

Prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte en situation d'urgence

M. Michel, Médecine Interne, centre national de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, CHU Henri Mondor, Créteil

www.cerecai.fr

www.marih.fr



Background: morbi-mortalité des cytopénies AI

- Mortalité globale du PTI de l'adulte ~ **1 à 2%**
- Mortalité des patients avec **PTI réfractaire**: jusqu'à 10-12%¹
- **Morbi-mortalité cardio-vasculaire accrue** (thrombose), risque d'hémopathie maligne potentiellement + élevée / pop. générale²
- Mortalité globale de l'AHAI de l'adulte de **8%³ à 17%⁴**
- **Risque accru de thrombose au cours de l'AHAI** (15-20% des patients)

1. Mahevas M et al. Blood 2016

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

3. Roumier M *et al.* Am J Hematol 2014

4. Barcellini W *et al.* Blood 2014

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) :** maintenir durablement un Nbre de plaquettes $> 20-30$ G/L **chez les patients symptomatiques ++**

Indication d'un tt chez les patients avec plaq. entre **30 et 50 G/L** ?

- **OUI si:**
- Sujet âgé > **70-75 ans** ± comorbidités (?)
- Traitement anti-aggrégant **ou anticoagulant** en cours
- **Préparation à un geste invasif** (ou post-op)
- A titre de « test thérapeutique » ou parfois en cas de doute diagnostique à la phase initiale (grossesse par exple)

Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults

M.-L. PIEL-JULIAN,* M. MAHÉVAS,† J. GERMAIN,‡ L. LANGUILLE,† T. COMONT,§
 M. LAPEYRE-MESTRE,†¶* B. PAYRASTRE,††‡‡ O. BEYNE-RAUZY,§ M. MICHEL,† B. GODEAU,†
 D. ADOUE§ AND G. MOULIS*†¶  FOR THE CARMEN INVESTIGATORS GROUP¹

Facteurs de risque de saignements graves

Table 5 Association of variables with severe bleeding

Variables*	Number of patients with/without the event	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis OR (95% CI)
Platelet count < 20 × 10 ⁹ L ⁻¹	15/142	2.96 (1.05–8.36)	2.60 (0.86–7.84)
Age ≥ 80 years	9/69	2.53 (1.01–6.35)	1.54 (0.53–4.48)
Male sex	15/137	3.12 (1.12–8.97)	2.50 (0.83–7.57)
Charlson Comorbidity Index ≥ 1	15/126	3.02 (1.07–8.54)	1.99 (0.60–6.56)
High blood pressure	11/106	2.01 (0.81–5.00)	1.51 (0.54–4.25)
Secondary ITP	5/43	1.85 (0.64–5.36)	1.46 (0.45–4.66)
Exposure to NSAIDs	2/21	1.38 (0.30–6.36)	1.67 (0.31–8.83)
Exposure to antiplatelet drugs	5/54	1.40 (0.49–4.04)	0.77 (0.23–2.55)
Exposure to anticoagulant drugs	6/17	6.68 (2.28–19.57)	4.30 (1.31–14.14)
Exposure to SRIs	3/17	2.75 (0.73–10.32)	1.53 (0.33–7.05)



Seuil à viser
≥ 50 G/L



CI, confidence interval; ITP, immune thrombocytopenia; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OR, odds ratio; SRI, serotonin reuptake inhibitor. *The variable ‘signs of peptic ulcer’ was not included in this model, because only one patient had symptoms suggestive of peptic ulcer in the group with severe bleeding.

N = 302 patients avec PTI nouvellement diagnostiqué

Q1: Quels sont les patients / situations qui relèvent d'un traitement en urgence ?

1. Patients à haut risque hémorragique

e.g. patients avec un PTI chronique et des atcds d'hémorragie grave, quand le taux de **plaquettes** < 10 G/L



2. Patients ayant un saignement actif grave

- Du fait du siège de l'hémorragie: **Intracrânien (HIC)** > gastro-intestinal >> tractus urinaire
- Du fait de l'intensité du saignement: déglobulisation, hypotension (exple: epistaxis grave)



⇒ *Cible des plaquettes en cas d'HIC* ≥ 100 G/L

Etude rétrospective multicentrique française cas/contrôles HIC-PTI (n = 40 cas)*

- Atcd d'AVC ischémique
- Traumatisme crânien
- Perdus de vue
- Hématurie
- Hémorragie viscérale
- Evènement hémorragique grave
- **Non réponse aux CT**
- **Non réponse aux IglV**

← **Facteurs de risque
de survenue d'une HIC**

Une infection précédait l'HIC dans 40 % des cas
L'âge >60 ans n'était pas associé au risque d'HIC

Un patient thrombopénique ayant un faible score hémorragique et pas de facteurs associés a très peu de risque de faire une HIC.

Mortalité élevée (**42%**) mais seul 42% des pts ont reçu un tt maximal 

3. Patients devant subir une **intervention chirurgicale urgente**

=> seuil de plaq. À atteindre varie selon le type de chirurgie*

- chirurgie « **mineure** » ≥ 50 G/L
- chirurgie « **majeure** » ≥ 100 G/L
(evidence level IV*)



4. Patients justifiant un tt (anti-aggrégant) et/ou **anti-coagulant**

- e.g. thrombose aigue, SCA avec stents
- => cible des plaquettes ≥ 50 G/L



5. Accouchement => cible > 50 G/L, > 75 G/L pour péridurale

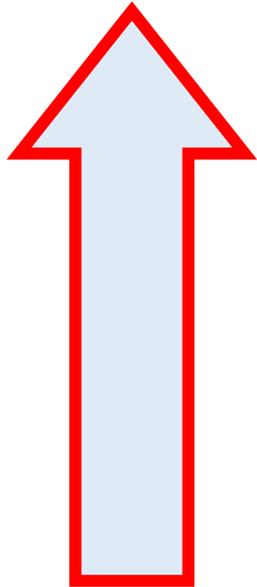
Quels traitements peuvent être utiles pour la prise en charge d'un PTI en urgence ?

1) Ceux qui permettent d'augmenter rapidement le taux de plaquettes

2) Traitement hémostatique sans effet direct sur le taux de plaquettes

Tt du PTI de l'adulte : phase initiale ou rechute symptomatique
(plaq < 30 G/L) => **une réponse graduée adaptée**

Urgence vitale



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



- **IVIg (1 à 2 g/kg) et/ou**
- HDMP (Solumedrol® i.v) ou
- Dexamethasone (40 mg/j J1-J4)²

Sd hémor mineur
ou absent



- **PRDN po x 3 semaines** ¹
- **ou DXM 40mg/j J1-J4** ²

1. PNDS PTI 2017
2. Wey Y et al. Blood 2015

1. Y a t-il une place pour les ARTPO en situation d'urgence chez les patients réfractaires au tt initial/ de "rescue" ?

French observational study

Inclusion criteria

- Patients with ITP
 - With a platelet count $<30 \times 10^9/L$ and severe bleeding
 - **Not responding to IVIG and corticosteroids**
 - Who were given high doses of romiplostim (7–10 $\mu g/kg$)



N = 30 patients
for safety analysis

10 patients were excluded because
they did not receive VA concomitantly

N = 20 patients analysed
for efficacy data

ROMI + VA
(n = 20)

VS

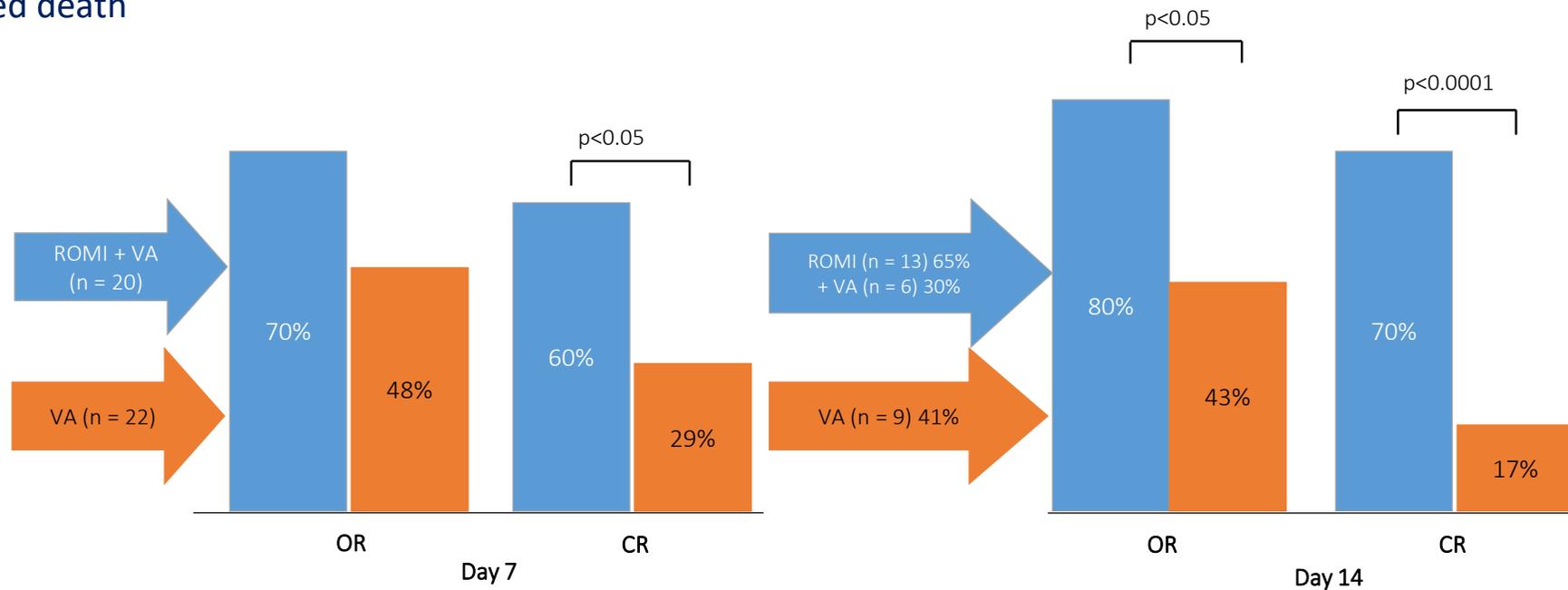
Historical cohort
(reference centre) VA (n = 22)

ARTPO en situation d'urgence chez les patients non répondeurs à corticoïdes + IgIV

Safety

- 2 thromboembolic events
 - 1 PE on D5 post-ROMI and D13 post-IVIG, platelet count: 629,000/L
 - 1 TIA on D10 post-ROMI
- Thrombocytosis (platelets $>1,000 \times 10^9/L$) in 9/30 patients
- 1 unrelated death

Efficacy



*Romiplostim is not licensed for use as emergency rescue therapy for patients with ITP.

Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP) patients with platelet counts lower than $1 \times 10^9/L$ Wu Z, Zhou J, Pankaj P, Peng B

Int J Hematol 2011;94:533–538

- **N = 10 patients**, âge médian 21.5 ans, taux moyen de plaquettes au moment de la splénectomie = $0.6 (\pm 0.5) G/L$ (! ?)
- Durée moyenne d'intervention = 157 min, saignement per-op moyenne = 44 mL, durée moyenne d'hospitalisation = 6,8 j
- 2 patients ont été transfusés en plaquettes (CPA ou UP)
- En post-splénectomie, plaquettes $>130 G/L$ chez tous les patients
- Aucun décès

La splénectomie par coelio est faisable chez les patients avec un PTI réfractaire avec Sd hémorragique sévère et taux de plaquettes très bas

La splénectomie en urgence doit être considérée comme **une solution de “dernier recours”** (pas de prophylaxie, risque d'hémorragie post-op en cas d'échec...)

2. Traitements symptomatiques ?

■ Transfusion de plaquettes

~~■ Echanges plasmatiques *~~

~~■ Immuno-adsorption sur colonne prot A**~~

Non recommandé

- (FVIIa recombinant***) --> risque de thrombose
- Antifibrinolytiques: epsilon aminocaproic † (1-4 g toutes les 4-6 heures I.V or 1g x2 p.o) ou acide tranexamique: Exacyl® (1g x 3/j en comprimé ou amp. buvable ou i.v)
- Desmopressine: Minirin® 0,2 à 0,4 µg/kg IVL 15-20' (?)
- Contraception hormonale si ménorragies

* Marder VJ *et al.* Transfusion 1981; 21:291-98

* Bussel JB *et al.* Transfusion 1988; 28: 38-41

* Masseau A *et al* Rev Med Int 2005

**Snyder HW *et al.* Blood 1992; 79:2237-45

*Larsen OH *et al.* Br J Haematol 2012

***Salama A *et al.* Ann Hematol 2009; 88:11-15

† Antun AG *et al.* Cancer 2014;119:3784-7

Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia

Abdulgabar Salama, Holger Kiesewetter, Ulrich Kalus, Kamran Movassaghi, Oliver Meyer
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Transfusionsmedizin, Berlin, Germany

Table 1: Characteristics of treated patients.

Pat. No.	Age	Sex (f/m)	Height (cm)	Weight (kg)	ITP (years)	Autoantibodies		Specific therapy		Reason for emergency treatment
						Serum	Platelet associated	Previously	On admission	
1	54	f	167	107	2	neg.	GPIIb-IIIa ^{*)}	PRED, IVIg, AZA, CsA, ELTR, APC	PRED	ICB
2	79	f	169	75	1	neg.	neg.	IVIg, DEXA, AZA		severe bleeding
3	39	f	174	73	12	neg.	neg.	PRED, DEXA, IVIg, anti-D		colitis ulcerosa, coloscopy
4	71	m	178	87	6	GPIIb-IIIa	GPIIb-IIIa GPIb-IX	PRED, IVIg, anti-D	ELTR	respiratory infection, severe bleeding...)
5	42	f	168	55	34	GPIIb-IIIa	GPIIb-IIIa GPIb-IX GPIa-IIa	PRED, AZA, MYCO	PRED, MYCO	severe bleeding, tooth extraction
6	28	f	168	63	12	neg.	neg.	PRED, IVIg, anti-D		respiratory infection, severe bleeding
7	55	m	170	91	> 40	neg.	neg.	PRED, IVIg		bowel bleeding, coloscopy
8	70	f	168	70	8	GPIIb-IIIa, GPIb-IX	GPIIb-IIIa GPIb-IX GPIa-IIa	PRED, IVIg, AZA, MYCO	PRED, MYCO	gastrointestinal bleed gastroscopy
9	25	m	180	73	17	neg.	neg.	PRED, IVIg, VINC, SPLX		wisdom teeth extraction
10	24	f	164	59	9	neg.	neg.	PRED, DEXA, IVIg, APC	PRED	respiratory infection, severe bleeding

^{*)} GP = glycoprotein. ^{**)} PRED = prednisolone; DEXA = dexamthadone; IVIg = intravenous IgG; AZA = azathioprine; MYCO = mycophenolatmofetil; CsA = ciclosporine; ELTR = Eltrombopag; VINC = Vincristine; APC = Apheresis platelet concentrates, SPLX = Splenectomy. ...) Pat. again stabilized after improvement of respiratory infection.

Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia

Abdulgabar Salama, Holger Kiesewetter, Ulrich Kalus, Kamran Movassaghi, Oliver Meyer
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Transfusionsmedizin, Berlin, Germany

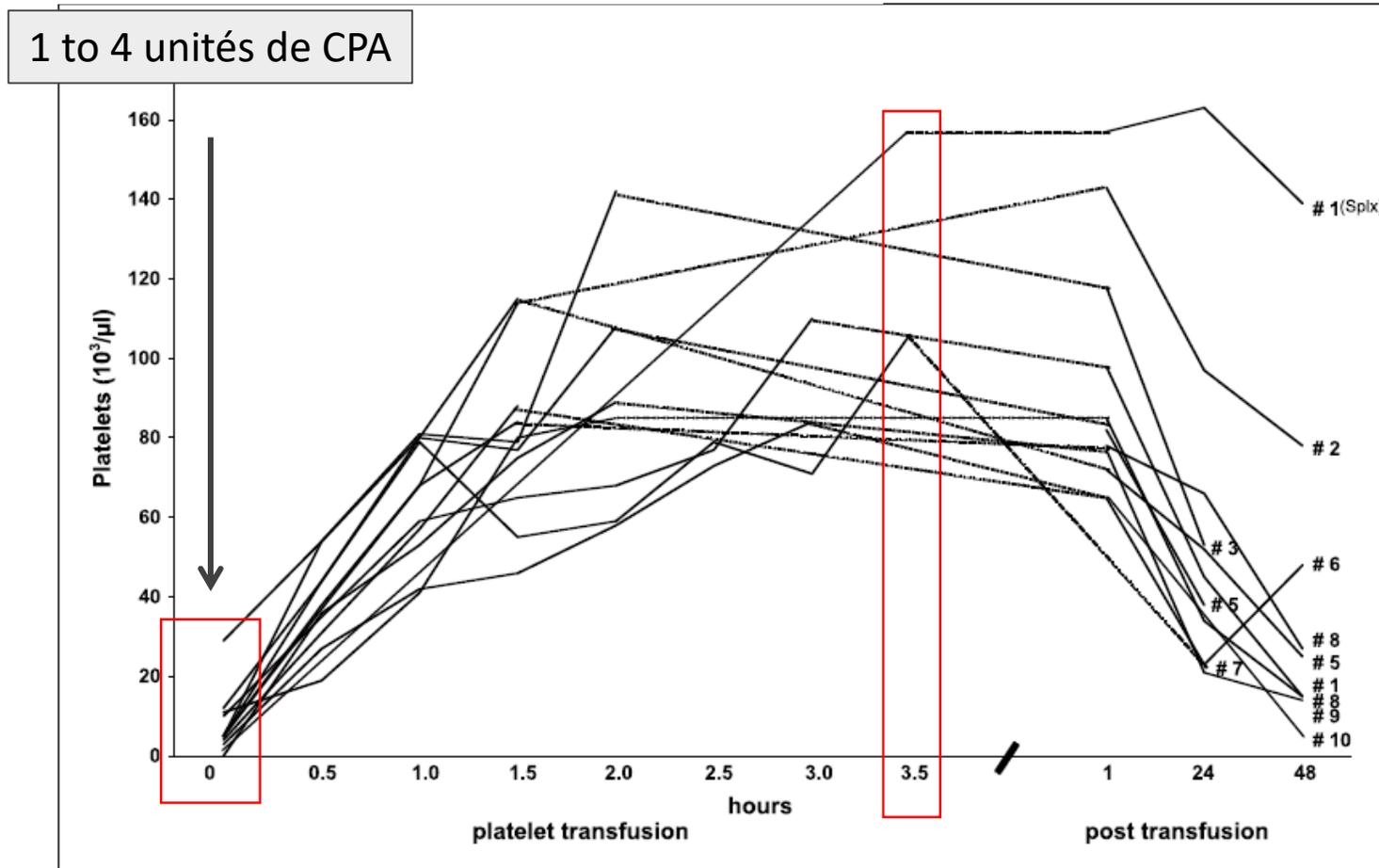


Figure 1: Platelet course in transfused patients.

Pas d'EI, pas d'allo-ac

Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality

Ruchika Goel,^{1,2} Paul M. Ness,¹ Clifford M. Takemoto,² Lakshmanan Krishnamurti,³ Karen E. King,¹ and Aaron A. R. Tobian¹

¹Division of Transfusion Medicine, Department of Pathology, and ²Division of Pediatric Hematology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD; and ³Division of Pediatric Blood and Bone Marrow Transplantation, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

BLOOD, 26 FEBRUARY 2015 • VOLUME 125, NUMBER 9

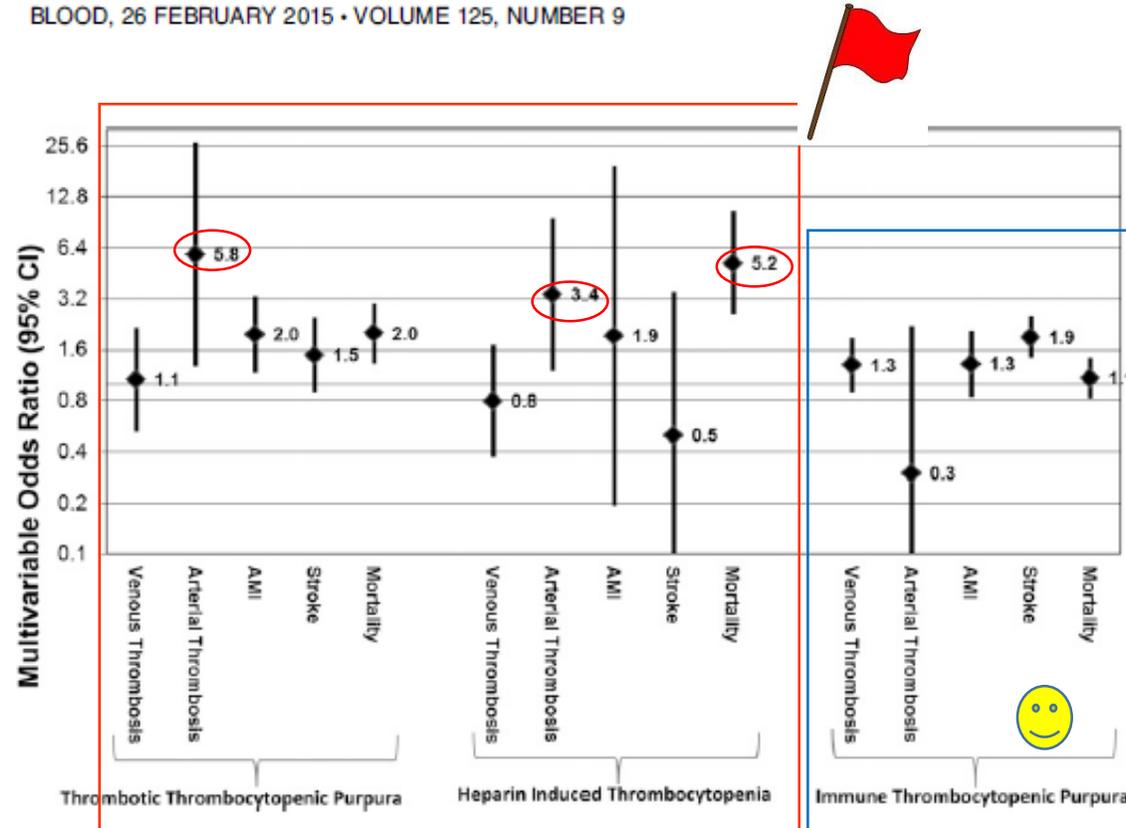


Figure 1. Multivariable OR and 95% CI of platelet transfusions and various comorbidities/in-hospital mortality in hospitalized patients with TTP, HIT, and ITP. Data are representative of a weighted nationally representative sample of US community hospitals across 5 years (NIS, 2007 to 2011).

25% des patients admis pour PTI (n ~ 79 000) sont transfusés

Les transf. de plaquettes ne sont pas associées à un risque accru de thrombose artérielle et/ou de mortalité dans le PTI

Table 2. In-hospital complications/comorbidities for platelet consumptive disorders: TTP, HIT, and ITP using all admissions

	TTP N* (%)	HIT N* (%)	ITP N* (%)
Bleeding			
Any documented bleeding†	1451 (13.7)	358 (5.7)	9187 (11.5)
CNS bleed	114 (1.1)	59 (0.9)	791 (1.0)
Gastrointestinal bleeding	520 (4.9)	168 (2.7)	3989 (5.0)
Genitourinary bleeding	909 (8.6)	140 (2.2)	4839 (6.1)
Bleeding with a RBC transfusion during same hospitalization (%)	656 (6.2)	140 (2.2)	2881 (3.6)
Thrombosis			
Any thrombosis (%)‡	425 (4.1)	1150 (20.6)	665 (0.9)
Venous thrombosis (%)	396 (3.8)	986 (17.6)	629 (0.8)
Arterial thrombosis (%)§	35 (0.3)	189 (3.4)	36 (0.1)
AMI (%)	546 (5.1)	449 (7.1)	401 (0.5)
Stroke (%)	557 (5.2)	144 (2.3)	235 (0.3)

Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: A retrospective review of 40 patients

IgIV 1 g/kg + CPA/8H

Joseph E. Spahr* and George M. Rodgers

TABLE I. Patient Demographics and Response to IVIg/Platelets

	All patients		Good responders ^a	
	Number (40)	Percentage	Number (19)	Percentage
Male	23	57.5	9	39.1
Female	17	42.5	10	58.8
Age				
<20	1	2.5	1	5.3
20–40	13	32.5	8	42.1
41–60	11	27.5	5	26.3
61–80	10	25.0	4	21.1
>80	5	12.5	1	5.3
Reason for treatment				
Active bleeding	33	82.5	17	89.5
Need for anticoagulation	2	5.0	1	5.3
Required surgery	5	12.5	4	21.1
Underlying medical conditions				
Recent URI	10	25.0	5	26.3
Diabetes mellitus	4	10.0	1	5.3
Hashimoto's thyroiditis	2	5.0	2	10.5
Myasthenia gravis	3	7.5	2	10.5
Prior ITP	4	10.0	1	5.3
CLL	2	5.0		
Other treatment				
Steroids	38	95.0	18	94.7
Splenectomy	14	35.0	5	26.3
Prior to IVIg/Plts	3	7.5		
After IVIG/Plts	11	27.5		
Rituximab	6	15.0	1	5.3
WinRho	3	7.5	1	5.3
Cytosan	5	12.5	1	5.3
Azathioprine	1	2.5		
Vincristine	3	7.5		
Fludarabine	1	2.5		

^aDefined as patients with platelet counts > 50,000/ μ l at 24 hr.

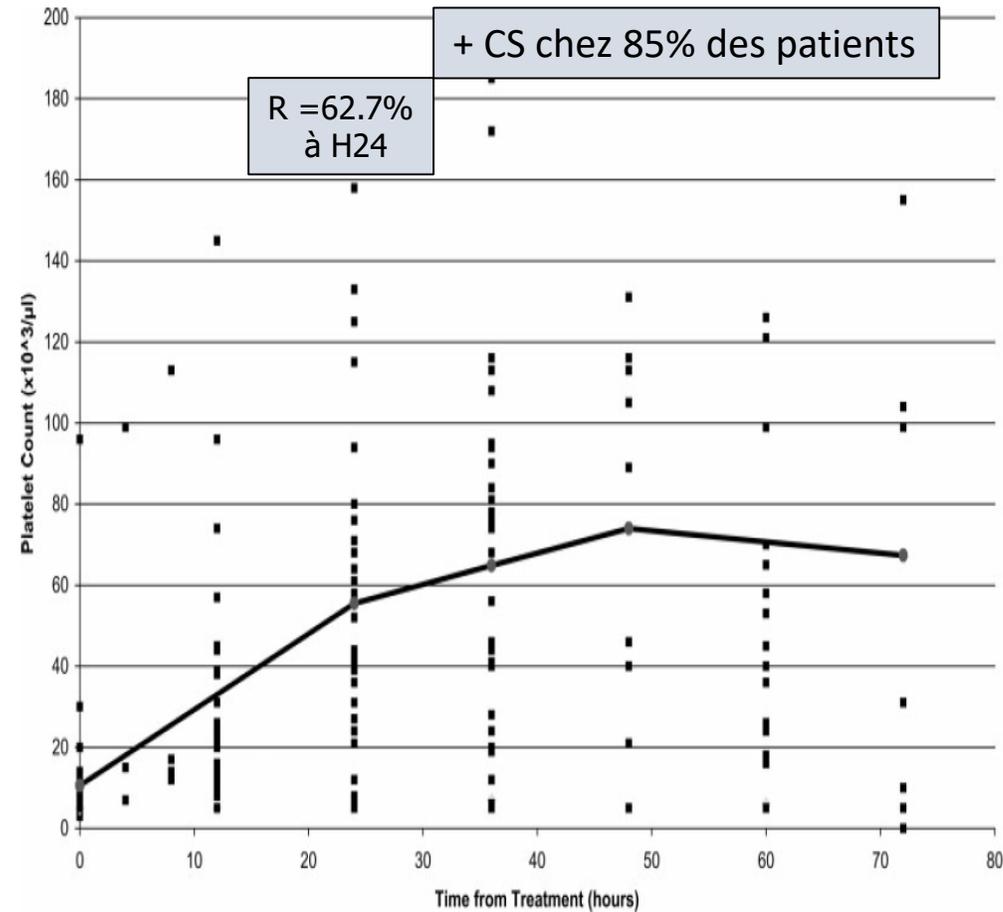
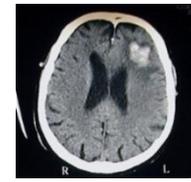


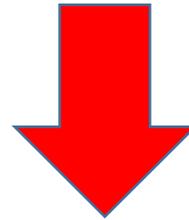
Figure 1. Platelet count over time with concurrent IVIg and platelet administration. The average platelet count (black line) increased to greater than 55,000/ μ l by 24 hr and greater than 69,000/ μ l by 48 hr. The average platelet count began to decrease by 72 hr but still remained greater than 50,000/ μ l. The individual platelet counts are represented by black dots. The patient with an initial platelet count of 96,000/ μ l was treated due to excessive bleeding on anticoagulation, with a strong indication for continued anticoagulation.

Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital (HIC) CAT en pratique



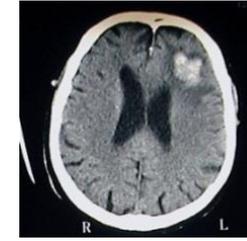
1

Patient avec PTI nouvellement diagnostiqué ou persistant/chronique
Avec atcd de réponse aux corticoïdes et/ou IV.Ig



Bolus methylprednisolone (15 mg/kg, max. 1 gr)* x 3 jours
DXM 40mg days 1 to 4 p.o
+ Ig.IV 2g/kg* sur 2 jours
+ transfusion de plaquettes (CPA) toutes les 8 à 12 h
tant que plaquettes restent < 100 G/L

Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital (HIC)



2

PTI réfractaire à corticoïdes et IgIV

Prednisone 1 mg/kg (or DXM)
+ **IV.Ig 2 g/kg** sur 2 jours (effet hémostatique ?)
+ **vinblastine** (5 mg/m² sans dépasser 8mg)
ou vincristine (≤ 2 mg)
± romiplostim 7 à 10 µg/kg sc
+ transfusion **de plaquettes (CPA) toutes** les 8 à 12 h
tant que plaquettes restent < 100 G/L

Si absence de remontée des plaquettes et
Saignement actif et grave persistant

Discuter
Splenectomie de sauvetage
si patient non splenect.

*Association de
2 Tpo-RAs ?*

⇒ discuter **rFVIIa** (≥ 50 mg/kg ?)
si patient déjà splénectomisé

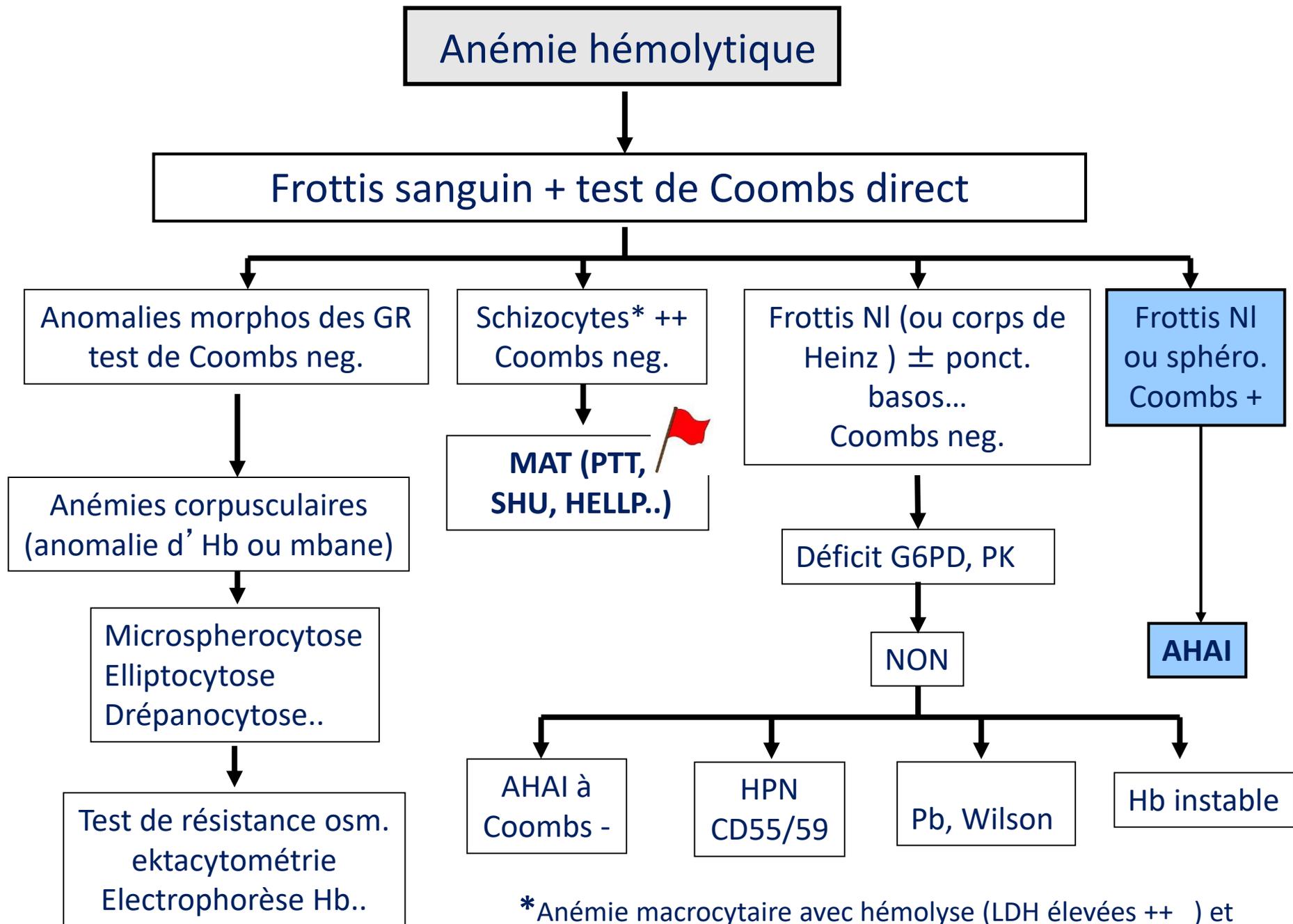
Conclusion PTI / « *take home messages* »

- La mortalité globale dans le PTI de l'adulte est faible mais plus élevée que dans la pop. générale et les hémorragies (avec les infections) restent la cause principale de décès
- Le traitement d'urgence doit prendre en compte le **profil du patient** (Age, comorbidités, de la sévérité du Sd Hémorragique, **profil de réponse antérieure au tt du PTI** (CS et IgIV)
- **Le recours aux transfusions de plaquettes ne doit pas être retardé en cas d'hémorragie intra-crânienne**
- **Une combinaison de traitements se justifie en cas de PTI réfractaire (incluant potentiellement les Tpo-RA).**
- Le rapport bénéfice/risque des stratégies combinées doit être mieux évalué de façon prospective notamment en cas de PTI secondaire (LES, SAPL...) quand l'association inclut un Tpo-RA)



II. Anémie Hémolytique aux Urgences

- Interrogatoire +++ (Médicaments, Sd infectieux, atcd familiaux, lithiase biliaire...)
- 2 EXAMENS CLES POUR LE DIAGNOSTIC EN URGENCE +++
 1. Frottis sanguin
 2. Test de Coombs direct (= test direct à l'antiglobuline)



*Anémie macrocytaire avec hémolyse (LDH élevées ++) et Schizos +++ avec retic. Nx = Biermer « pseudo MAT

Tableau 1
Classification et caractéristiques principales des AHAI

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

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

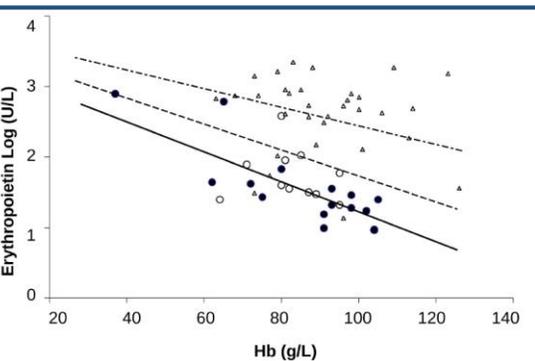
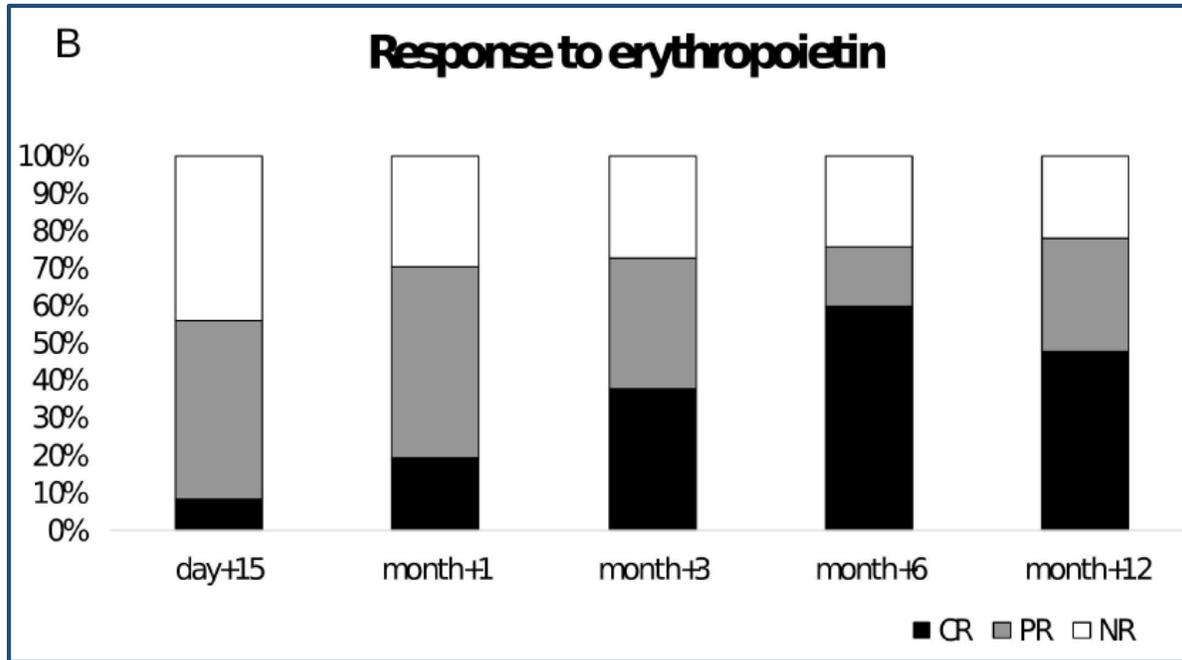
AHAI: Traitement symptomatique



- Apports systématique de **folates**
 - **Si MAF, mesures de protection vis-à-vis du froid**
 - **Prophylaxie 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**
- 
- 
- >
- 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
 - **Echanges plasmatiques* (?)** => petites séries, effets non démontrés mais à discuter au cas par cas dans les formes mettant en jeu le pronostic vita avec inefficacité transfusionnelle (**substitution par albumine** en non en PFC ++)

Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune haemolytic anaemia: a multicentre international study

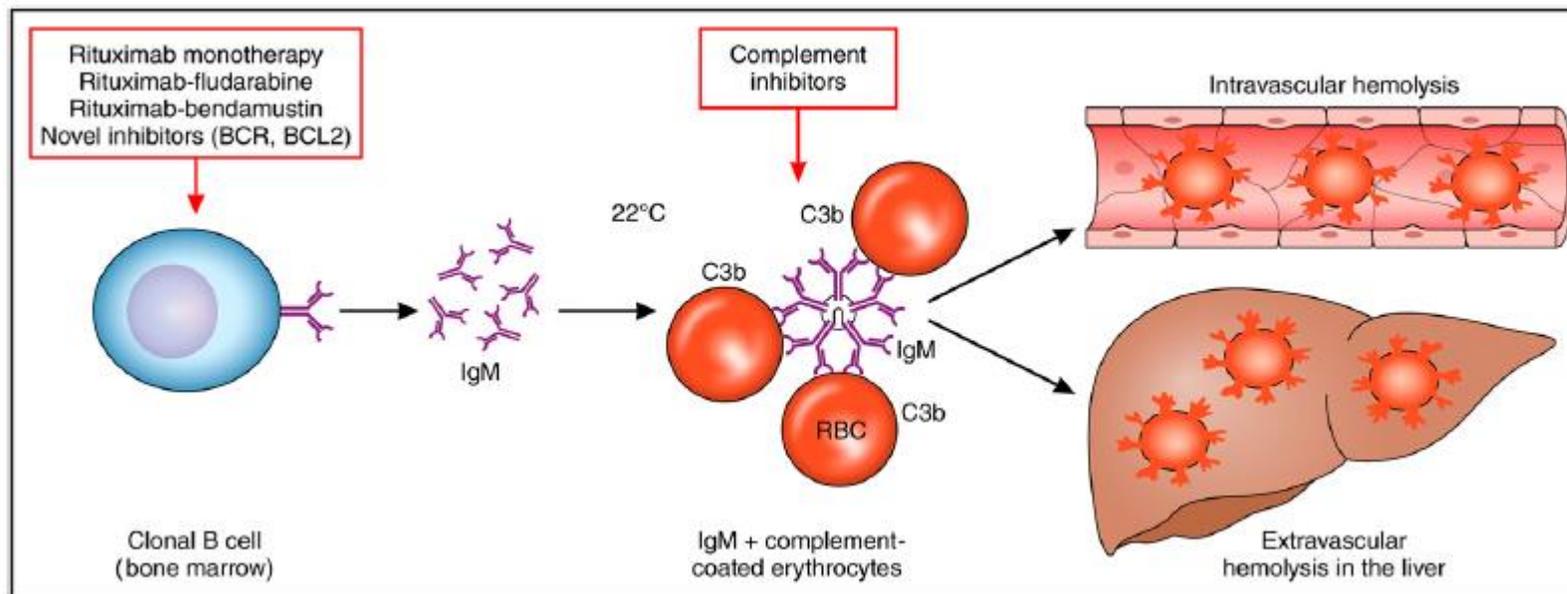
by Bruno Fattizzo, Marc Michel, Anna Zaninoni, Juri Giannotta, Stephanie Guillet, Henrik Frederiksen, Josephine M.I. Vos, Francesca R. Mauro, Bernd Gilma, Andrea Patriarca, Francesco Zaja, Anita Hill, Sigbjørn Berentsen, and Wilma Barcellini



- **Réticulocytose inadaptée dans 73% des cas**
- ORR 71% à J30, gain médian Hb = 2,3 g/dL à J30
- **Corrélation négative taux Epo / Hb**
- 2 épisodes de thrombose (1 KT, 1 EP chez splen.)

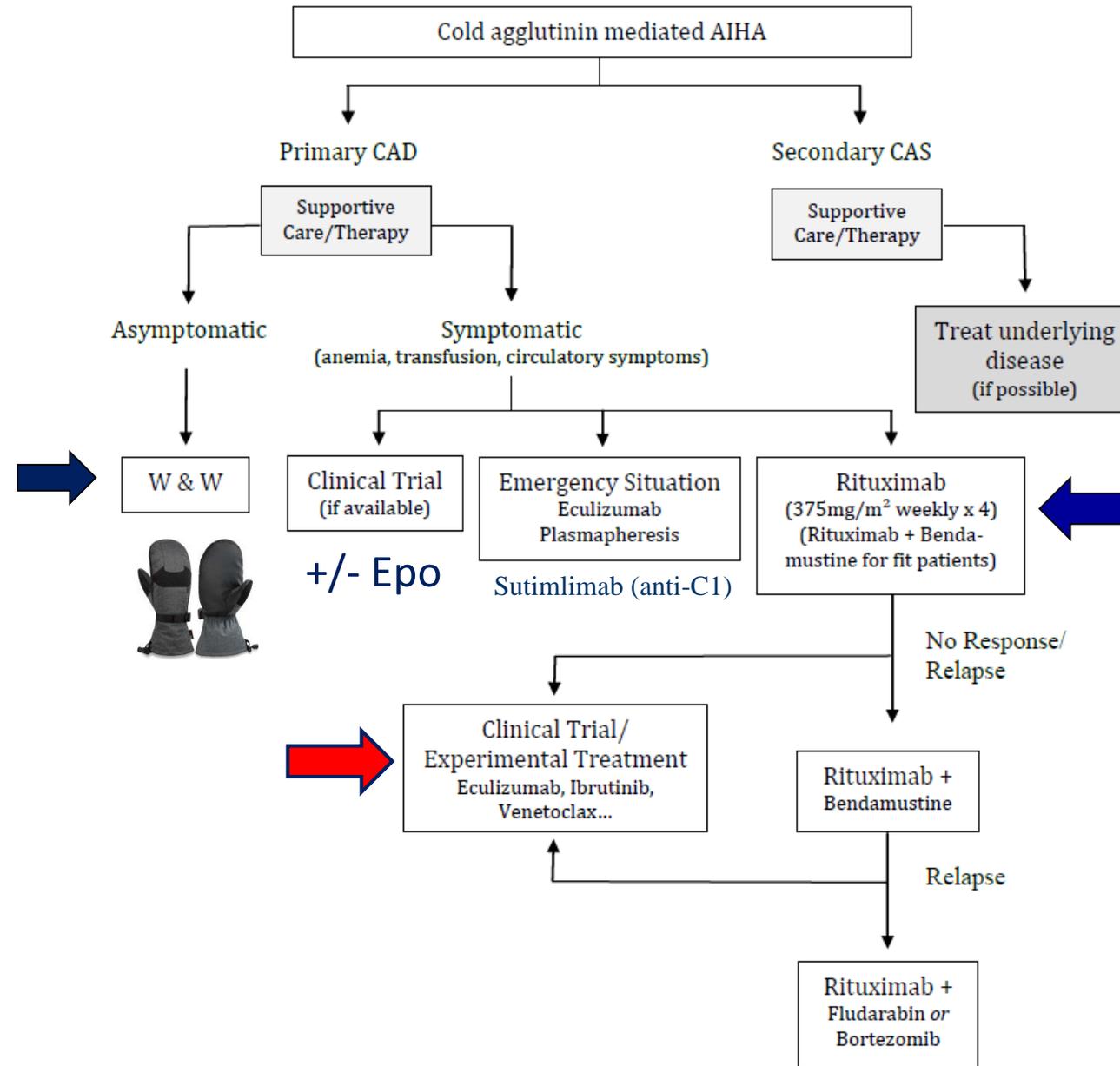
Data at diagnosis	All patients (N=51)
Age years, median(range)	68 (25-92)
M/F	24/27
Secondary AIHA, N(%)	5 (9)
Type of AIHA	
CAD, N(%)	21 (41)
WAIHA IgG, N(%)	11 (22)
WAIHA IgG+C, N(%)	15 (29)
MIXED, N(%)	3 (6)
DAT neg, N(%)	1 (2)
Haematologic parameters at diagnosis	
Hb g/L, median(range)	72 (40-118)
LDH U/L, median (range)	477 (174-6000)
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	
Haematologic parameters	
Hb g/L, median(range)	85 (37-109)
LDH U/L, median (range)	344 (193-1030)
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 (11-1550)

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.

Figure 2. Treatment algorithm for cold agglutinin mediated AIHA

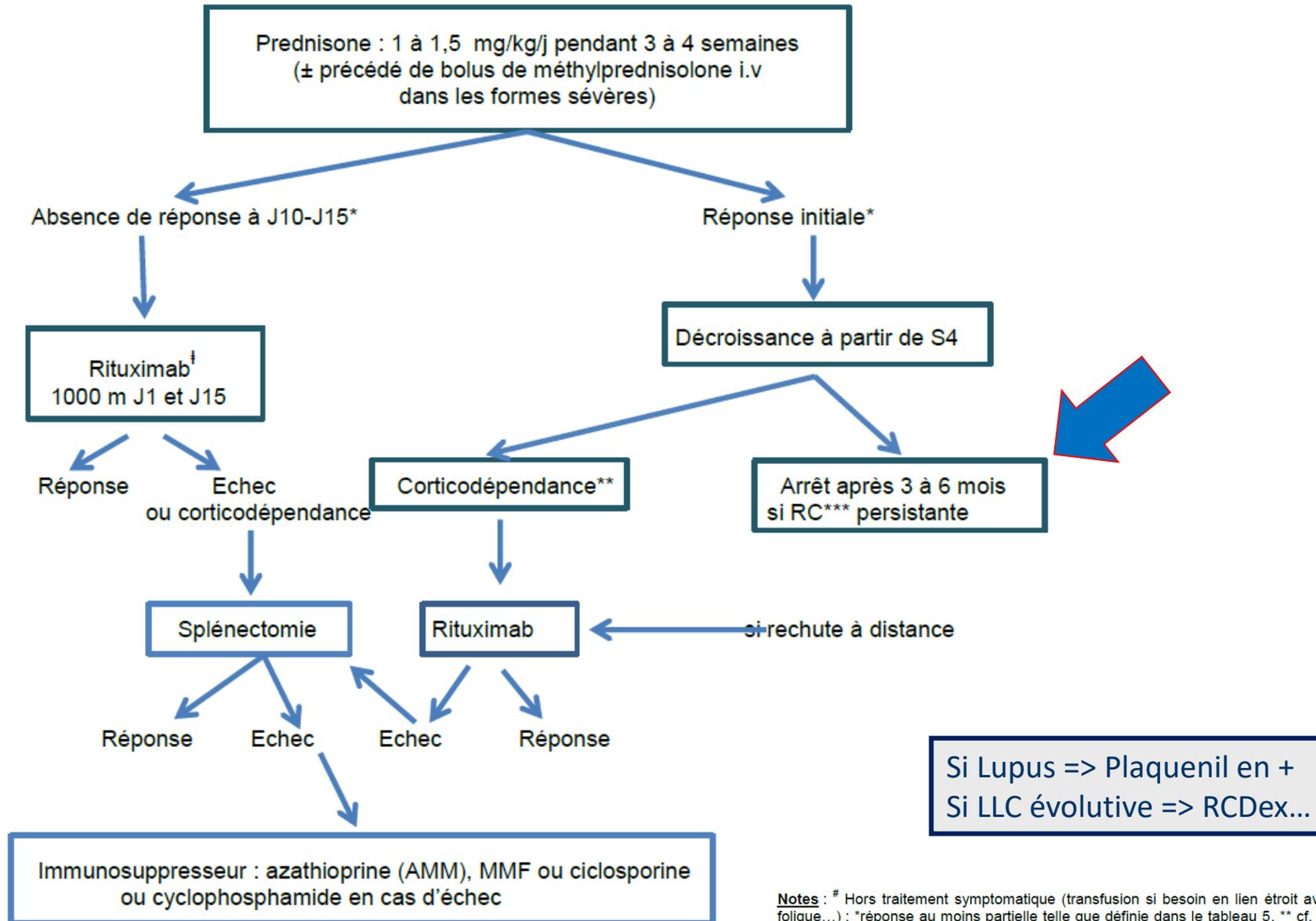


Corticoides peu efficaces
(15-20% de réponse)
Splénectomie **inefficace**

AHAI à Ac. chauds

- Corticothérapie 1 mg/kg/j, si pas de réponse au bout de 10-15j, augmenter la dose à 1,5 voir 2 mg/kg/j
- Intérêt bolus ? Dexaméthasone ?
- Tt symptomatique idem ac. froids (mais CGR non réchauffés)
- **Pas d'indication en règle générale aux Ig IV**
- **Facteurs de gravité:**
 - réticulocytes Nx voir bas* 
 - Activation du Ct
 - Formes mixtes, à IgM « chaude » ou à IgA

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

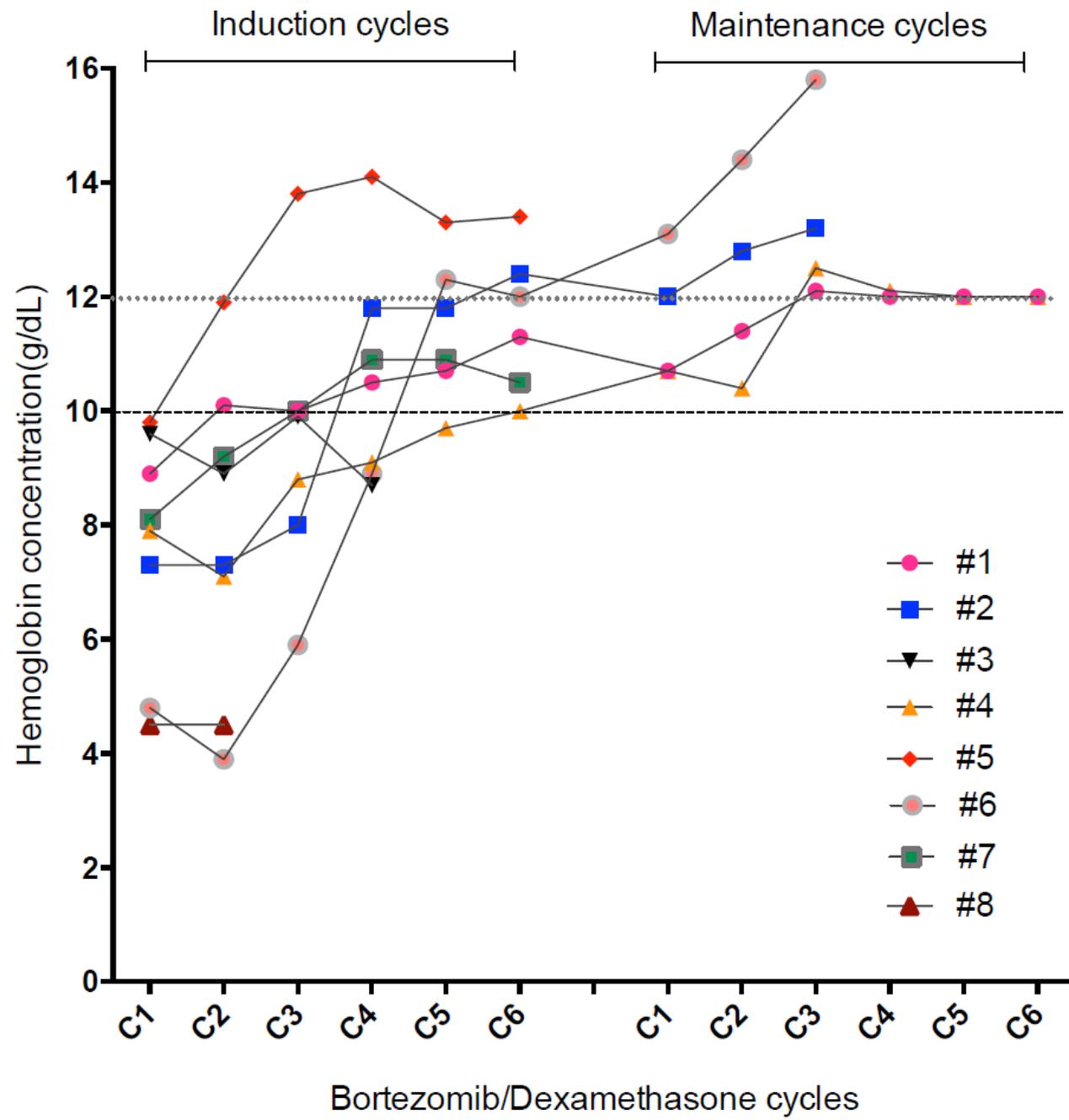


Notes : [#] Hors traitement symptomatique (transfusion si besoin en lien étroit avec l'EFS, acide folique...); *réponse au moins partielle telle que définie dans le tableau 5. ** cf. critères de non-réponse dans tableau 5; *** RC = rémission complète (cf. tableau 5);[†] peut être envisagé d'emblée en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

Bortezomib + DEX pour wAIHA multiréfractaire de l'adulte n = 8 patients)

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

Patient	Age/ Sex	DAT pattern	Hb (g/dL) at baseline, reticulocytes (109/L)	Active or past underlying disease	Prior therapies	RBC units received before Btz/Dex	Concomitant therapies with Btz/Dex	Time to response	Response at Cycle 6	Side effects of Btz/Dex	Hb (g/dL)/ reticulocytes (109/L) Cycle 6
#1	55/F	IgG++++ C3+++	9.8/321	SLE	PRDN/RTX/SPL/TAC/ IVIG/HCO	8	HCO, PRDN 10mg/d	1 cycle	R	Moderate thrombocytopenia	11.2/197
#2	38/F	IgG+++ C3+++	7.3/300	SLE	PRDN/RTX/SPL/MMF/ CICLO/ CYC/ αCD52/ PRDN/HCO	120	HCO, PRDN 5mg/d	2 cycles	CR	Moderate thrombocytopenia	12.2/56
#3	46/F	IgG++++	8.4/412	Hodgkin lymphoma (cured)	PRDN/RTX/SPL/CYC/ CICLO/ AZA/ SIRO	83	PRDN 10mg/d	NR	NR	Peripheral neuropathy Cycle 4, Btz/Dex withdrawal)	NA
#4	58/M	IgG+++ C3+++	7.9/233	Hodgkin lymphoma (cured)	PRDN/RTX/SPL/CYC/ CICLO	122	None	4 cycles	R	Peripheral neuropathy Reversible after tapering dose	10.9/120
#5	51/M	IgG+++ C3+	9.8/146	Waldenström	PRDN/RTX/SPL/IBR	41	None	1 cycle	CR	None	13.4/45
#6	25/M	IgG++++	4.8/117	Evans syndrome	PRDN/RTX/SPL/ IVIG/PE	101	CICLO/PRDN 10 mg/d/ CYC	4 cycles	CR	None	12/52
#7	34/F JW	IgM+++ C3+++	8.1/536	Low grade B- cell lymphoma (unclassified)	PRDN/RTX/SPL/ IVIG/HCO/SIRO	0 (JW)	None	2 cycles	R	Blepharitis	10.6/199
#8	70/M	IgG+++	4.5/282	Evans syndrome	PRDN/RTX/SPL/ IVIG/MMF	2	CYC/PE	NR	NR	Sepsis	Death (sepsis with multiorgan failure)



Conclusion AHAI: « *Take home messages* »

- En cas d'anémie marquée et/ou surtout mal tolérée chez un patient âgé et/ou avec comorbidités, **il ne faut pas négliger le tt symptomatique et notamment la transfusion +**
- **Dialogue entre clinicien et EFS indispensable +++**
 - Pour le diagnostic +
 - Pour assurer dans les meilleures conditions le support transfusionnel
- Dans les AHAI à ac. chauds, en cas de réponse lente ou nulle à la corticothérapie et/ou d'emblée chez les patients les plus débilisés, le rituximab doit être envisagé rapidement (hors AMM)
- Au cours de la MAF, la corticothérapie est peu ou pas efficace, l'intérêt des IgIV mérite d'être évalué
- Le recours transitoire à de l'Epo en cas de réticulocytose inadaptée peut aider à passer un cap (épargne transfusionnelle) => hors AMM

