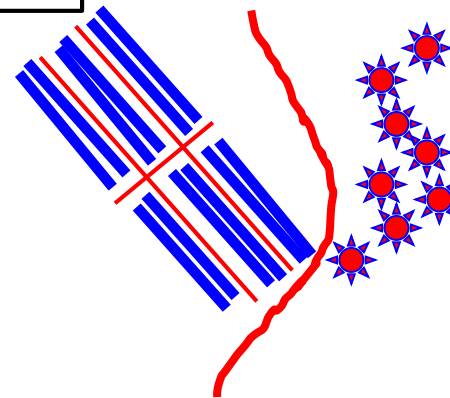
## 1. Replenish ADAMTS13 levels:

- Saturate anti-A13 Abs
- Cleave large vWF multimers

Very large volumes of plasma (TPE) (exogenous A13)

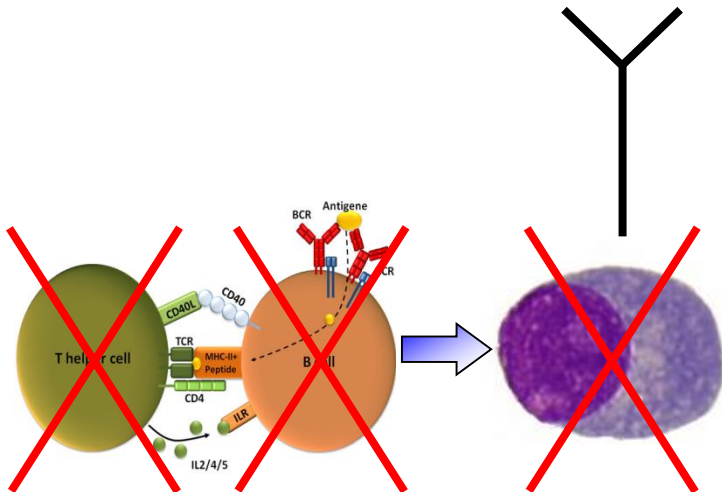


ADAMTS13 <10%



## 3. Inhibition of platelet-vWF interaction

- Inhibitors of vWF polymerization (NAC)
- Inhibitors of vWF-gp1b axis



## 2. Immunomodulation

- Target specifically B-cells (rituximab)
- Target T-cells (cyclosporine A)
- Target plasma cells (bortezomib)
- Other non specific immunosuppressors: steroids, CPM, VCR..., splX

# Standard treatment of TTP

---

Vol. 325 No. 6

PLASMA EXCHANGE VS. PLASMA INFUSION FOR TTP — ROCK ET AL.

393

398

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Aug. 8, 1991

## COMPARISON OF PLASMA EXCHANGE WITH PLASMA INFUSION IN THE TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

GAIL A. ROCK, PH.D., M.D., KENNETH H. SHUMAK, M.D., NOEL A. BUSKARD, M.D.,  
VICTOR S. BLANCHETTE, M.D., JOHN G. KELTON, M.D., RAMA C. NAIR, PH.D., ROBERT A. SPASOFF, M.D.,  
AND THE CANADIAN APHERESIS STUDY GROUP\*

## IMPROVED SURVIVAL IN THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA—HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Clinical Experience in 108 Patients

WILLIAM R. BELL, M.D., HAYDEN G. BRAINE, M.D., PAUL M. NESS, M.D., AND THOMAS S. KICKLER, M.D.

**Daily therapeutical plasma exchange (+ steroids) in emergency until remission**  
**= core treatment of TTP**



**With this regimen, prognosis was outstandingly improved**

**Clinical/hematologic remission is currently of 85%, vs almost 0% before**

# Rituximab in association with TPE as a first line therapy in TTP

---

A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Marie Scully,<sup>1</sup> Vickie McDonald,<sup>2</sup> Jamie Cavenagh,<sup>3</sup> Beverley J. Hunt,<sup>4</sup> Ian Longair,<sup>1</sup> Hannah Cohen,<sup>1</sup> and Samuel J. Machin<sup>4</sup>

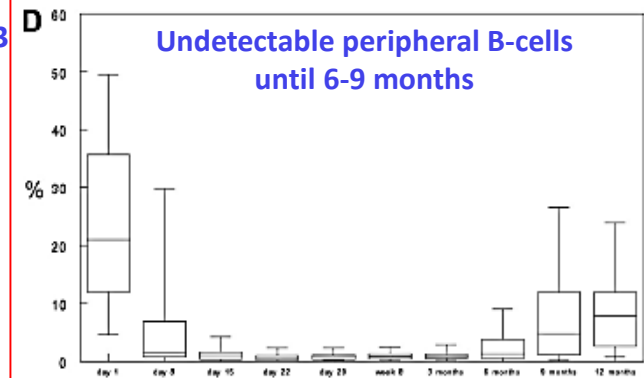
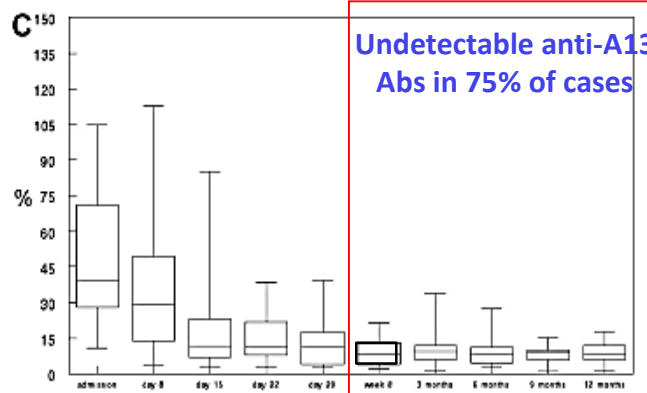
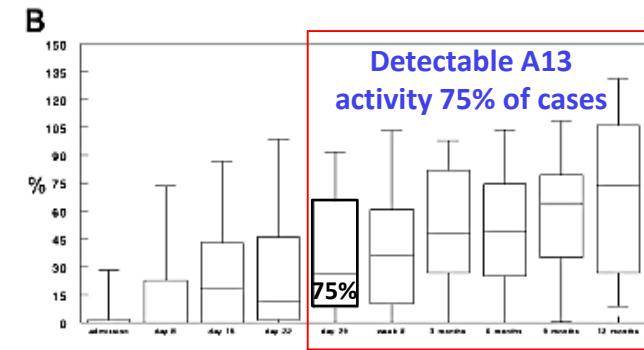
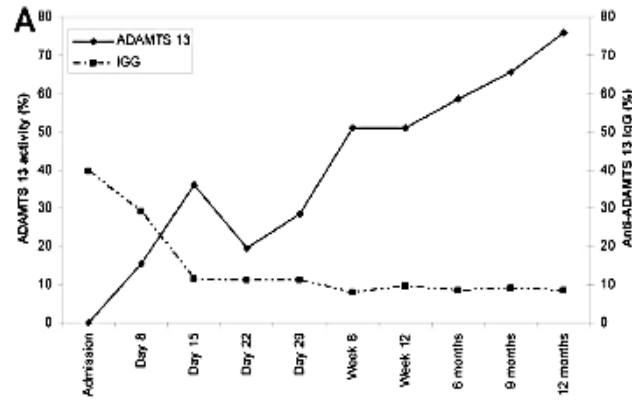
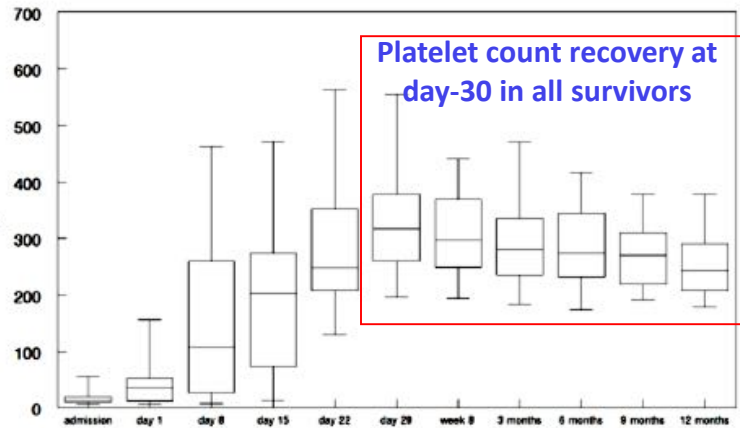
<sup>1</sup>Department of Haematology, University College London Hospital, London, United Kingdom; <sup>2</sup>Haemostasis Research Unit, University College London, London, United Kingdom; <sup>3</sup>Department of Haematology, St Bartholomew's and the London Hospital, London, United Kingdom; and <sup>4</sup>Department of Haematology, Guys and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom

**Phase 2 trial – 40 consecutive patients with acquired TTP were included**

**All patients received rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/w x4, within 3 days following admission**

**Rituximab was associated with standard treatment (daily TPE + steroids)**

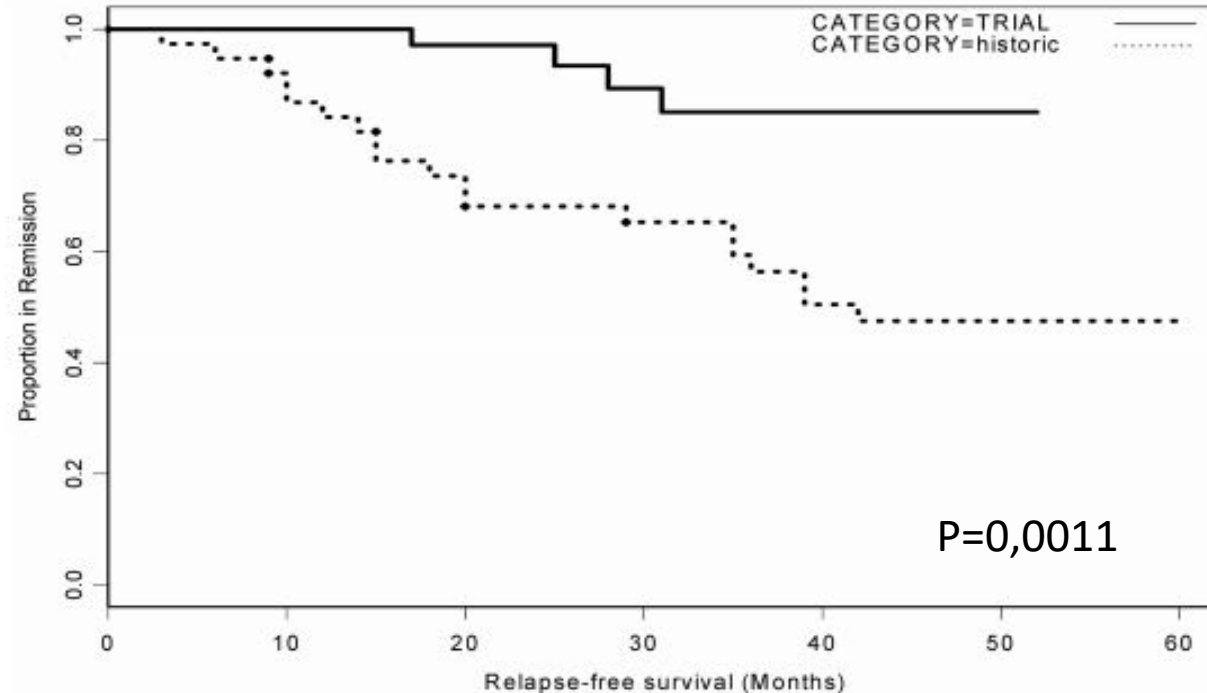
# Rituximab in association with TPE as a first line therapy in TTP



Median time to sustained platelet count normalization = 12 d

Inpatient stay is significantly reduced

# Rituximab in association with TPE as a first line therapy in TTP



**Should all patients receive rituximab front-line? Risk of overtreatment for a significant nb of patients at the acute phase;**

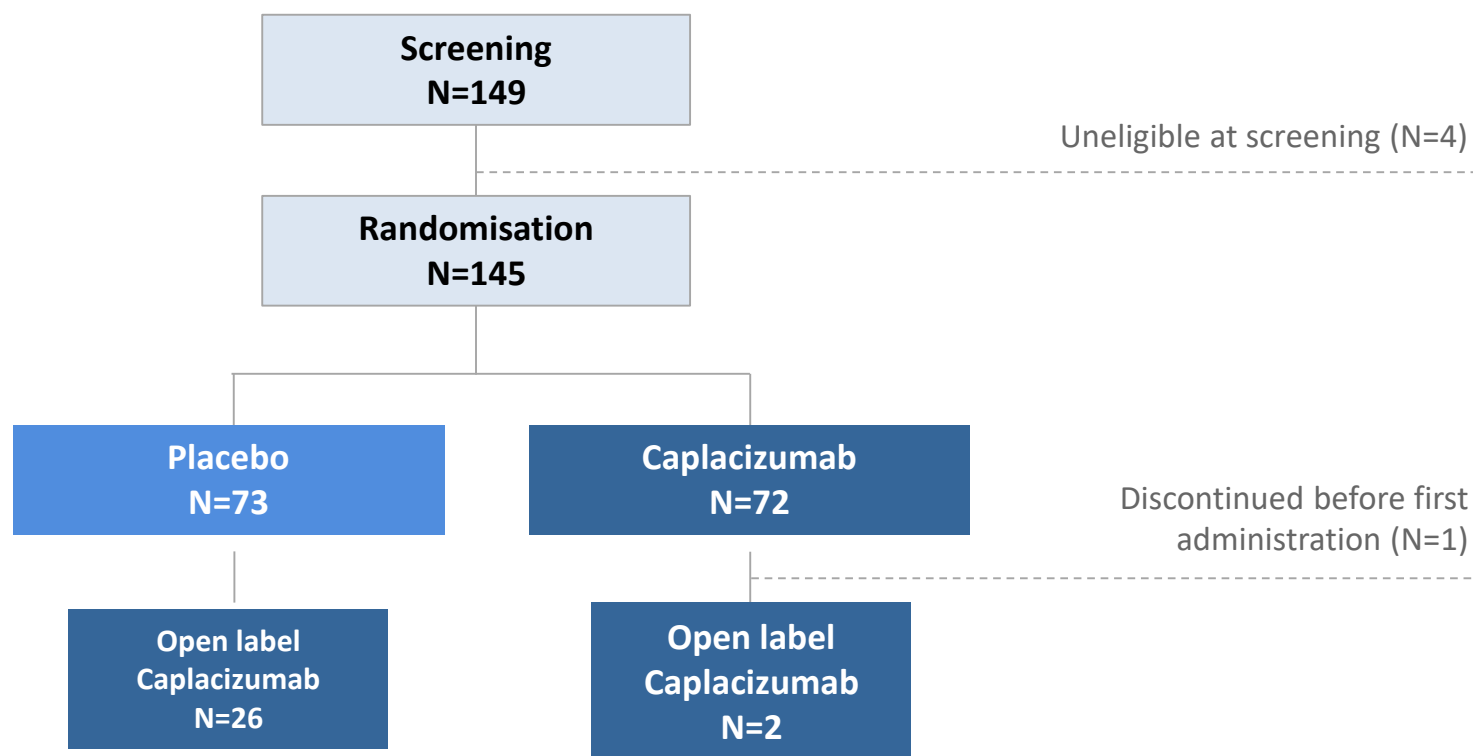
**But rituximab provides relapse protection for ~ 18 mois (although not after 18 months); no significant side effects recorded**

**(Very) reasonable indication in the context of relapse prevention**

# A new player in the game: the anti-vWF nanobody caplacizumab

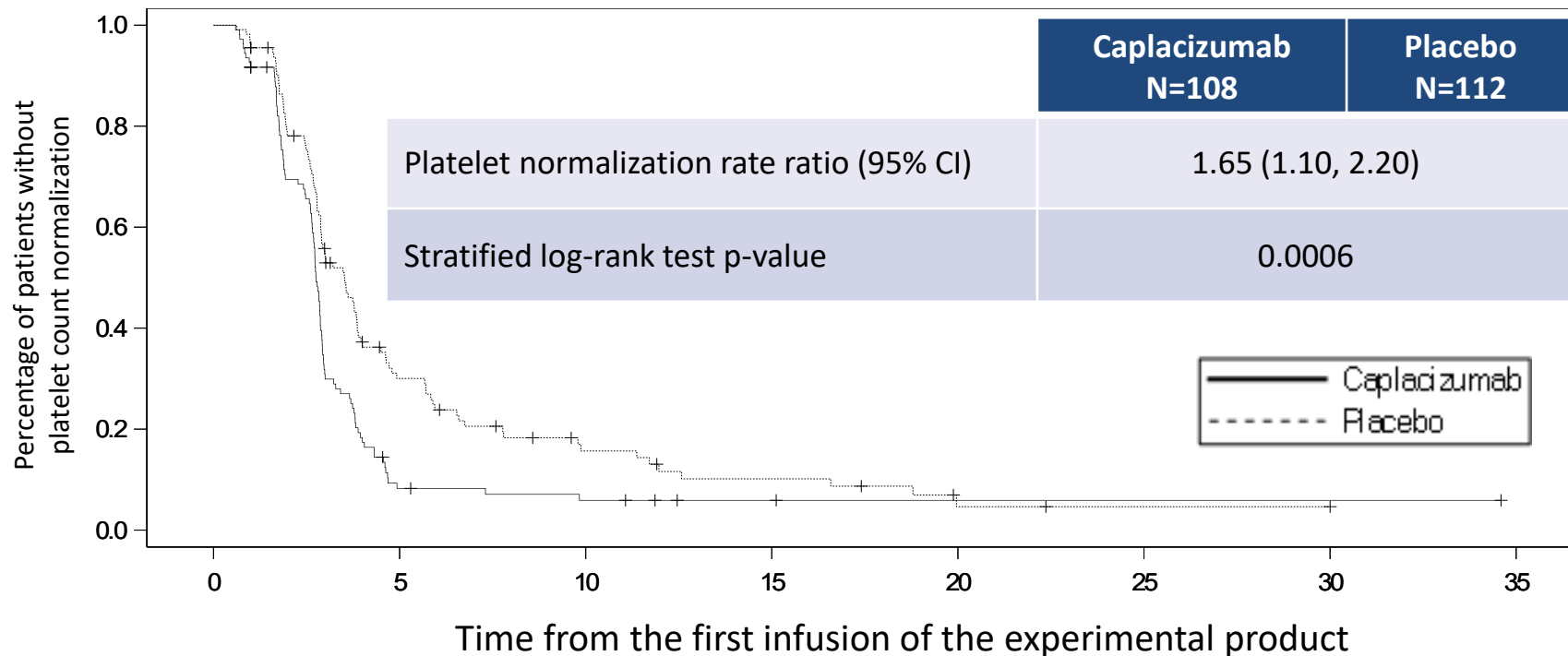
## Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

M. Scully, S.R. Cataland, F. Peyvandi, P. Coppo, P. Knöbl, J.A. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenski, F. Callewaert, D. Biswas, H. De Winter, and R.K. Zeldin, for the HERCULES Investigators\*



# Primary endpoint: time to first platelet count recovery

## Integrated analysis (TITAN + HERCULES):

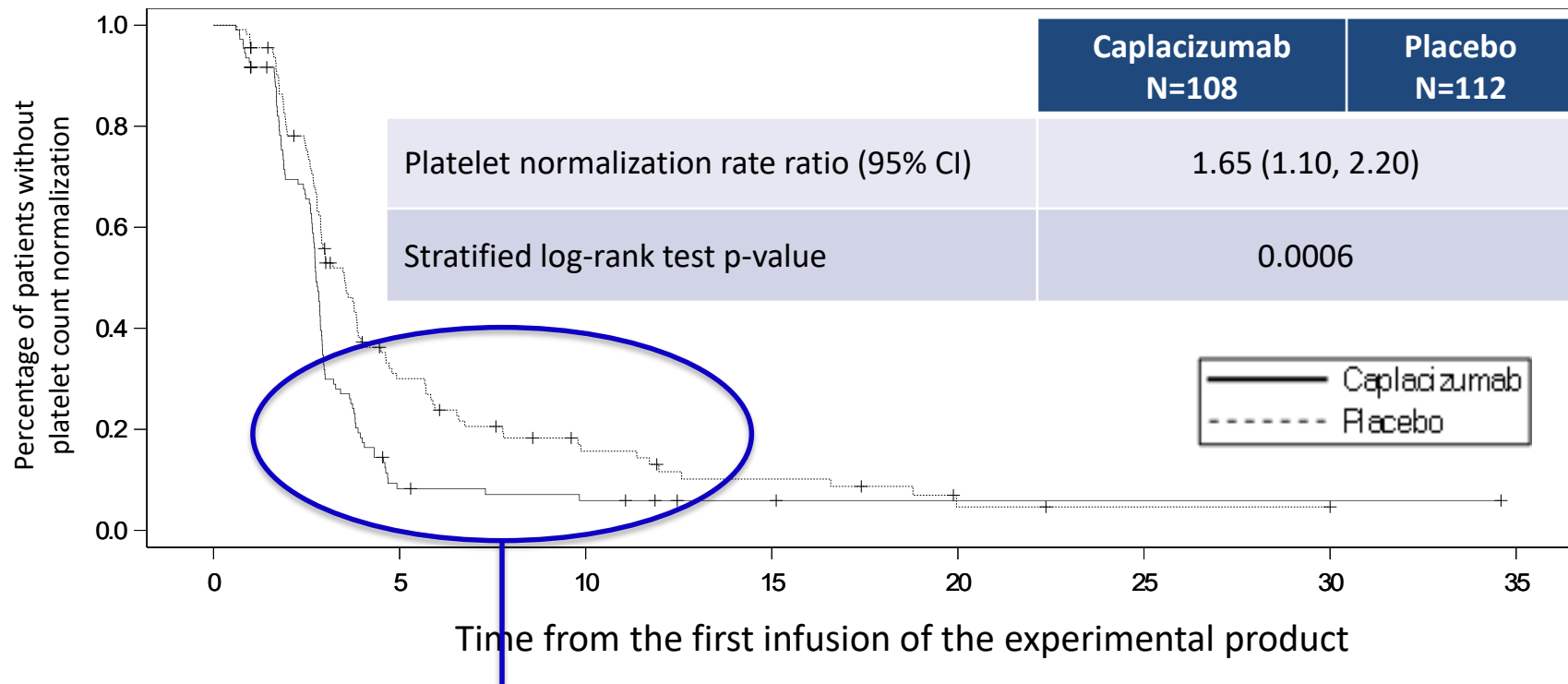


**Less exposure to thrombocytopenia = less exposure to death**



# Primary endpoint: time to first platelet count recovery

## Integrated analysis (TITAN + HERCULES):



**Rituximab inefficient**

**Caplacizumab makes a bridge until rituximab efficacy**

# Composite criteria – Death, recurrences and major TEE

<b>TITAN + HERCULES</b>	<b>Caplacizumab N=108</b>	<b>Placebo N=112</b>
<b>Total number of patients with at least 1 event, n (%)</b>	<b>14 (13.0)</b>	<b>53 (47.3)</b>
TTP-related death	0	4 (3.6)
Exacerbations	6 (5.6)	39 (34.8)
Major thromboembolic events	8 (7.4)	14 (12.5)
<b>p-value</b>	<b>&lt;0.0001</b>	

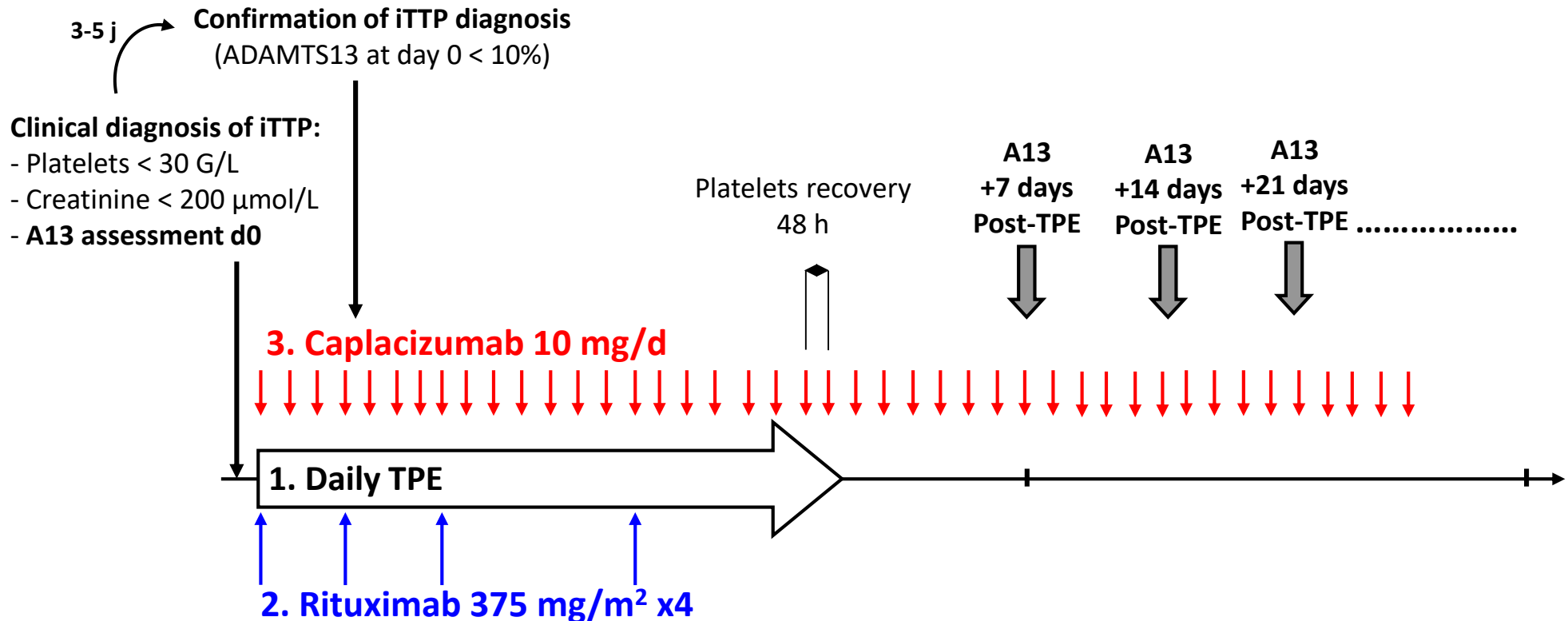
  

<b>Mortality/refractoriness during treatment</b>	<b>Caplacizumab N=108</b>	<b>Placebo N=112</b>
<b>Mortality – n (%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (3.6)</b>
95% CI	NA	(1.0, 8.9)
<b>p-value</b>	<b>0.0477</b>	
<b>Refractoriness – n (%)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>7 (6.3)</b>
95% CI	NA	(2.5, 12.5)
<b>p-value</b>	<b>0.0089</b>	

# Caplacizumab after the Greec epic: where do we stand?

The Caplavie regimen: a triplet TPE – Corticosteroids/Rituximab - Caplacizumab

National therapeutic recommendation for an homogeneous use of caplacizumab during the early access program period

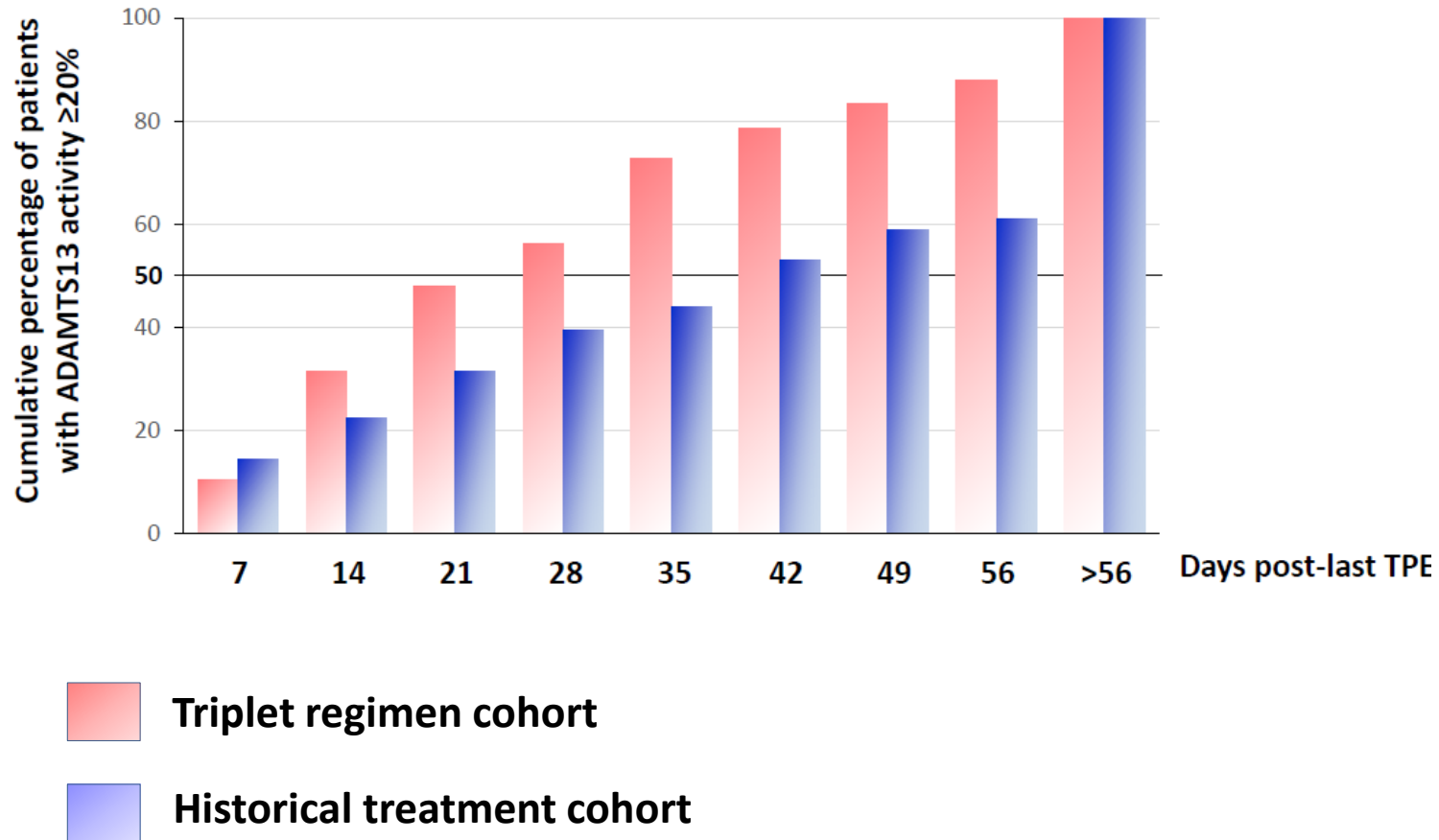


# Primary and Secondary Outcomes According to the Treatment Regimen

Outcome	Triplet regimen (N = 90)	Historical cohort (N = 180)	P - value
<b>Primary outcome<sup>1</sup></b>			
Composite of death and refractoriness			
All patients	2 (2.2%)	22 (12.2%) <sup>a</sup>	0.01
According to French Severity score:			
0–2	2 (2.8%)	15 (8.3%)	<0.01
3–4	0	7 (33%)	
<b>Secondary outcomes<sup>1</sup></b>			
Death	1 (1.1%)	12 (6.7%)	0.06
Refractoriness	1 (1.1%)	16 (18%) <sup>b</sup>	0.01
Exacerbations	3 (3.4%)	70 (44%)	<0.01
Time to durable platelet count recovery	5 (4–6)	12 (6–17)	<0.01
Number of daily TPE until remission	5 (4–7)	10 (6–16)	<0.01
Volume of plasma (Liter) until remission	24.2 (18.3–30.2)	44.4 (26.3–74.3)	<0.01
Time to ADAMTS13 activity >20% (days)	28 (14–42)	48 (24–83)	<0.01
Length of hospitalization (days)	13 (9–19)	22 (15–30)	0.01
Thromboembolic events	11 (12%)	20 (11.1%)	0.79

(a) 1 death in triplet regimen cohort: 83 year-old woman - cardiac involvement (cardiac troponin I, 0.51 µg/L); no cerebral involvement; LDH 1433 U/L; received 3 RTX, caplacizumab on day 1; had exacerbation on Day 5; died on Day 9 of a probable PE with cardiogenic shock despite salvage thrombolysis.

# Time to ADAMTS13 Improvement (> 20%)



# Caplacizumab-Related Adverse Events

A total of 46 (51%) patients experienced at least one drug-related adverse event in the triplet regimen cohort<sup>1</sup>

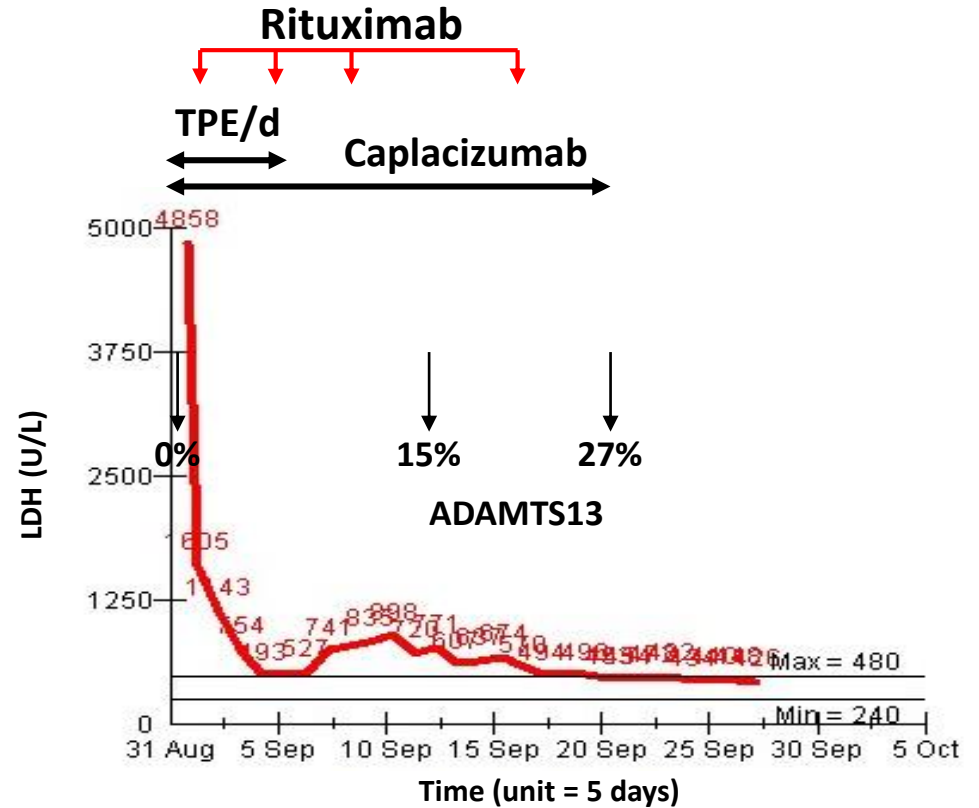
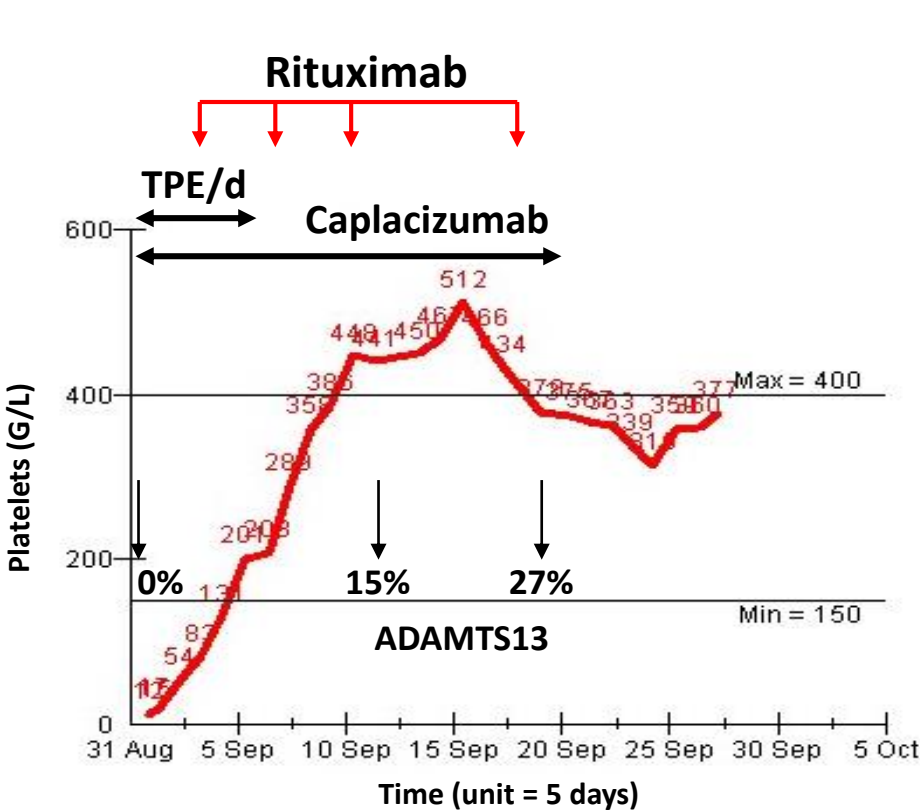
Characteristic	Number of adverse events	Description
Major bleeding	2	1 hemorrhagic shock* with lower digestive bleeding 1 abundant menorrhagia with a decrease in hemoglobin level of 2.5 g/dL
Clinically relevant non-major bleeding	11	3 macroscopic gastrointestinal hemorrhage 7 epistaxis 1 subcutaneous hematoma larger than 25 cm <sup>2</sup>
Non-clinically relevant non-major bleeding	17	9 ecchymosis or small hematoma 6 gingival bleedings 2 catheter site hemorrhage
Inflammatory reaction	6	Inflammatory swelling at the injection site, especially at the end of the treatment course
Thrombocytosis	19	Platelet count (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ): >450–600: 11 cases >600–900: 7 cases >900: 1 case

\* Favorable after RBC transfusion (6 packs) + local hemostasis (no transfusion of VWF/FVIII)

Context: 70 yo; under plavix; chronic renal failure (GFR 20 ml/mn); post-TPE period. ADAMTS13 still undetectable; immunosuppressive treatment optimized<sup>2</sup>

# Patient Case

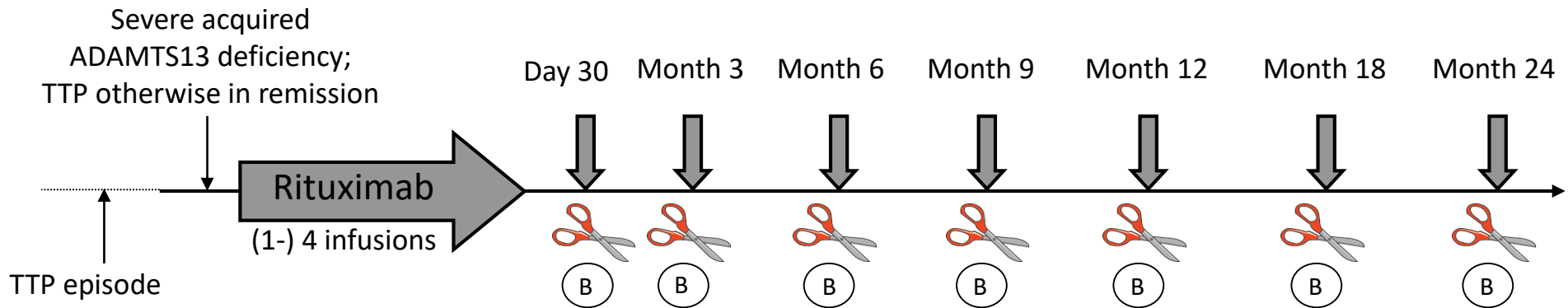
45-year-old woman - CNS+/Heart+; French score = 2



< 7 days of TPE and ICU stay – No exacerbation – Caplacizumab stopped when A13 > 20%<sup>b</sup>  
 Caplacizumab could negate the worse prognosis of cerebral and cardiac involvement

# Relapse prevention with rituximab

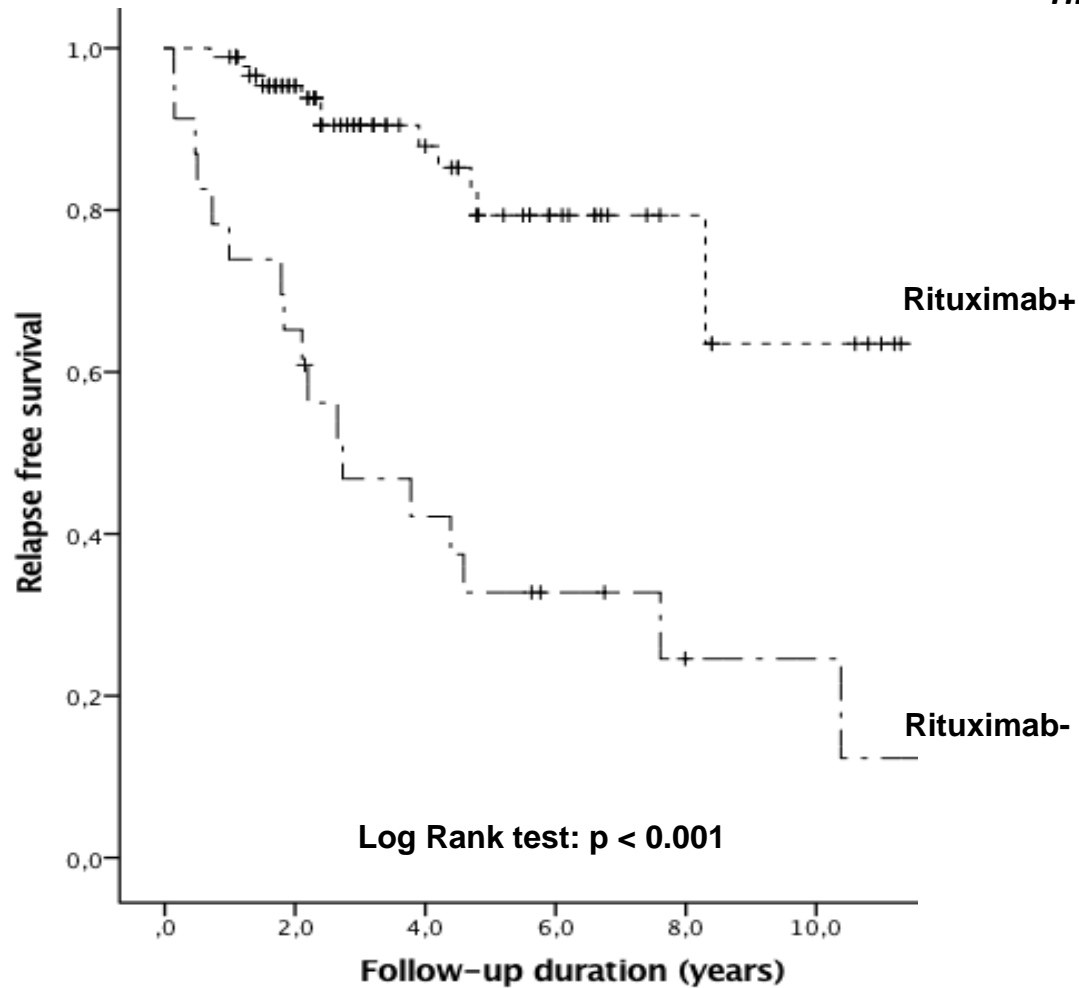
Relapses expose patients to death, treatment complications, neurocognitive disorders...  
A debilitating disease → Prevent relapses!





# Rituximab: the guardian angel of ADAMTS13

*Hie et al., Blood 2014; Jestin et al., Blood 2018*



- Without preemptive treatment: 17/23 clinical relapses (74%) (multiple in 11) after a median follow-up of 7 y;
- Cumulative incidence of relapse: 0.26/y

**Qu'est ce qu'il est important de retenir ?**

*La preuve par l'exemple...*

# ***Mme FO... Da..., 45 ans***

**Le 15/02/2009 au soir : nausées + douleurs épigastriques après un repas de moules la veille**

**Le 16/02/2009 : vomissements + hématemèse + ictère = consulte son médecin traitant**

**Le 17/02/2009 au matin : échographie abdominale normale + bilan sanguin : plaquettes 6000/mm<sup>3</sup> + Hb 9.6 g/dL**

**Le 17/02/2009 au soir : hospitalisation aux urgences (adressée par son MT)**

**Le 18/02/2009 à 4h du matin : schizocytes+++ = **traitement par corticoïdes seul pour « PTI »****

**Le 18/02/2009, 8h50 : décès par arrêt cardio-respiratoire**

**Diagnostic de PTT porté post-mortem**

# ***Mme MA... Ol....., 39 ans***

**Thrombopénie chronique depuis l'enfance sans étiologie précise, non explorée.  
Exsanguino-transfusion à 1 jour de vie pour ictère,**

**Surveillance annuelle de la NFS avec des chiffres de plaquettes entre 50 et 100 G/L.  
IgIV + corticoïdes lors de ses 2 grossesses devant 1 thrombopénie à 5 G/L plaquettes,**

**Septembre 2014 : apparition d'une élévation de la créatininémie à 112 $\mu$ mol/l,**

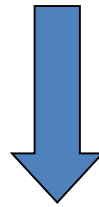
**Décembre 2014 : consultation néphrologie en ville (hapt<0.3 g/l ; LDH à 400 U/L;  
protéinurie à 0.62 g/24h)**

**Le 01/04/2015 : PBR avec des lésions glomérulaires de MAT, **Diagnostic de SHUa;**  
éculizumab...**

**Activité ADAMTS13 <5% avec Ac anti-ADAMTS13 négatifs, le 13/04/2015,  
hospitalisation en réanimation pour EP. Réponse rapide. Probable PTT congénital.**

*L'apprentissage par l'expérience peut être douloureux...*

*...mais il est plus douloureux encore de ne pas apprendre de l'expérience...*



**Sensibiliser au diagnostic de MAT reste à l'heure actuelle une problématique majeure**

# Penser au diagnostic de PTT

---

**Ne pas rater le diagnostic+++:**

**Un diagnostic rapide + un traitement adapté => 85% survie**

**Diagnostic non fait et/ou prise en charge incorrecte => 90% décès**

**Un enjeu majeur pour une maladie rare et spontanément mortelle**

**Bicytopénie périphérique + défaillance d'organe = PTT+++ (20% d'erreurs; *Grall et al., Am J Hematol*)**

**Cytopénies périphériques + schisocytes = PTT avant d'envisager des cytopénies autoimmunes**

# Towards more precision medicine to improve TTP prognosis

---

1. TTP is still under-diagnosed which probably leads to sudden deaths; a delay in diagnosis remains a prognostic concern; large awareness campaigns for this diagnosis are mandatory
2. Death rate of acute TTP scarcely changed for > 20 y. Most deaths occur in the first days of the management; these patients need new strategies

An increasing number of promising therapies are now available in the field of TTP; in the next future, targeted therapies based on anti-vWF agents and rADAMTS13, should help in decreasing TTP early mortality

3. Relapses should be prevented by B-cell depletors on the basis of ADAMTS13 assessment
4. These new therapies were derived from a better understanding of TTP pathophysiology, reflecting a shift from empiricism to targeted therapies



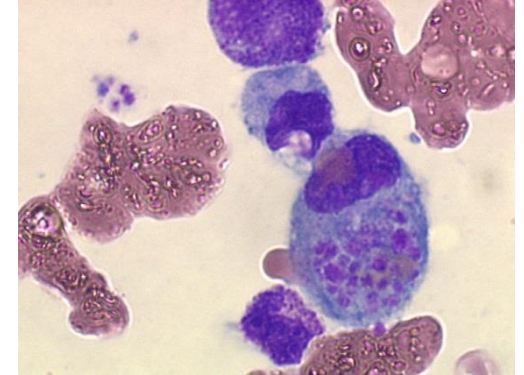
TTP is therefore entering the new era of theragnostic and personalized medicine

# **Syndrome hémophagocytaire (SAM)**



# Syndrome Hémophagocytaire (SAM)

---



**Fièvre**

**Altération de l'état général**

**Cytopénies**

**Hyperferritinémie**

sans autre étiologie  
évidente...

## Pathologies malignes

- Hémopathies lymphoïdes
- Autres néoplasies

## Déficit immunitaire

- Héréditaire
- Acquis
  - VIH
  - TTT immunosuppresseur
  - Greffe / Transplantation

## Autres pathologies

- Maladies systémiques
- Infections
- Reconstitution immunitaire

# ILLUSTRATION DE LA CLINIQUE DU SAM

---

**Patiente de 54 ans**

**Maladie de Crohn sévère évoluant depuis l'âge de 20 ans**

**Plusieurs interventions chirurgicales:**

- Résection iléo-caecale
- Colostomie transitoire pour sténose rectale
- Résection iléale pour sténose

**Traitements anti-inflammatoires:**

- Salazopyrine, Mésalazine

**Lors d'une poussée inflammatoire intestinale:**

- Azathioprine

**18 mois plus tard: AEG (OMS 3) – fièvre > 39°C hectique en quelques semaines**

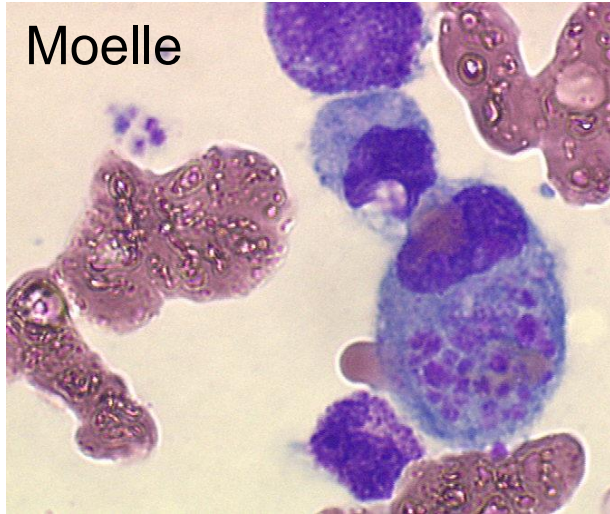
**Une adénopathie cervicale droite (20 mm)**

# EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

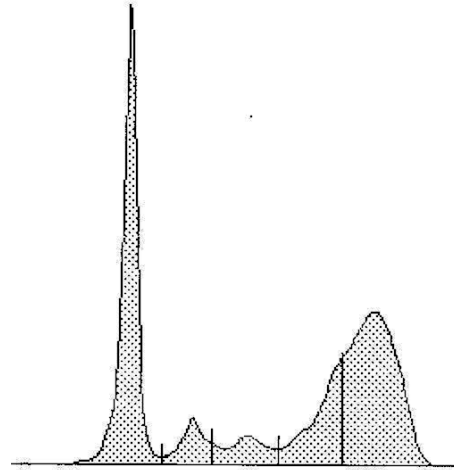
TABLE 1. Biological Findings on Admission

Variable	Normal Range	Values in Patient	
White blood cell count (x10 <sup>9</sup> /L)	4–10	1.74	] Pancytopénie
Lymphocyte count (x10 <sup>9</sup> /L)	1.5–4	0	
Plasma cells (%)	0	3	
Hemoglobin (g/dl)	12–17	6.5	
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L)	150–400	84	] SIADH
Sodium (mmol/l)	137–143	122	
Plasma osmolarity (mosm/l)	285	260	
Urine osmolarity (mosm/l)	60–1200	417	] Cytolyse - Cholestase
Bilirubin (μmol/l)	< 17	282	
SGOT/SGPT (U/L)	< 32	326/128	] Dissociation Fg/fièvre
Fibrinogen (g/l)	2–4	1,3	
C-reactive protein (mg/l)	< 10	44	] Hémophagocytose
Albumin (g/l)	38–45	24	
Globulin (g/l)	< 12	25	
Triglycerides (mmol/l)	0.65–1.85	5.8	
Ferritin (ng/ml)	< 180	22,500	] Réactivation EBV
Sérologie EBV: IgG anti-VCA et anti-EBNA + Virémie EBV (LMP1): 5,94 log/ml (8.10 <sup>5</sup> copies/ml)			

# EXAMENS COMPLÉMENTAIRES



Hémophagocytose

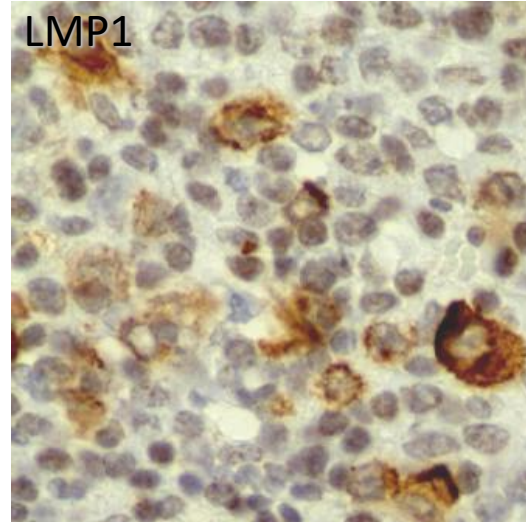
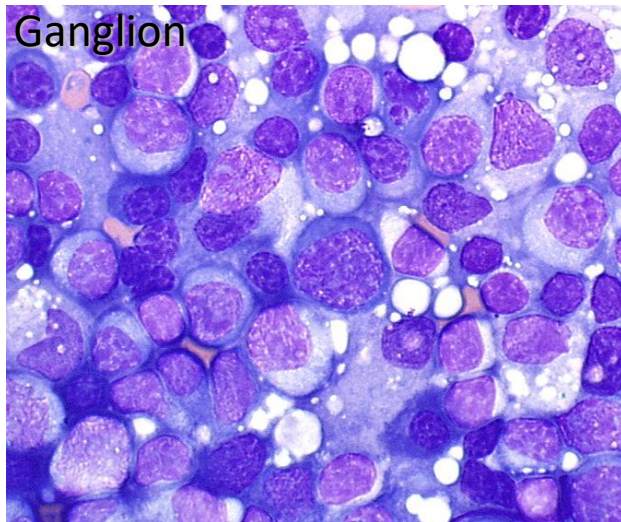


Hypergammaglobulinémie  
polyclonale (28 g/L)

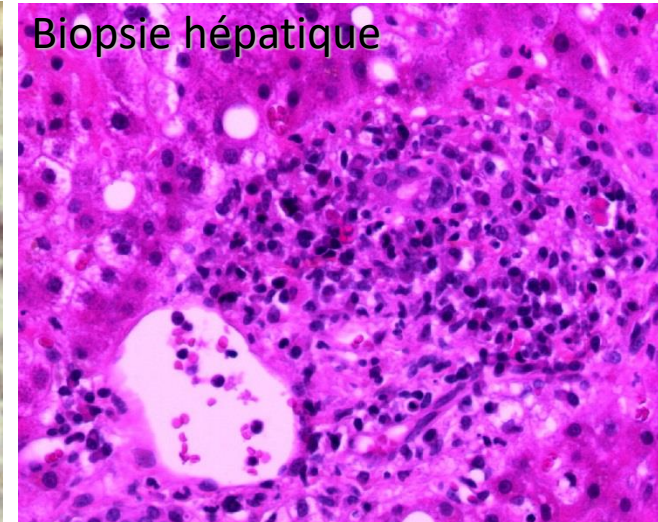
Pas de composant monoclonal



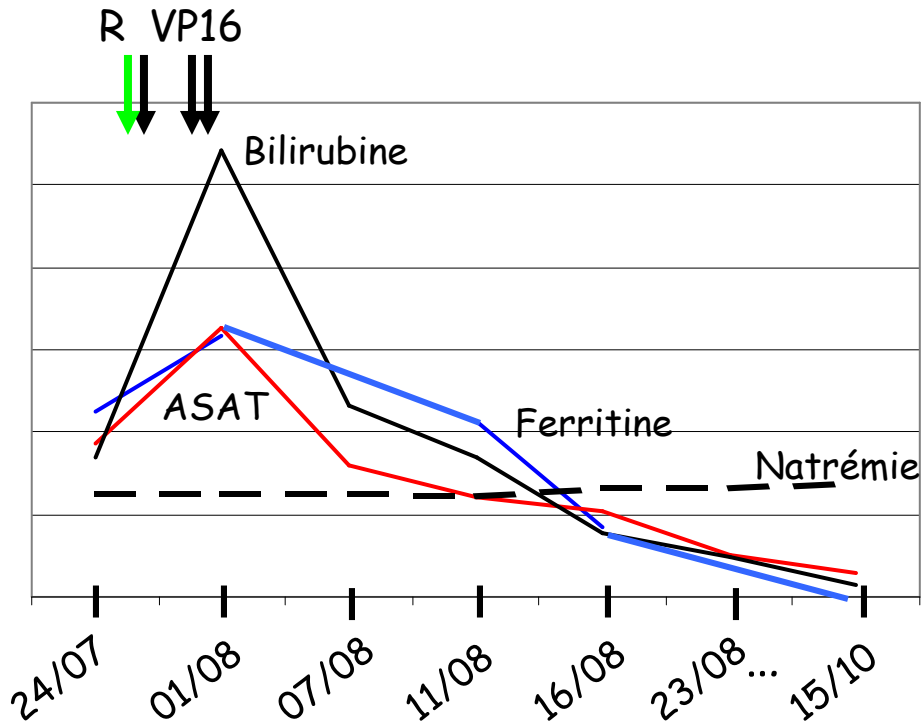
Lymphoprolifération polyclonale (EBV-induite)  
compliquée d'un syndrome hémophagocytaire



Hyperplasie lymphoïde réactionnelle  
Immunoblastes LMP1+



# TRAITEMENT - EVOLUTION



**Maladie de Crohn en bonne réponse partielle**

**Biologie standard normale**

**$\gamma$ -globulines normales**

**Virémie EBV 3639 cp/ml**

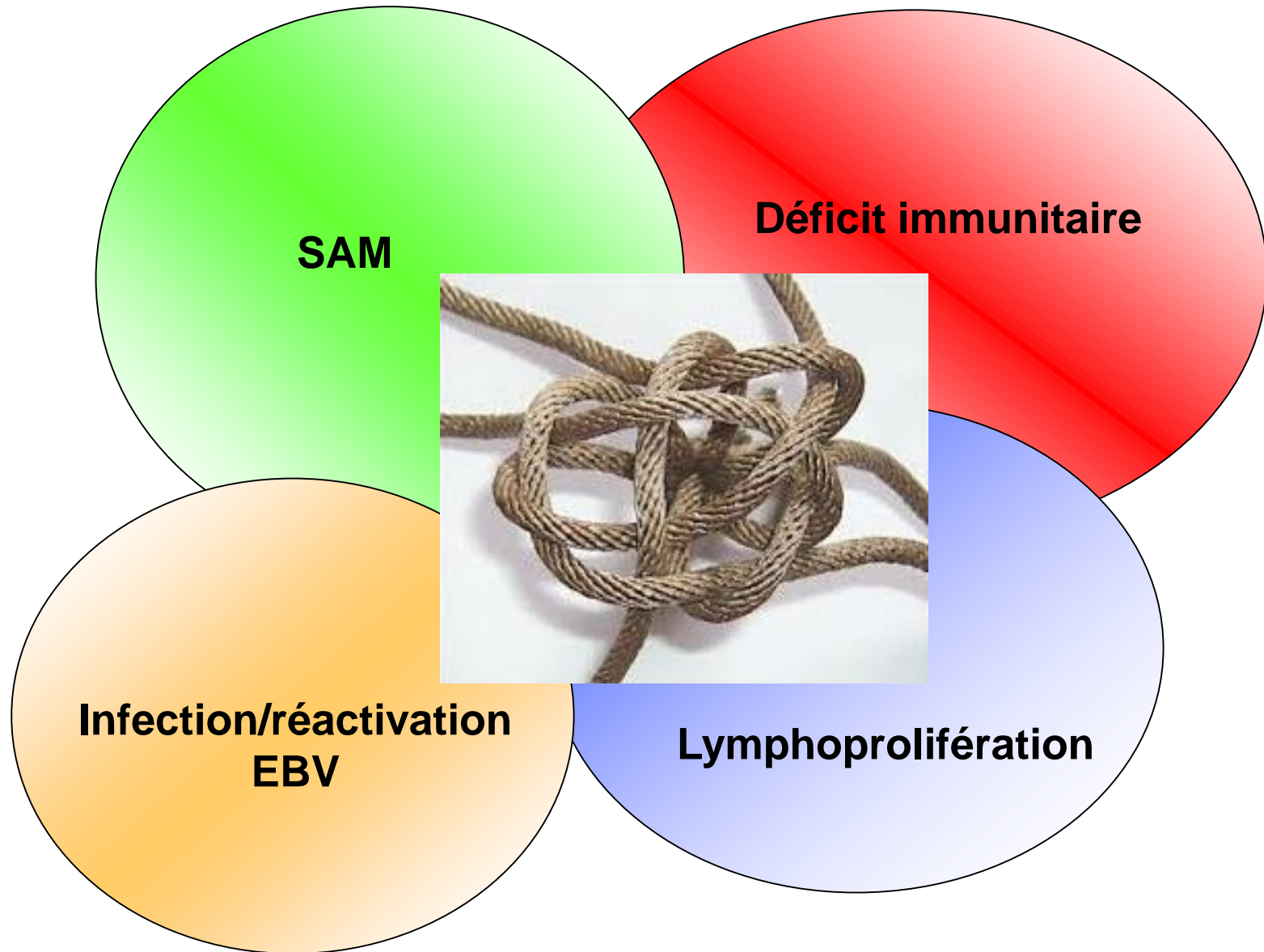


**Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> x1**

**Virémie EBV indétectable; rémission persistante à 5 ans**

# ***Le SAM résulte de l'association de plusieurs contextes***

---

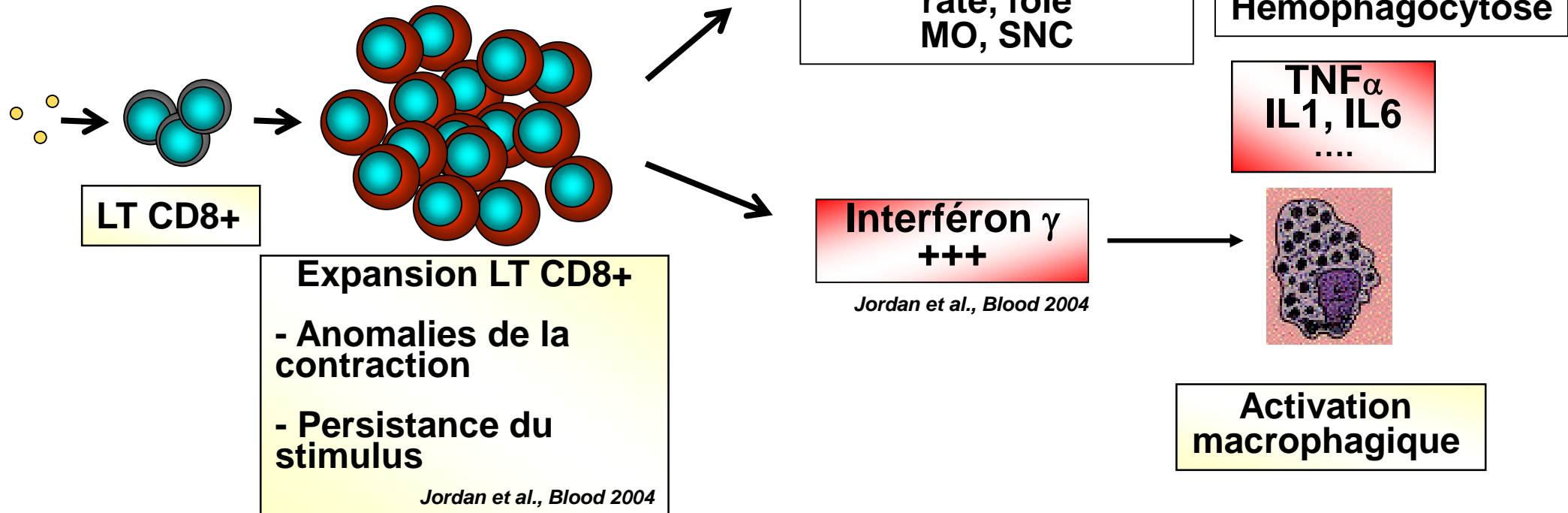


# SAM: 2 grands mécanismes physiopathologiques

- **SAM héréditaire**

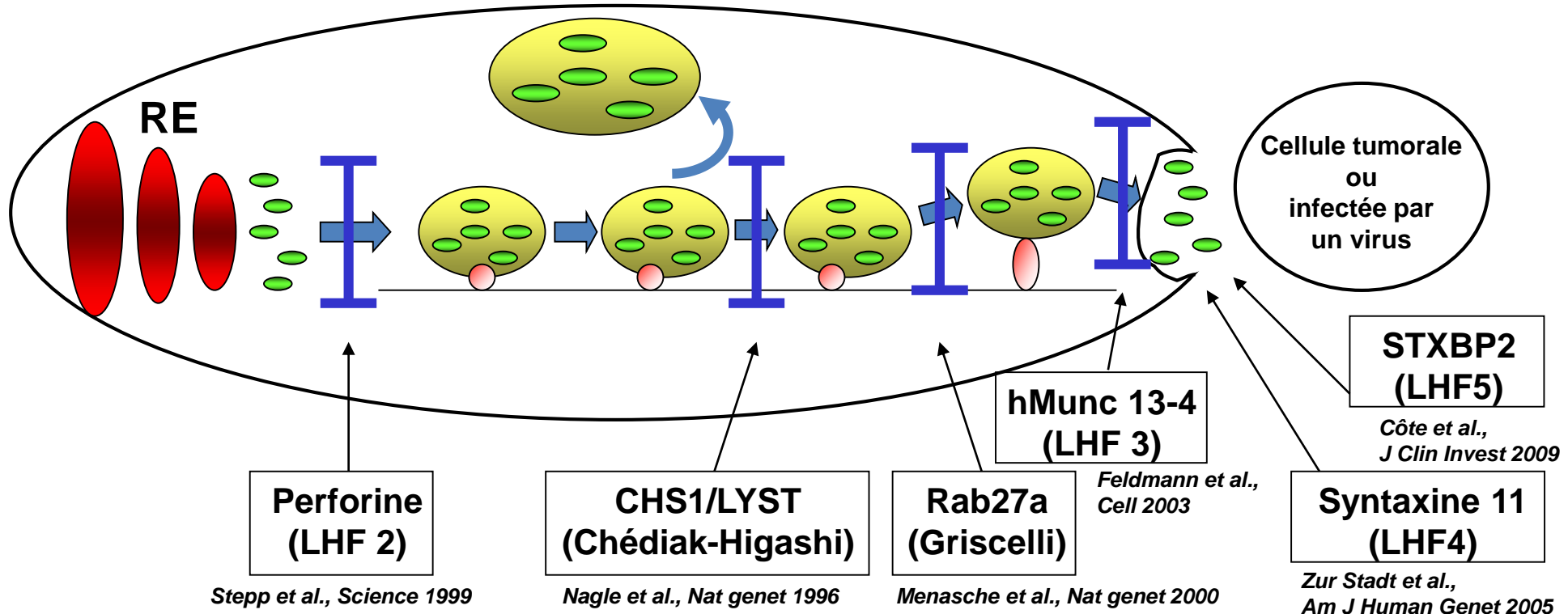
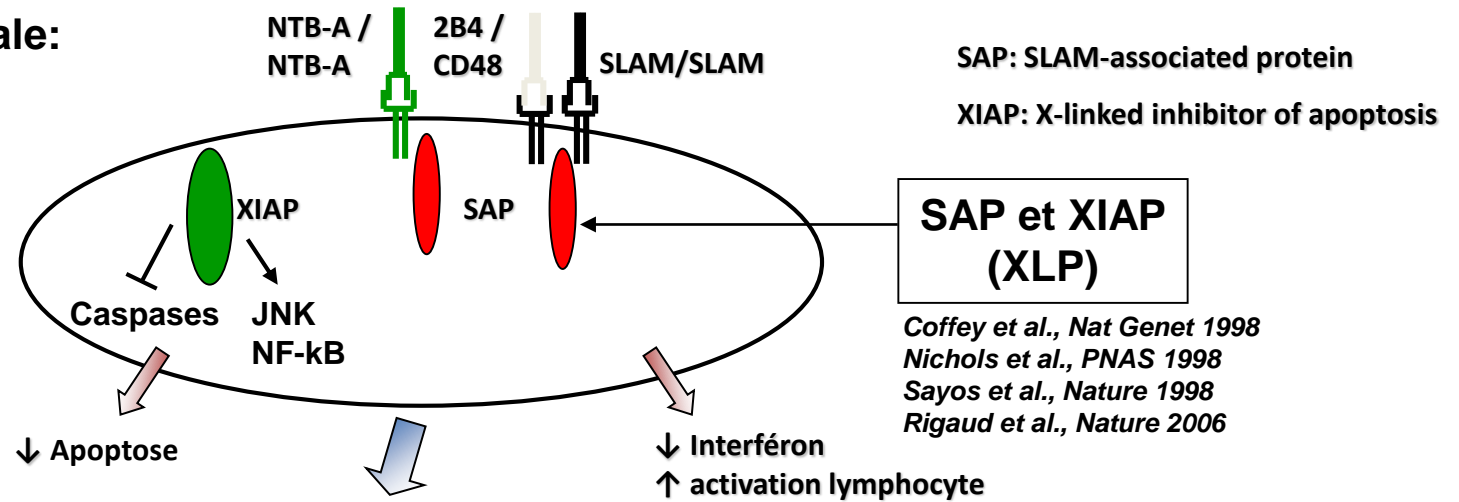
## Déficit immunitaire + infection

Incapacité de l'organisme à se débarrasser d'un agent infectieux



# SAM HÉRÉDITAIRES ET DÉFAUT DE CYTOTOXICITÉ

Pour une cytotoxicité optimale:

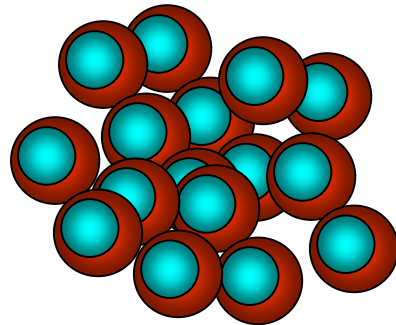




# SAM: 2 grands mécanismes physiopathologiques

- **SAM réactionnel: Hémopathies lymphoïdes**

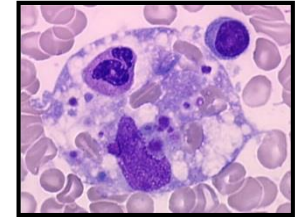
Dysrégulation de la synthèse / sécrétion d'interféron  $\gamma$



Lymphomes T,NK, B régulateurs ?

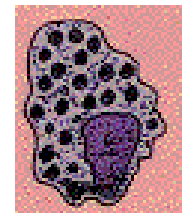


Interféron  $\gamma$   
+++



Hémophagocytose

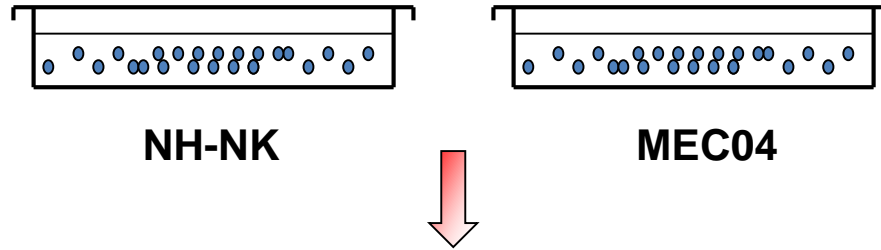
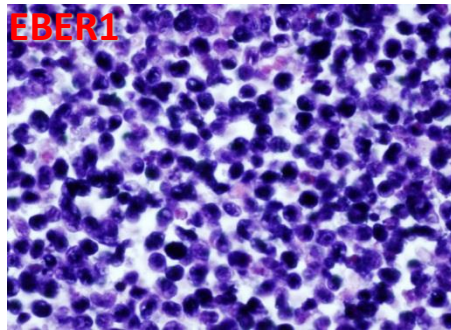
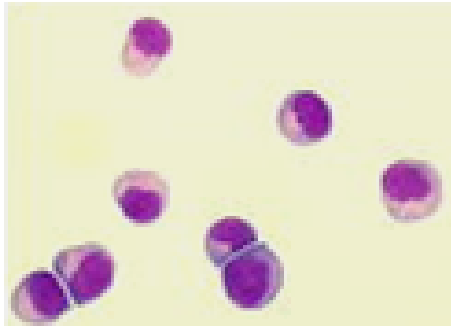
TNF $\alpha$   
IL1, IL6  
....



Activation  
macrophagique



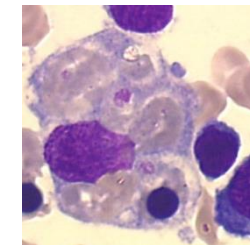
# Origine des cytokines dans les SAM avec lymphome



Dosage IFN $\gamma$  - IL10 - VEGF (ELISA) dans le surnageant

	Control		MEC04	
	- IL-2	+ IL-2	- IL-2	+ IL-2
<b>IFN<math>\gamma</math></b> ( $\mu$ g/ml)	0 (0)	47.5 (31)	11.8 (2.5)	81 (11)
<b>IL-10</b> (pg/ml)	0 (0)	10.6 (14)	4287 (1897)	17616 (2282)
<b>VEGF</b> (pg/ml)	0 (0)	7.6 (10.8)	41.2 (23.4)	59 (16)

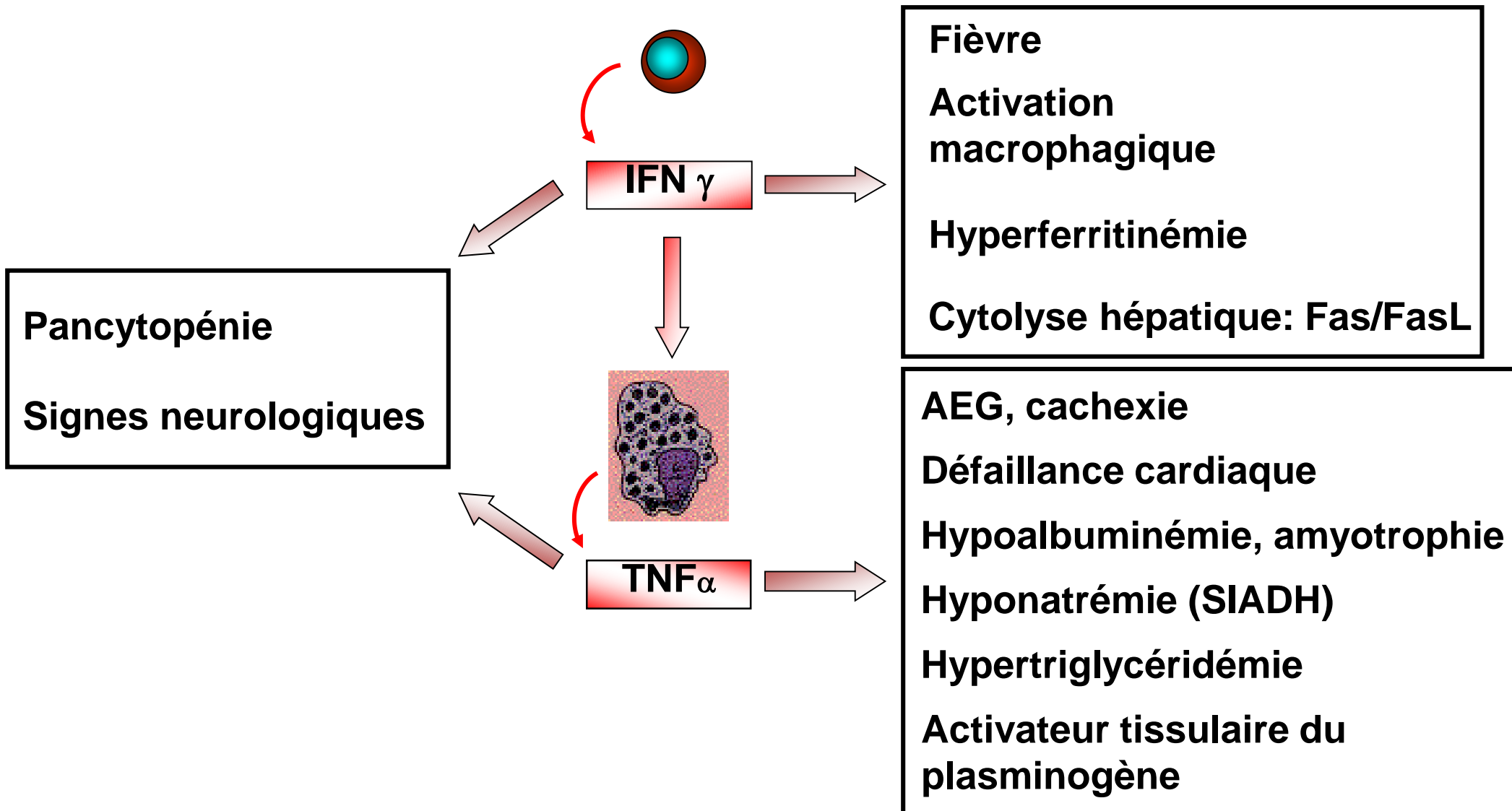
- Les cellules malignes sont la source d'interféron  $\gamma$



- Le TNF $\alpha$  est sécrété par les macrophages normaux

# DE LA PHYSIOPATHOLOGIE À LA CLINIQUE

Le syndrome hémophagocytaire : une sécrétion inappropriée de cytokines



# Un outils pour le diagnostic du SAM secondaire: le HScore

## Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome

Laurence Fardet,<sup>1</sup> Lionel Galicier,<sup>2</sup> Olivier Lambotte,<sup>3</sup> Christophe Marzac,<sup>4</sup> Cedric Aumont,<sup>5</sup>  
Doumit Chahwan,<sup>4</sup> Paul Coppo,<sup>1</sup> and Gilles Hejblum<sup>6</sup>

Cas de SAM secondaires (certains + suspicion) de trois hôpitaux (SAT/SLS/BCT) sur 6 ans

Classés en diagnostic certain, possible et diagnostic non retenu par 3 investigateurs

9  
critères

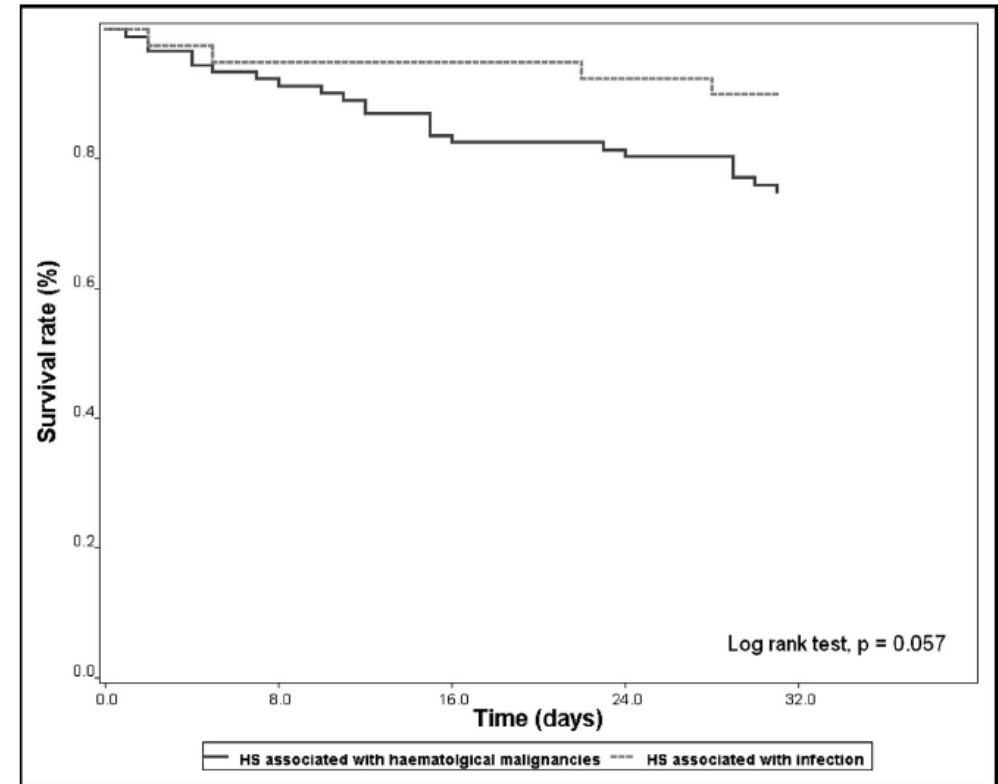
Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias†	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6,000)
Triglyceride (mmoles/liter)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (gm/liter)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/liter)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

<http://saintantoine.aphp.fr/score> : calcule la probabilité du diagnostic de SAM

# ÉPIDÉMIOLOGIE DU SAM RÉACTIONNEL: L'EXPÉRIENCE FRANÇAISE

**Table 2** Associated Diseases in the 3 Groups

	Positive Patients N = 162 (52.0%)
<b>Hematologic malignancies</b>	<b>92 (56.8%)</b>
Hodgkin lymphoma	17 (10.5%)
Non-Hodgkin lymphoma	57 (35.2%)
T-cell lymphoma	22 (13.6%)
B-cell lymphoma	35 (21.6%)
Castleman disease	17 (10.5%)
Other hematologic malignancies	1 (0.6%)
<b>Infections</b>	<b>40 (24.7%)</b>
Bacteria	9 (5.5%)
Mycobacteria	13 (8%)
Mycobacterium tuberculosis	12 (7.4%)
Atypical mycobacteria	1 (0.6%)
Virus	10 (6.1%)
CMV	6 (3.7%)
EBV	2 (1.2%)
Other	2 (1.2%)
Parasites*	6 (3.7%)
Fungi†	2 (1.2%)
<b>Hematologic malignancies and infection</b>	<b>6 (3.7%)</b>
Systemic disease	5 (3.1%)
SLE	3 (1.8%)
Still's disease	2 (1.2%)
Other	0
Solid cancer	5 (3.1%)
Other/unknown underlying disease	14 (8.6%)



**70% des patients ont des signes de SAM sur la moelle**

**50% des patients ont un déficit immunitaire sous-jacent**

**Les hémopathies lymphoïdes sont les pathologies associées plus fréquentes (57%)**

**La mortalité à 30 j est de 20% (hémopathies > infections)**

# **Principes thérapeutiques**

# Principes thérapeutiques: 3 volets

---

## Mesures de réanimation ; prise en charge en urgence :

- Correction des troubles hydro-électrolytiques et de l'hémostase, transfusions
- Traitement anti-infectieux préemptif
- Prise en charge d'une défaillance d'organe (ventilation, catécholamines, anticonvulsivants...)

## Traitement symptomatique : « calmer le système immunitaire »

- Corticothérapie ± IgIV si SH avec infection
- Traitement le plus efficace: corticoïdes + étoposide+++:  
action rapide  
efficacité > corticoïdes / IgIV
- Anti-JAK (ruxolitinib)  
efficacité > risque leucémogène

- Les patients traités par étoposide dans les 4 premières semaines ont un meilleur pronostic ( $p < 0.01$ )
- Plusieurs perfusions peuvent être nécessaires

*Shinsaku et al., J Clin Oncol 2001*

## Thérapeutiques spécifiques :

- Traitement d'une pathologie associée+++ : maladie autoimmune, hémopathie lymphoïde, cancer, VIH, immunosuppression iatrogène

# PRONOSTIC DU SAM RÉACTIONNEL

Etude des paramètres à l'admission associés à la mortalité à J30 chez 162 patients atteints de SAM réactionnel

Variable	Odds ratio	95% CI	P-value
Age (per 10 years increase)	1.59	1.06–2.38	0.03
Platelets (per $1 \times 10^9/l$ increase)	0.97	0.95–0.99	0.01
Underlying immunodeficiency (HIV infection)	0.19	0.03–1.03	0.06
Triggering condition			
Infection or other condition*	1	–	–
Lymphoma	11.9	2.4–60.5	0.003
Multicentric Castleman disease	–	–	–
Treatment use			
No specific treatment or glucocorticoid or IVIG alone	1	–	–
Etoposide	0.21	0.05–0.94	0.04

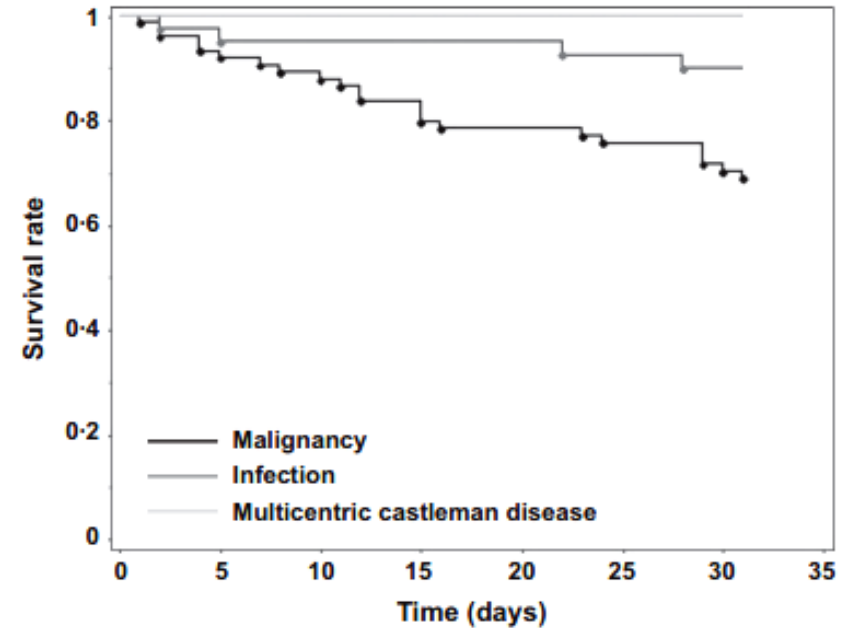


Fig 1. Kaplan–Meier survival estimates of survival rate in patients with reactive haemophagocytic syndrome according to the underlying condition.

**L'âge, la thrombopénie, une hémopathie lymphoïde sous-jacente et l'absence d'étoposide dans le traitement sont des facteurs de mauvais pronostic**



# Spécificités des lymphomes avec SAM

---

Patients altérés, terrain fragile, « imbibés de TNFa, de FasL »:

- pancytopéniques; aplasies prolongées (complications);
- cytolysse hépatique, cholestase;
- hypoalbuminémiques, fonte musculaire;



**Diagnostic précoce**

Lymphome étendu, de mauvais pronostic  
(T/NK, T NOS...)



**Améliorer le pronostic du  
lymphome lui-même**

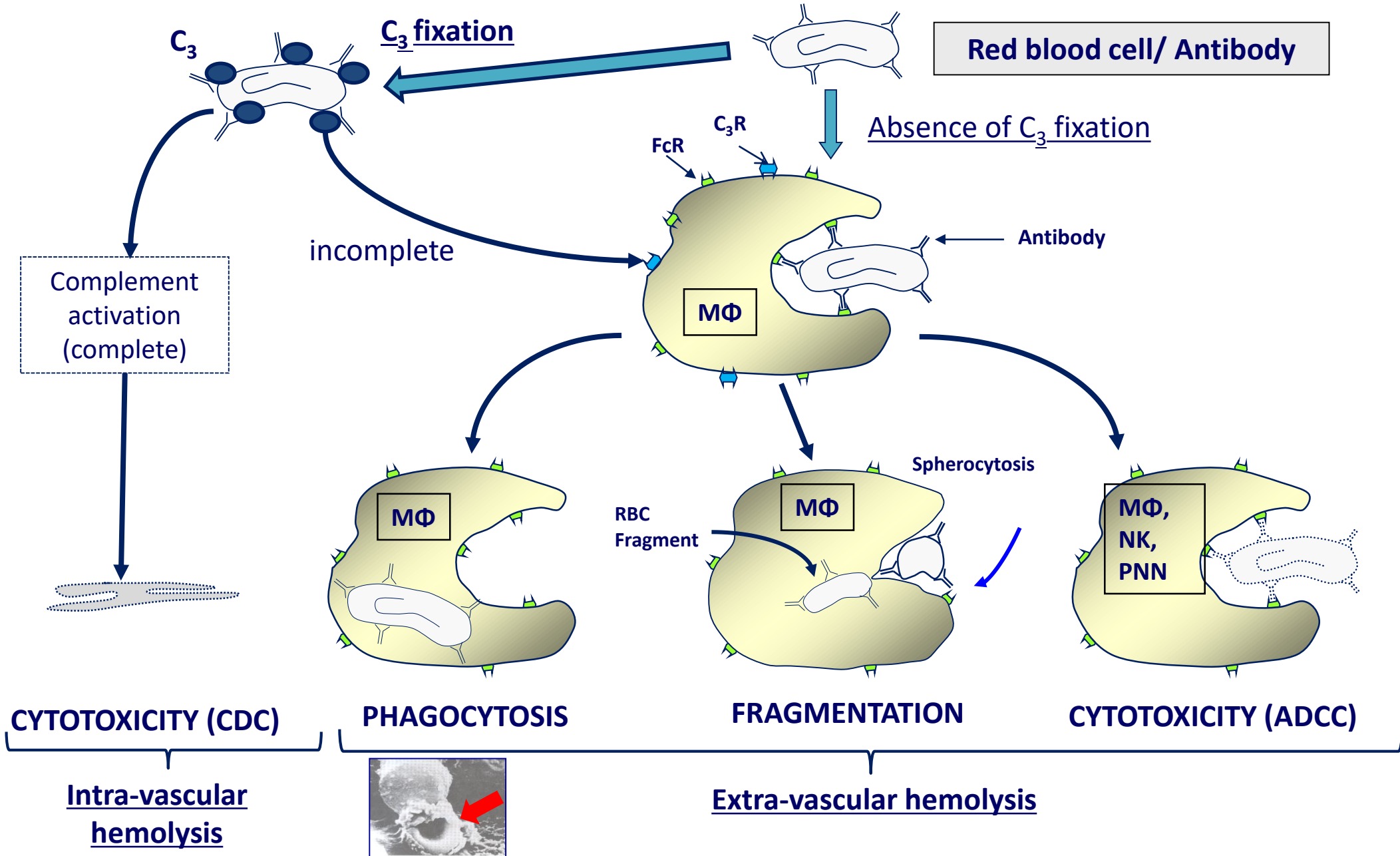
**Mieux comprendre l'oncogénèse de ces  
lymphomes et leur lien au SAM**

# **Anémie hémolytique autoimmune**

## II. Epidémiologie

- Incidence annuelle ~ **1/80 000** (8 à 10 fois + rare que le PTI; 3 fois plus fréquent que le PTT)
- Age = petite enfance à > 80 ans (Ac. « chauds »)
- Age médian chez l'adulte = 58 ans
- 73% des patients ont > 40 ans au diagnostic
- Chez l'adulte: **60% de femmes**
- MAF rare ++ (8-25% des AHAI) > 55-60 ans; sex-ratio = 1
- Hémoglobinurie paroxystique « à *frigore* » exceptionnelle (enfant)

# Physiopathologie



# CAT devant une AHAI


---

## **3 objectifs:**

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

## Hémolyse « **aigüe** » : présentation clinique

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



# Hémolyse: biologie

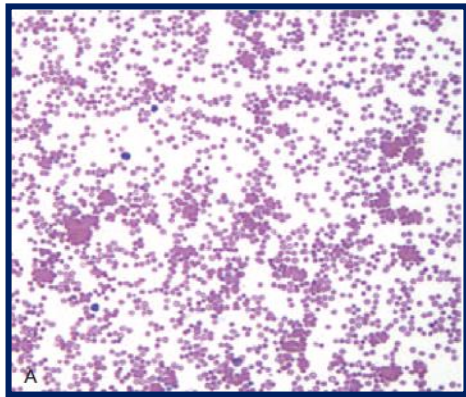
	Hémolyse <b>intra-tissulaire</b>	Hémolyse <b>intravasculaire</b>
Bilirubine libre	<b>Élevée +</b>	retardée
LDH	+ à ++	<b>++</b>
Haptoglobine	abaissée	effondrée
Hbinémie/urie*	-	<b>+ à ++</b>
Hémosidérinurie	-	+
Ins. rénale	-	<b>+ à ++</b>

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

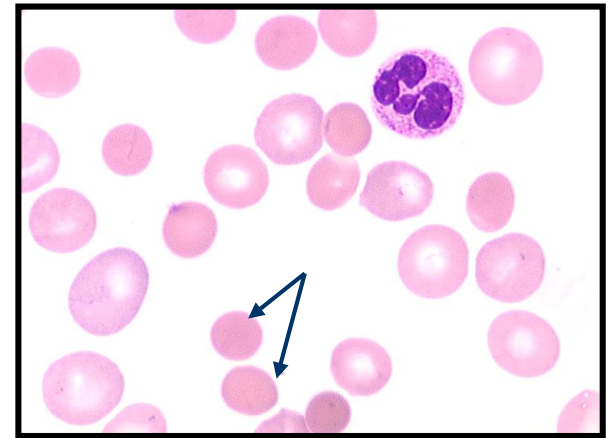
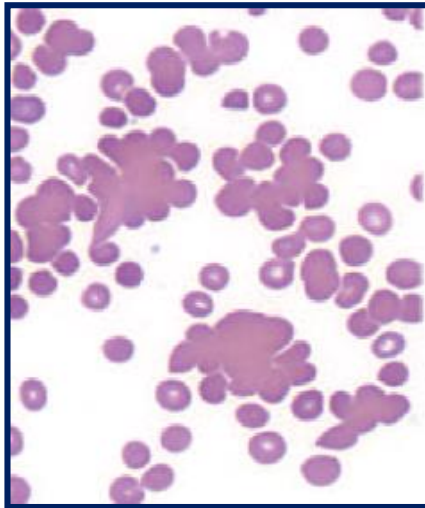
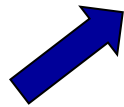


# AHAI => données du frottis sanguin

---



**Agglutinats** de GR  
(surtout si agglutinines froides ++)



Sphérocytes +  
(fréquents dans l'AHAI)

AHAI => frottis normal (poïkilocytose, **pas de macrocytose**, **agglutinats** ++ possibles), parfois macroréticulocytes

Présence de **nombreux sphérocytes** (~ 40% des cas des AHAI à « Ac. chauds »)

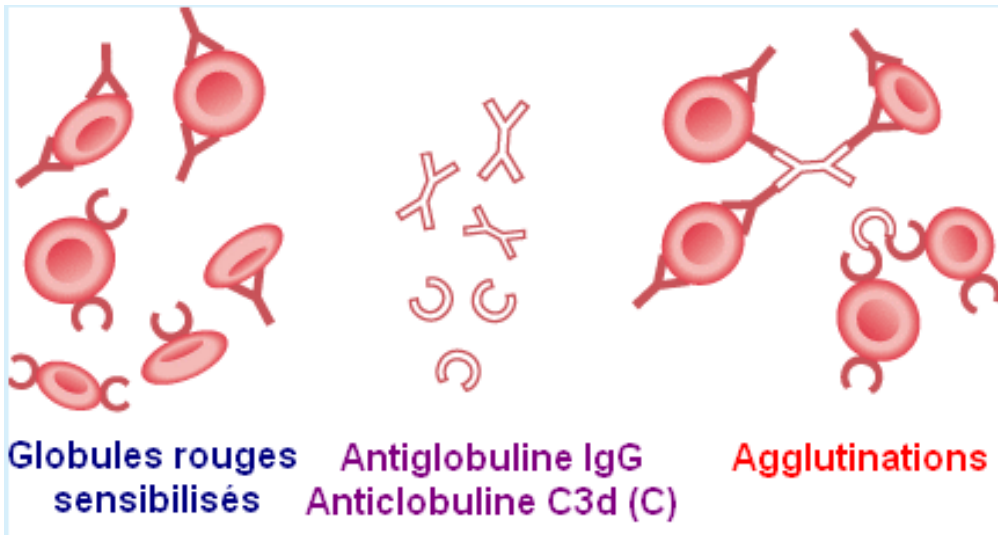
=> Non spécifique de micro-sphérocytose

~ **pas de schizocytes** (Dg différentiel avec un PTT)

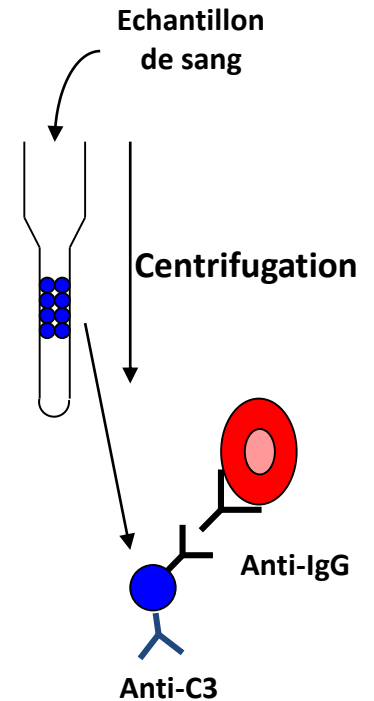
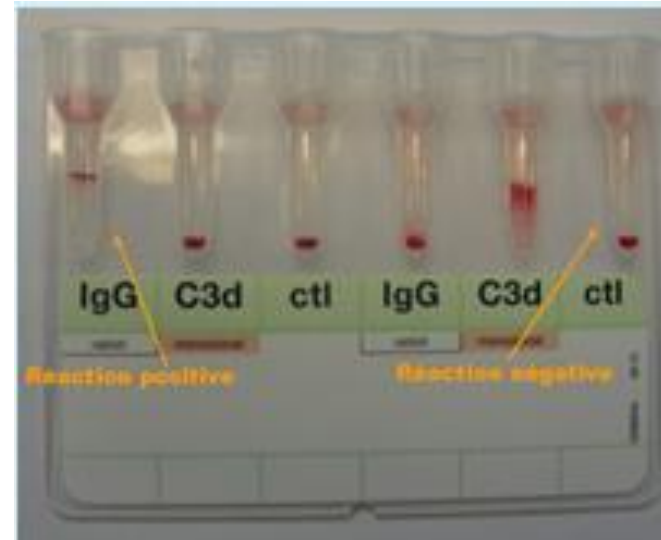


# Test de Coombs = test direct à l'antiglobuline

## Principe du test de Coombs



## Technique par filtration



Résultat semi-quantitatif (0 à ++++)

Faux négatifs (10% des cas): AHAI à IgA, < 100 AutoAc/hématie, faible affinité de l'Ac

Faux positifs: hypergammaglobulinémie (lupus, VIH, SAL)

# CAT devant une AHAI

---

## **3 objectifs:**

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

## 2. Typer l'AHA

- **Type de positivité:**
    - IgG ou IgG + C<sub>3</sub> => Auto-Ac. « chaud »
    - C3 isolé => agglu froide (IgM)
  - **Optimum thermique** de l'auto-Ac: 4°C-37°C
  - **Spécificité de l'Ac**
- 
- **Recherche d'agglutinines froides** (titre > 1/64) dans le sérum, par le test de Coombs indirect

# AHAI: classification

---

Selon les propriétés immuno-chimiques des Ac  
⇒ 2 types principaux d'AHAI (adulte)

## 1. AHAI à anticorps « chauds » (35 - 40°C):

- ~ **70%** des cas d'AHAI
- IgG anti-Rhésus, Ag publics
- Hémolyse extra-vasculaire, siège **splénique** (les IgG sont trop espacées pour activer le complément)

## 2. AHAI à anticorps « froids » (4°C):

- **16-32%** du total
- **Ac** de type IgM (Coombs + C<sub>3</sub> isolé), spécificité anti-I, i, P, Pr
- hémolyse intra et/ou extra-vasculaire, siège **hépatique** (ces Ac sont plus densément présents: complément activé)

# Typers l'AHAI: intérêt des autres tests

---

## ➤ Test d'**élution** :

Peut être utile dans **3 circonstances**:

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

2) AHAI à Coombs – (< 100 Ac/GR, faible affinité, IgA)

3) AHAI induite par un médicament (éluat nég. car processus immunologique médicament-dépendant)

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

# CAT devant une AHAI

---

## **3 objectifs:**

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

# AHAI: idiopathique ou 2re ?

---

- AHAI à ac. « chauds » idiopathiques ou 2res:
- >50% des cas après 50 ans: CTD, SLP, cancer, infection: VHB/VHC/HIV, médicament

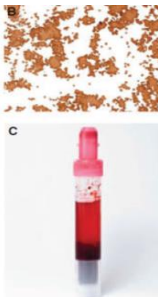
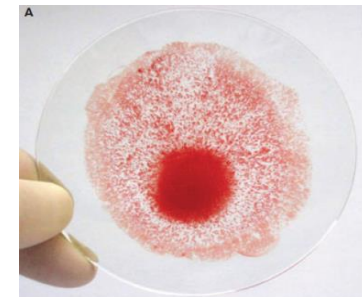
Chez le jeune: DIP+++ : déficit en IgA, DICV

- AHAI à Ac. « froids »:
  - Maladie chronique des agglutinines froides/Waldenström
  - AHAI post-infectieuses (*Mycoplasme*, EBV, CMV..)
  - Hémoglobinurie paroxystique à *frigore* (enfant)

# AHAI à anticorps « froids »

---

- a) Contexte aigu++ avec Sd infectieux; adolescent ou adulte jeune:  
⇒ Sérologies *Mycoplasma pneumoniae* (anti-I), EBV (anti-i) >> autres: CMV...
- b) Sujet > 50 ans, **acrocyanose** au froid, anémie modérée, DAT+ C3d, Agglu froides > 1/64 => MAF très probable.
- c) Correspond le + souvent à une **hémopathie lymphoïde B de bas grade** (lymphome lymphoplasmocytaire) avec **IgM kappa monoclonale** (80-90% des cas); absence de mutation L265 P de MYD88





# AHAI: traitement symptomatique

- Apports systématique de **folates**
- **Si MAF, mesures de protection vis-à-vis du froid**
- **Ne pas reculer devant la nécessité d'une transfusion** si besoin ++ (anémie sévère et/ou mal tolérée, sujet âgé ± comorbidités)
- En **collaboration étroite** avec l'EFS
- CGR les « moins incompatibles » avec le profil des auto-Ac. (RAI souvent +)
- Classiquement CGR infusés à 37°C à l'aide d'un réchauffeur adéquat **si AHAI à Ac. froids**
- Intérêt des **ASE** pour passer un cap aigu à la phase initiale en cas d'AHAI à ac. chauds ou périodiquement en cas de MAF



# AHAI à anticorps « chauds »

---

## Corticoïdes

- **1-2 mg/kg/j: > 80%** de réponses à **3 semaines**
- Intérêt des bolus initiaux, DXM (?)
- Durée « empirique » = 4 à 12 mois après RC ou 3 mois post RC (18 mois en moyenne)
- Problème = cortico-résistance (15-20%) et surtout **cortico-dépendance +++** (seuil:10-15 mg/j) chez 40-50% des patients => Seulement **20-30% de RC prolongée**; nécessité d'un autre traitement dans 1/3 des cas.
- Pas de différence AHAI « idiopathiques » vs 2aires

# AHAI « chaudes » : quelle 2ème ligne ?

---

## Que faire chez les patients cortico-résistants/dépendants:

- **Splénectomie:** 50%-75% RC; « idiopathiques » >> AHAI 2res; risque de thrombose système porte en post-op
- **Rituximab:** 90% réponse à 3 mois; 75% réponse à 1 an; schéma PR 1g J1-J15 semble équivalent au schéma « lymphome »; prophylaxie par Bactrim au moins 6 mois
- Danazol
- Immunosuppresseurs (azathioprine, MMF, cyclosporine, EDX)
- Echanges plasmatiques; autogreffe

~~➤ IgIV ?~~

(les macrophages à saturer en IGIV dans l'AHAI sont bcp plus nbx que dans le PTI: bcp moins efficaces)

# CAT AHAI à Ac froids

- Traitement **avant tout symptomatique** (transfusion Qs)
- Formes aiguës post-infectieuses => tt de la cause si possible ± courte corticothérapie si sévérité ++ (non-evidence based)
- **MAF:**
  - Protection vis-à-vis du froid, **dépistage et tt précoce des épisodes infectieux**
  - Corticoïdes peu (10-15%) ou pas efficaces
  - **Splénectomie: inefficace donc inutile**
  - **Rituximab ± chimiothérapie: R-EDX; RFC; plus récemment: R-bendamustine**



**Table 2. Response rates**

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

71%

# **Thrombopénie autoimmune**

## Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France

Guillaume Moulis, Aurore Palmaro, Jean-Louis Montastruc, Bertrand Godeau, Maryse Lapeyre-Mestre and Laurent Sailler

Incidence = 2,92/100 000 (95% CI: 2,83-3,1)

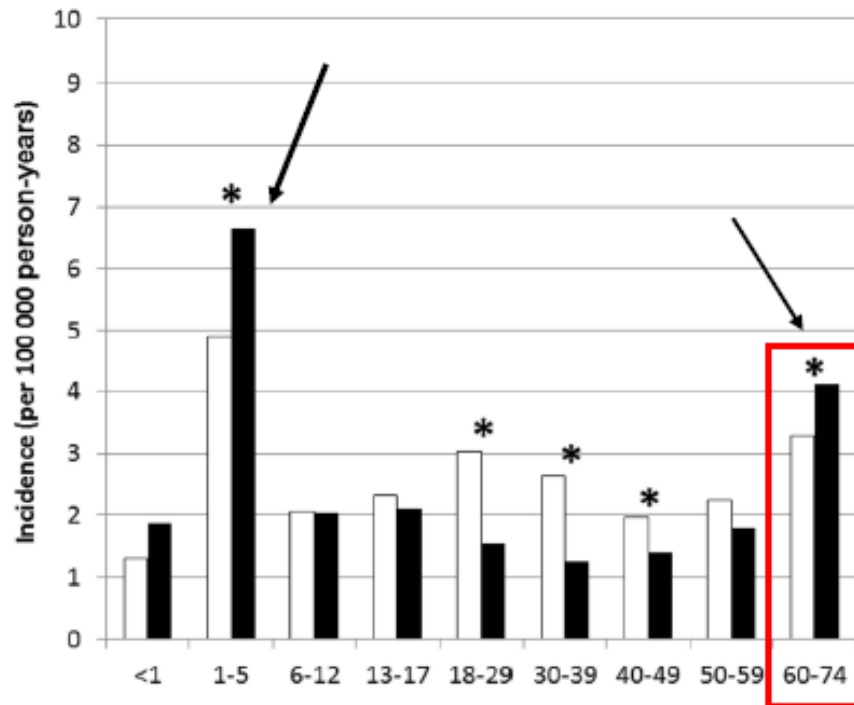
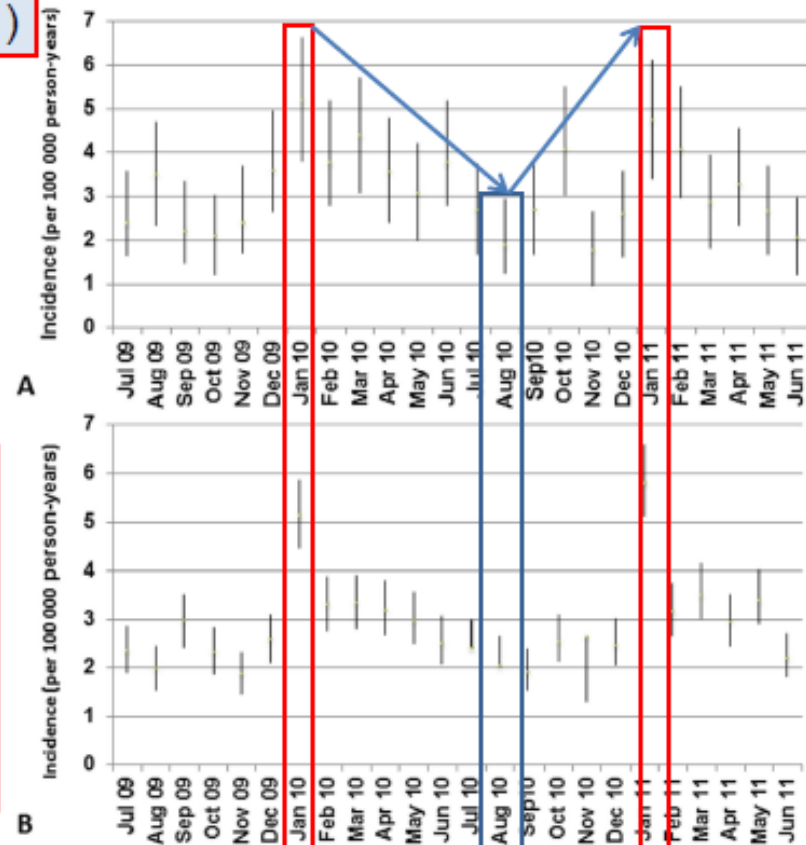


Figure 2. Incidence of immune thrombocytopenia in France during the period mid-2009



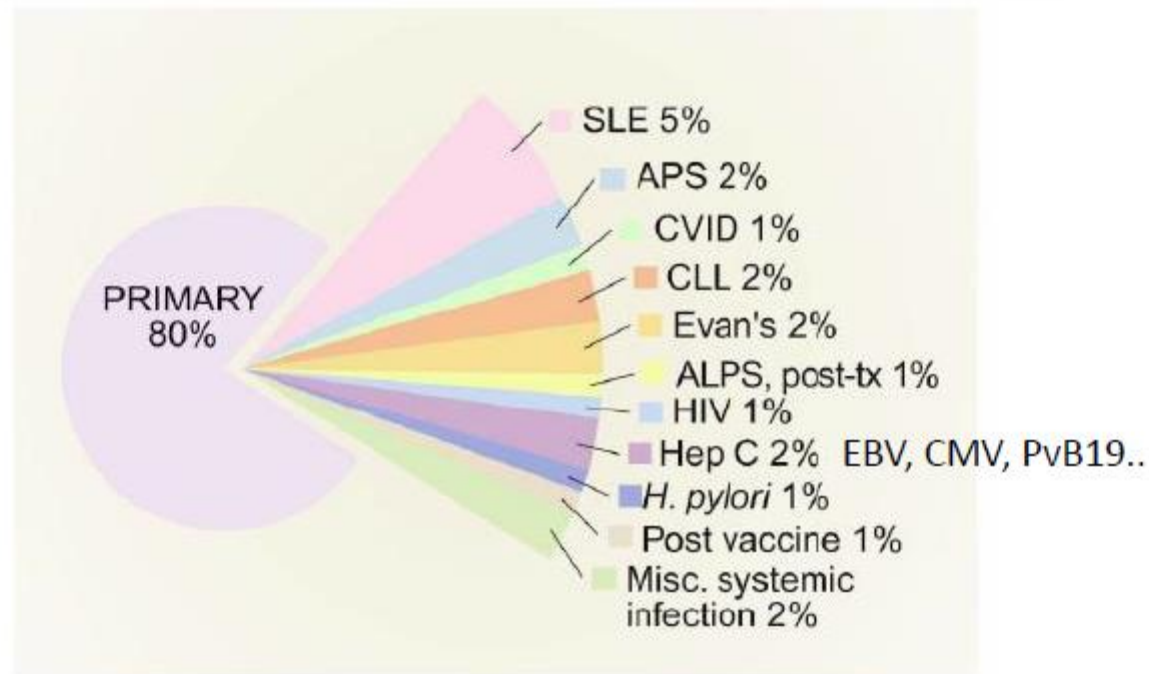
Pic chez l'enfant et > 60 ans

Plus rares chez les africains/antillais

Pic en hiver; nadir en été

## The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity

Douglas B. Cines, James B. Bussel, Howard A. Liebman and Eline T. Luning Prak



France: **18%** de formes secondaires, 15% dans base de données CRMR

## Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study

cause-specific mortality data are sparse. In our population-based cohort of adult patients with newly diagnosed ITP and up to 37 years of follow-up, the 5-year, 10-year and 20-year mortality among the ITP patients was 22%, 34% and 49%, respectively. The mortality in the ITP cohort was consistently higher than in the in the general population cohort yielding an adjusted hazard ratio (HR) of 1.5 [95% confidence interval (CI): 1.2–1.8]. The adjusted HRs of mortality due to cardiovascular disease, infection, **bleeding** and haematological cancer were 1.5 (95% CI: 1.1–1.5), 2.4 (95% CI: 1.0–5.7), **6.2 (95% CI: 2.8–13.5)** and 5.7 (95% CI: 2.1–15.7), respectively, whereas mortality due to solid cancer and other causes were similar in ITP patients and the general population. We conclude that mortality

Frederiksen H *et al.* Br J Haematol. 2014 Jul;166(2):260-7

Le PTI, une maladie  
bénigne mais...

Associée à davantage de saignements  
et de mortalité+++

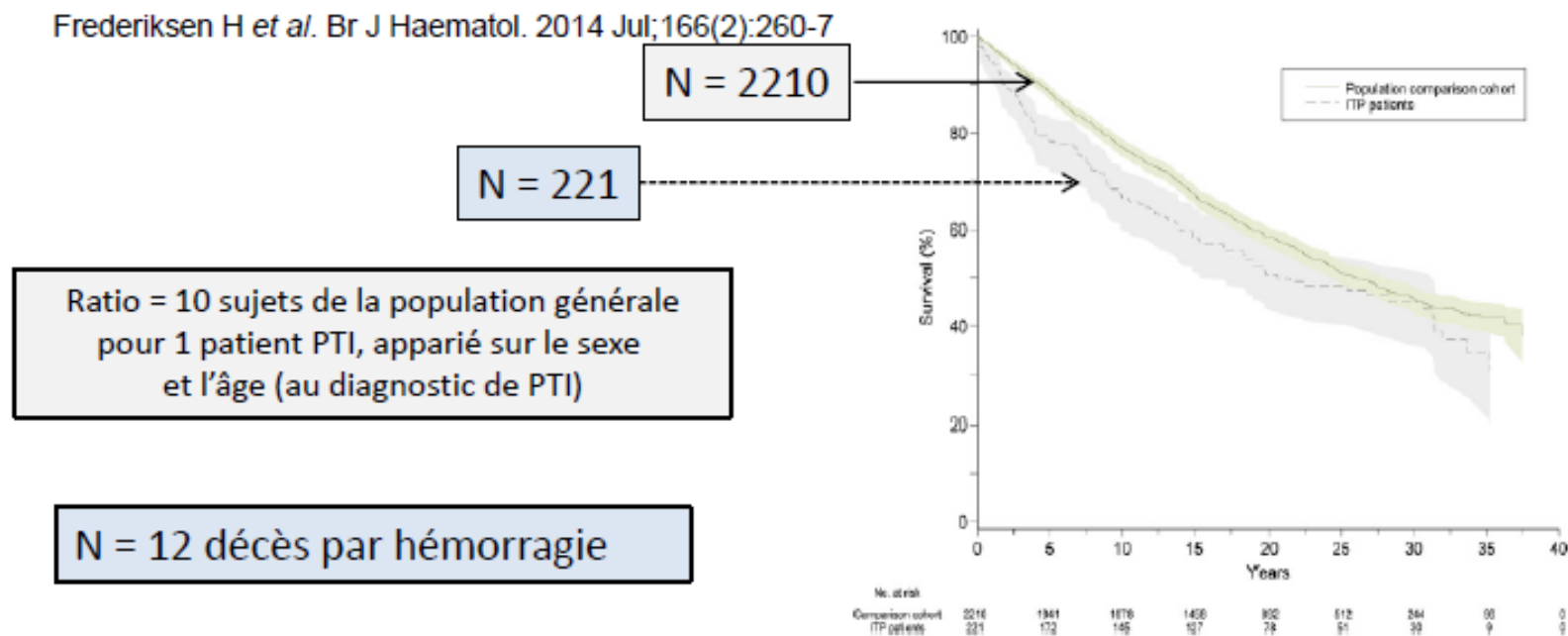


Fig 1. All-cause mortality among 221 adult patients with primary immune thrombocytopenia and 2210 matched general population comparison cohort members. The graphs represent the survival curves for the two groups with surrounding 95% confidence intervals.



# PNDS 2017



Examens systématiques	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles
<p>NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA</p> <p>Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste</p> <p>Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig</p> <p>Sérologies VIH</p> <p>Sérologies des hépatites B et C</p> <p>Bilan hépatique</p> <p>Anticorps antinucléaires</p> <p>Créatinine, hématurie, TP TCA Fibrinogène,</p> <p>Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères</p>	<p>Myélogramme associé à caryotype et/ou une FISH</p> <p>Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipides et anticorps antibéta2GP1</p> <p>TSH et anticorps anti thyroïde</p> <p>Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'Uréase ou recherche d'antigène dans les selles) *</p> <p>Échographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée</p> <p>Immunophénotypage des lymphocytes circulants</p> <p>Immunofixation des protéines sériques</p> <p>Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes</p> <p>Anticorps antiplaquettes par MAIPA</p> <p>Sérologies virales autres que VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur</p>	<p>Temps de saignement</p> <p>Dosage du complément</p> <p>Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées</p>

# Indications du Myélogramme ?

- Autre anomalie sur NFS (macrocytose, leucopénie...) ou le frottis
- **Patient > 60 ans** (éliminer SMD)
- **Non réponse au traitement** (cortic. IgIV)
- (Avant splénectomie)

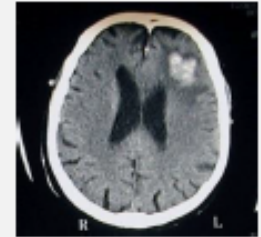
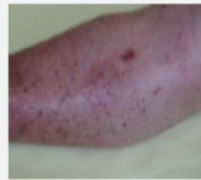
Si myélo fait, licite de demander 1 caryotype (> 60 ans)

# PTI: Objectifs du traitement ?

- **Phase initiale (« aigue »):** obtenir de façon rapide un nbre de plaquettes  $\geq 20-30$  G/L afin de prévenir la survenue d'une complication hémorragique (< 1% Hémorragie intra-crânienne)
- **Phase persistante (3-12 mois) ou chronique (> 12 mois d'évolution):** maintenir durablement un Nbre de plaquettes > 20-30 G/L (surtout chez les patients symptomatiques ++)
- **Objectif 30 à > 50 G/L si âge > 70-75 ans; si ttt antiagrégant ou anticoagulant; si geste invasif** Rodeghiero F *et al.* Blood 2009

# Score hémorragique (CHU Henri Mondor)

1. Age > 65 ans	2	5. Hémorragie digest. sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Hémorragie digest. avec – 2g Hb	10
2. Purpura cutané localisé*	1	6. Saignement au FO	5
Purpura ecchymotique localisé*	2	Hémorragie cérébro-meningée	15
Purpura pétéchiial 2 localisations	2		
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3		
Purpura ecchymotique diffus*	4	Score Total =	
3. Epistaxis unilatérale*	2		
Epistaxis bilatérale*	3		
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2		
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies	5	* L'atteinte la plus grave détermine le score	
4. Hématurie macroscopique	4		
Hématurie macr. avec perte Hb > 2g/dl	10		
Ménométrorragies sans anémie	4		
Ménométrorragies + perte Hb > 2g	10		



**SCORE ≥8 Cort. + IgIV**

# Tt du PTI nouvellement diagnostiqué

(plaquettes < 30 G/L): une réponse **graduée**

Urgence vitale



**Ig.IV** (2g/kg) + Solumédrol (15 mg/kg J1-J3) + **transfusions plaq.** +/- vinca alkaloids (vinblastine, vincristine)



**Ig.IV** (1 à 2 g/kg) et/ou  
 HDMP (Solumedrol® i.v) ou

Sd hémor mineur ou absent



**PRDN po x 3 semaines\***  
 ou DXM\*\* : 40 mg/j J1-4 ?

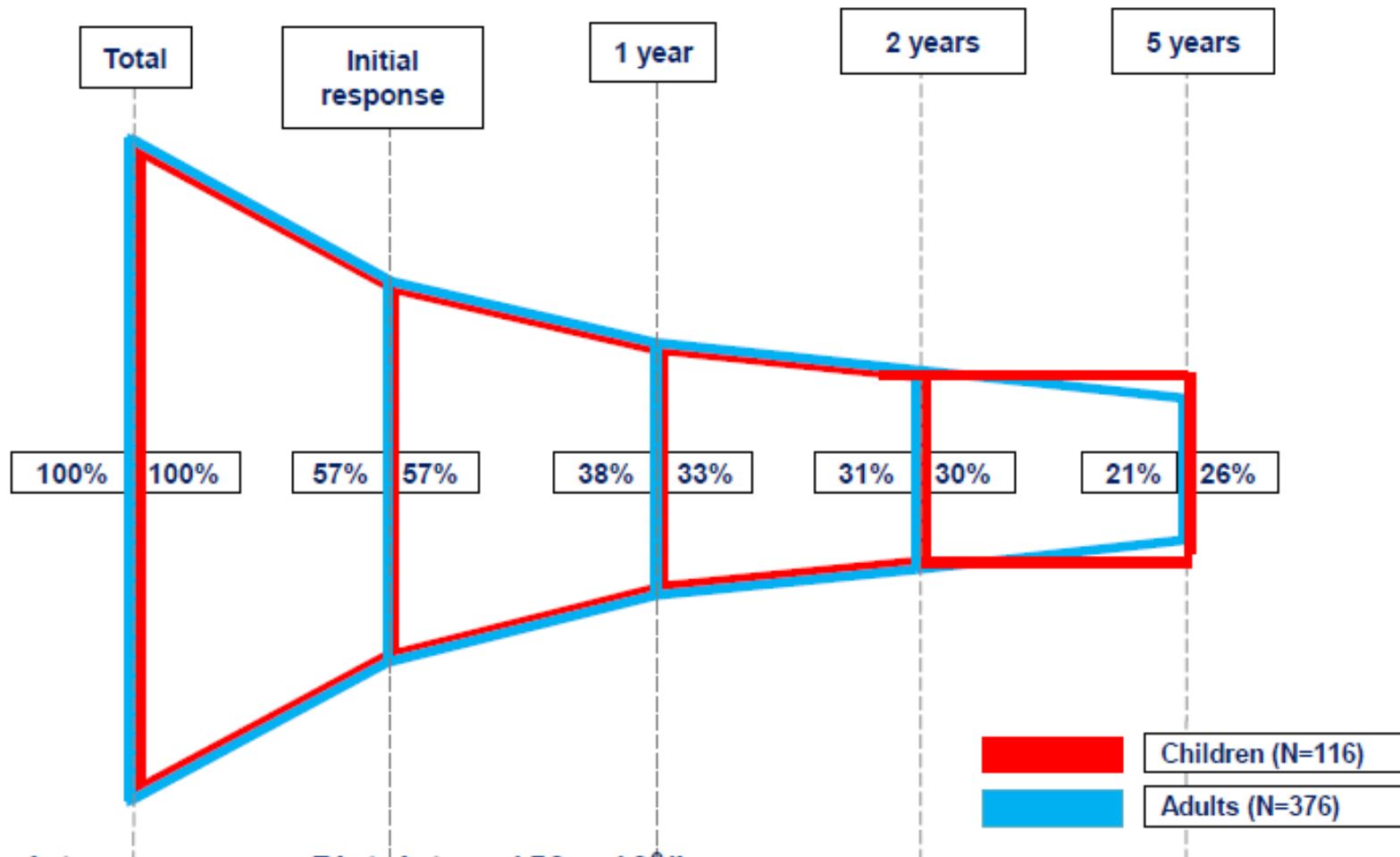
\*Godeau B et al, Lancet 2002

\*\* Wei Y et al. Blood 2015

# Traitement du PTI persistant

- Corticoïdes => toxicité accrue si utilisation prolongée  
++« *lesser is better* »<sup>1</sup>
  - (Anti-D)<sup>1</sup>
  - Danazol<sup>1</sup>
  - Dapsone<sup>1</sup>
- Réponse observé chez ~ 40%-60% des patients  
(études rétrospectives non contrôlées)
- Vinca-alkaloids<sup>1</sup> (vincristine, vinblastine) => 40-60%  
d'efficacité, toxicité limitative
  - Rituximab<sup>1</sup> (anti-CD20)
- => La plupart des traitements de seconde ligne n'ont  
**pas d'AMM**

# Rituximab et PTI: devenir à long terme ?



**Complete response = Platelets > 150 x 10<sup>9</sup>/L**

**Partial response = Platelets 50–150 x 10<sup>9</sup>/L**

# Splénectomie et PTI

## • *Avantages:*

- Un siècle de recul
- Efficacité à long terme chez ~ **2/3 des patients.**
- relativement peu coûteux
- « Seul » traitement curatif du PTI chronique
- Morbi-mortalité très faible ( $\leq 0,2\%$ ) par voie coelioscopique

## • *Inconvénients:*

- Irréversibilité
- Pas de facteur prédictif de la réponse facilement accessible
- Environ 10% de patients initialement répondeurs rechutent à moyen ou long terme
- Risque accru de thrombose veineuse; post op (système porte) mais aussi à long terme
- Risque d'OPSI
- Risque d'HTAP (?)
- Risque cardiovasculaire à long terme
- (Risque accru de cancers ?\*)

\* Kristinsson Y *et al* Haematologica 2014; 99: 392-97

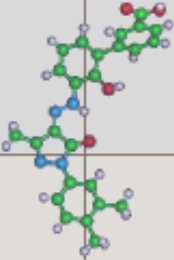
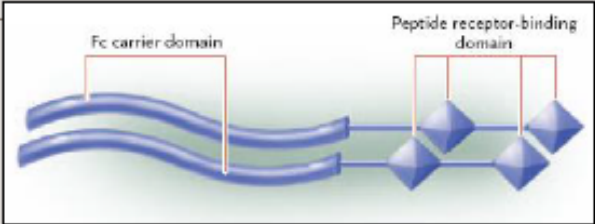
Baisse de 25% en 10 ans du nombre de splénect. pour PTI en France




## Rationnel pour l'utilisation des ARTPO

PTI => aussi 1 problème de production plaquettes

- Turnover plaquettes NI voir ↘ (30% des cas) *Défaut de production*
- Défaut relatif de Tpo libre dans le sérum *production*
- Effet direct des auto-Ac.et/ou des TCD8 sur la mégacaryopoïèse (apoptose)
- Anomalies qualitative des mégacaryocytes visible en ME dans le PTI\*

	Romiplostim: Nplate®		Eltrombopag: Revolade®
Structure	“Peptibody” No sequence homology with native Tpo		small molecule (MW=442) no homology with native Tpo
Target	 Extra cellular domain of Mpl		Interacts with Mpl on the transmembrane fraction of the R
Bio-availability	S.C (weekly ) Median half-life: 3,5 days Dose range: 1-10 µg/kg		Oral (1 pill/day) Half-life ~ 30 h Dose range 25-75 mg/day
Immunogenicity	Absent or minimal		No
Platelet activation	No		No
Food / drug interaction	No		Yes

# Extension d'AMM des ARTPO

- 
- **Avant** => indication chez le patient adulte splénectomisé présentant PTI primaire chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Pouvaient être envisagés comme traitement de seconde intention chez le patient adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.
  - **Maintenant** => *Revolade et Nplate sont indiqués chez le patient adulte présentant un PTI primaire chronique, réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, immunoglobulines..) »*

⇒ le critère « échec de splénectomie » n'est donc plus une condition préalable en soit

- En phase avec les pratiques actuelles de prescription +++

## Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia

American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 3, March 2015

Eltrombopag is effective and safe in immune thrombocytopenia (ITP). Some patients may sustain their platelet response when treatment is withdrawn but the frequency of this phenomenon is unknown. We retrospectively evaluated 260 adult primary ITP patients (165 women and 95 men; median age, 62 years) treated with eltrombopag after a median time from diagnosis of 24 months. Among the 201 patients who achieved a complete remission (platelet count  $>100 \times 10^9/l$ ), eltrombopag was discontinued in 80 patients. Reasons for eltrombopag discontinuation were: persistent response despite a reduction in dose over time ( $n = 33$ ), platelet count  $>400 \times 10^9/l$  ( $n = 29$ ), patient's request ( $n = 5$ ), elevated aspartate aminotransferase ( $n = 3$ ), diarrhea ( $n = 3$ ), thrombosis ( $n = 3$ ), and other reasons ( $n = 4$ ). Of the 49 evaluable patients, 26 patients showed sustained response after discontinuing eltrombopag without additional ITP therapy, with a median follow-up of 9 (range, 6–25) months. These patients were characterized by a median time since ITP diagnosis of 46.5 months, with 4/26 having ITP  $<1$  year. Eleven patients were male and their median age was 59 years. They received a median of 4 previous treatment lines and 42% were splenectomized. No predictive factors of sustained response after eltrombopag withdrawal were identified. Platelet response following eltrombopag cessation may be sustained in an important percentage of adult primary ITP patients who achieved CR with eltrombopag. However, reliable markers for predicting which patients will have this response are needed.

Durable response after eltrombopag stop  
In 26 out of the 201 (13%) initial responders

Quelles questions en terme de **tolérance**  
avec les ARTPO?  
**=> 10 ans de recul**

- **Thromboses (~ 4 à 6/100 patients-années)**
- Thrombocytose, fluctuation de plaquettes sous dose stable (~ 5 à 10% des cas)
- **Fibrose médullaire réticulinique**
- Formation d'anticorps (romiplostim)
- Cytolyse hépatique ( $\leq 12\%$ ), cataracte (eltrombopag)

# Perspectives /cibles thérapeutiques ?

## En cours de développement:

- **Inhibition de Syk** (Spleen tyrosine kinase) avec le fostamatinib <sup>1</sup>  
=> 18% de réponse sur critère principale mais 45% de réponse globale, mais tolérance médiocre (SF digestifs, HTA), demande AMM en cours aux USA
- **Anti-FcRn<sup>2</sup>** (UCB7665) => résultats phase 2: 33% de réponse initiale => phase 3 à suivre...
- Staphylococcal protein A (**PRTX-100-203**)<sup>3</sup>  
=> *Phase 1b en cours*
- **Cibler les plasmocytes auto-réactifs**: Ritux + bélimubab (*RITUXPLUS*), *DXM + inhibiteur protéasome...*

1. Podolanczuck A. et al. Blood 2009; 113

2. Rath T et al. Frontiers in Immunol 2015

3. Graille M et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97:5399-4

## Conclusion / « take home messages »

- Le PTI est une maladie bénigne mais au cours de laquelle le pronostic vital peut parfois être engagé
- La prise en charge doit tenir compte, outre du taux de plaquettes, avant tout du retentissement clinique (sd hémorragique) et des caractéristiques du patient (âge, comorbidités...)
- Le tt de 1<sup>ère</sup> ligne est standardisé et globalement assez consensuel
- La splénectomie reste le tt qui confère le plus grand taux de guérison dans le PTI chronique, mais ne doit pas être envisagée avant au moins 1 an d'évolution
- Le tt de 2<sup>ème</sup> ligne (**PTI persistant**) n'est pas codifié et le rapport bénéfice / risque des différentes options doit être discuté au cas par cas
- Les ARTPO ont changé la prise en charge du PTI de l'adulte du fait de leur efficacité importante, mais leur coût et leur caractère « suspensif » doivent inciter à les réserver aux patients les plus symptomatiques et n'ayant pas eu de réponse durable après des tt de 2<sup>ème</sup> ligne



# **Neutropénies immunologiques**



# Notions générales



- **Neutropénie définie par PN < 1.5 G/l**
- **Risques infectieux**
  - < 1 G/l, important < 0.5 G/l, majeur < 0.2 G/l
  - Variable en fonction de l'étiologie
  - Sans doute atténué par l'existence d'une monocytose associée
- **Sites infectieux:**
  - Cutanéomuqueux et notamment stomatologiques,
  - Sphère ORL
  - pulmonaires.





# Cadre Etiologique des Neutropénies

- **Acquises:**
  - Médicamenteuses
  - Infectieuses
  - Hémopathies
  - *Immunologiques*
  - *Idiopathiques*
- **Constitutionnelles complexes**
  - Déficits immunitaires/Phagocytopathies/Métaboliques/Malformatifs
- **Neutropénies sévères congénitales**
  - Elane/HAX1/CSFR3.../SRP54 > 24 gènes incriminés
- **Entités plus récentes: monoMAC/WHIM/ALPS**

# Neutropénies immunologiques: Etiologies

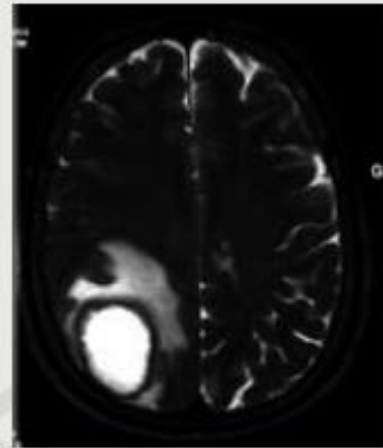
- **Neutropénies autoimmunes**
  - Primitives
  - Secondaires
- **Neutropénies médicamenteuses (Hors cytostatiques)**
- **Neutropénies alloimmunes néotales et post ALLO BMT**



# **NEUTROPÉNIES IMMUNOLOGIQUES DE L'ADULTE**

NAI de l'Adulte  $< 1.5 \times 10^9/l$

Parfois sévère  $< 0.2$  G/l  
Infections graves possibles  
Parfois transitoires, récurrentes



**Intégrer le contexte clinique: MAI? SLP?**

**Éliminer Médicament?, viral? Ethnie?**

# Etiologies des NAI

- **I Neutropénies chroniques auto-immunes primitives (très rares)**
- **II Neutropénies auto-immunes secondaires**
  - **Maladies dysimmunitaires**
    - Polyarthrite rhumatoïde (PR) et Syndrome de Felty
    - Syndrome de Gougerot-Sjögren. LED, syndrome des AC anti-phospholipides, sclérodermie, ANCA+
    - Dysthyroïdie auto-immune : thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow
    - Syndrome de Sharp
    - Pseudo-polyarthrite rhismélique (PPR), polymyosite
    - Hépatite chronique. Cirrhose biliaire primitive
    - Thymome
  - **Cytopénies auto-immunes** : syndrome d'Evans, PTAI, AHAI
  - **Maladies hématologiques malignes lymphoïdes**
    - LGL leukemia +++- Maladie de Hodgkin - LMNH - LLC – Maladie de Waldenström – Myélome multiple
- **III Neutropénies "Immunologiques" et contexte pathologique associé non AI**
  - **Déficits Immunitaires**
    - Déficit NK – Déficit en Fcγ RIIIb ou en IgG2/IgA/IgG3
    - ALPS
    - Déficit immunitaire commun variable
  - **Post-Transplantation** :
    - Organe : rein, foie
    - Après auto ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
  - **Infectieuses**
    - EBV – VIH – CMV – Parvovirus B19- hépatites B/C
    - Helicobacter- Mycoplasm



## AC antiCD20 et neutropénie post R-Chimio ou R seul

- **Survenue: 1 mois jusqu'à 9 mois après l'administration de l'AC. (Rituximab/GA.101/R603)**
- **Parfois sévères et responsables d'infections. G-CSF efficace**
- **SDF1 freine l'échappement des PN de la moelle osseuse vers le sang dans le contexte d'une déplétion B induite par le Rituximab.**
- **Hyperexpression de BAFF, facteur anti-apoptotic stimulant les lymphocytes B pourrait participer à l'inhibition de la granulopoïèse.**
- **Population T inhibitrice (LGL like) et la responsabilité d'AC antiPN a parfois été retrouvée. Rôle inhibiteur du sérum (2011)**

NAI de l'Adulte  $< 1.5 \times 10^9/l$

- Démarche diagnostique
- Intégrer le contexte clinique: MAI?, Médicament?, viral? Ethnie?

Explorations: PN  $< 1 \times 10^9/l$

- Myélogramme (MDS?, envahissement? , blocage de maturation?...)
- enquête immunologique (AAN)
- Phénotype,sg (clone T/Lgl)
- cycle?
- AC antigranuleux (répétés)
- DICV? virus

DG de NAI posé: contexte AI associé et/ou AC anti granuleux +

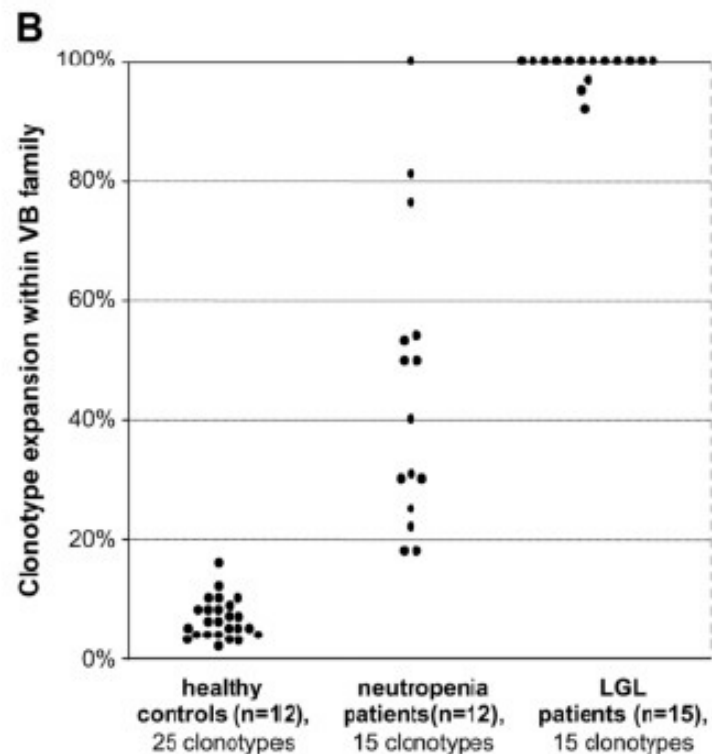


Published in final edited form as:

*Exp Hematol.* 2008 March ; 36(3): 293–300. doi:10.1016/j.exphem.2007.11.011.

## Clonal predominance of CD8<sup>+</sup> T cells in patients with unexplained neutropenia

Marcin Wojciech Wlodarski<sup>a,c</sup>, Zachary Nearman<sup>a</sup>, Ying Jiang<sup>a</sup>, Alan Lichtin<sup>b</sup>, and Jaroslaw Pawel Maciejewski<sup>a</sup>



NAI de l'Adulte  $< 1.5 \times 10^9/l$

Considérer le tableau clinique

Explorations: PN  $< 1 \times 10^9/l$

- Myélogramme (MDS?, envahissement?)
- enquête immunologique (AC ...)
- Phénotype, sg (clone T/Lgl)
- cycle?
- AC antigranuleux (répéter)
- DICV?, virus

NAI primitive

Abstention ou  
G-CSF

DG NAI retenu, le + svt secondaire

Maladie sous-jac  
À traiter

Maladie sous-jac  
quiescente  
Infection +

Maladie sous-jac  
quiescente  
Infection = 0

Tt spécifique  
De la maladie sous-jac

+ G-CSF

G-CSF: Flare  
Vasc. Leuco

G-CSF

Prednisone  
Ciclo

surveillance

# Conclusions



- **NAI = CAI la plus rare**
- **NAI primitive et fréquente chez l'enfant**
- **NAI secondaire et rare chez l'adulte**
  - **Maladies système, SLP, DICV**
- **AC anti PN, technique difficile, à répéter**
- **DG de NIA repose sur un faisceau d'arguments cliniques/bio dont les AC anti PN**
- **TT: G-CSF/ PDN/CYA**

# AGRANULOCYTOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients

Flore Sicre de Fontbrune,<sup>1</sup> Aline Moignet,<sup>2</sup> Blandine Beaupain,<sup>3</sup> Felipe Suarez,<sup>4</sup> Lionel Galicier,<sup>5</sup> Gérard Socié,<sup>1</sup> Bruno Varet,<sup>4</sup> Paul Coppo,<sup>6</sup> Marc Michel,<sup>7</sup> Cécile Pautas,<sup>8</sup> Eric Oksenhendler,<sup>5</sup> Etienne Lengline,<sup>9</sup> Louis Terriou,<sup>10</sup> Philippe Moreau,<sup>11</sup> Sylvain Chantepie,<sup>12</sup> Nicole Casadevall,<sup>6</sup> Jean Marie Michot,<sup>13</sup> Martine Gardembas,<sup>14</sup> Mauricette Michallet,<sup>15</sup> Laure Croisille,<sup>16</sup> Marie Audrain,<sup>17</sup> Christine Bellanné-Chantelot,<sup>18</sup> Jean Donadieu,<sup>3,\*</sup> and Thierry Lamy,<sup>2,\*</sup> for the French Severe Chronic Neutropenia Registry

(*Blood*. 2015;126(14):1643-1650)

## Conclusions

- **Maladie rare et bénigne**
- **Prédominance féminine, jeune âge**
- **Risque infectieux sévère rare (25%)**
- **G-CSF en cas d'infections**
- **Pas d'évolution leucémique**
- **Contexte « immunologique » possible**