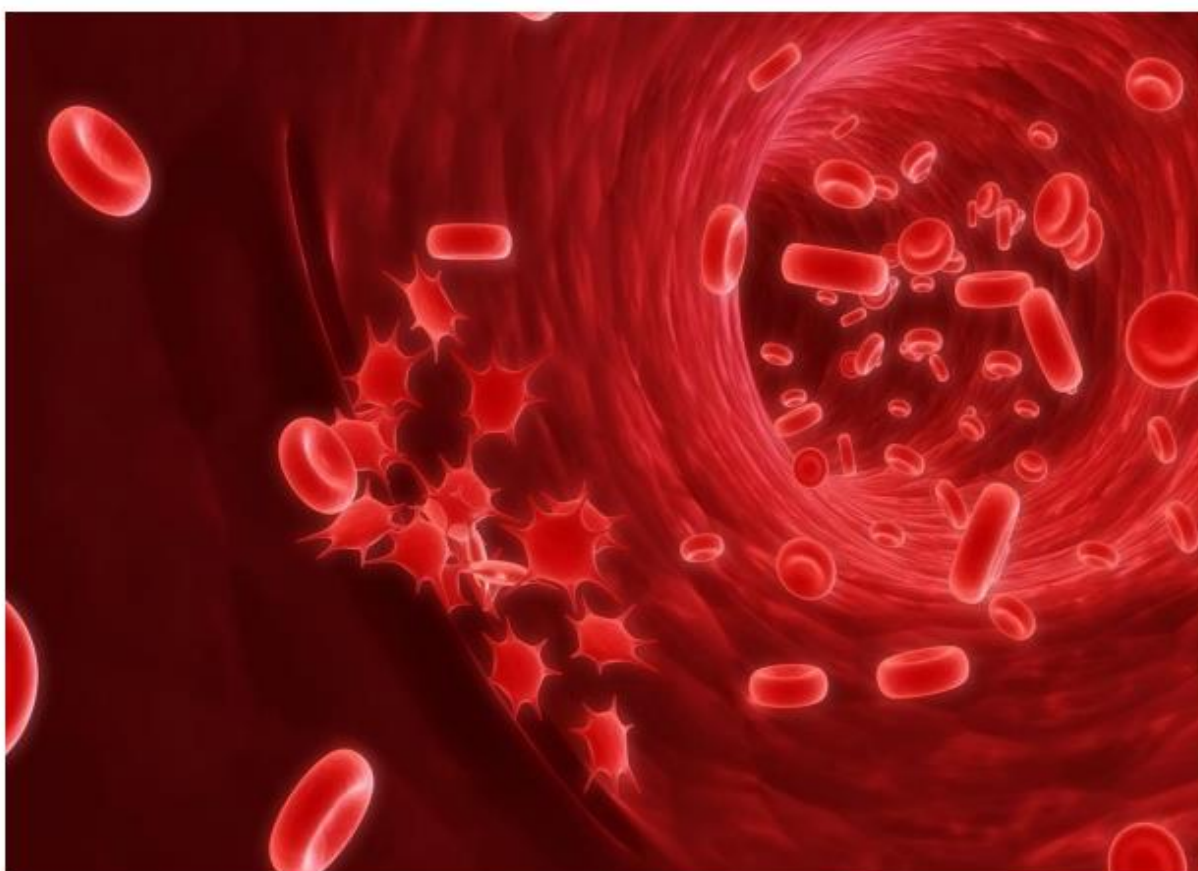


Protocole National de Diagnostic et de Soins

***Anémies Hémolytiques Auto-
Immunes de l'adulte***



Ce PNDS a été coordonné par le Pr Marc MICHEL du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'adulte (CeReCAI) du CHU Henri Mondor de Créteil (coordonnateur Pr B. Godeau) sous l'égide de la filière de santé Maladies Rares MARIH

Tableau 1. Sources principales des données épidémiologiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Hansen DL Br J Haematol. 2023 Danemark et France	Evaluer le risque d'AVC à partir d'une cohorte bi-nationale de patients adultes atteints d'AHAI	Cohortes de patients adultes atteints d'AHAI (n 5 994) comparés à 81 525 contrôles	Augmentation du risque d'AVC 1.36 [95% CI: 1.13-1.65], maximale dans l'année qui suit le diagnostic d'AHAI (csHR 2.29 [95% CI: 1.77-2.97])
Hansen DL Transfusion. 2022 Danemark	Etudier l'influence des saisons sur les exacerbations de MAF	Cohorte de patients atteints de MAF (n= 114) comparés à 5311 contrôles Modèle de Cox	Taux de mortalité des patients avec MAF augmenté d'un facteur 4.5 (95% CI : 2.00; 10.08] comparativement à des patients avec d'autres AHA ou des sujets sains
Maquet J Am J Hematol. 2021 France	Epidémiologie de l'AHAI en France	Données du SNDS + cohorte AHEAD (patients avec AHA incidente vus en hospitalisation)	Taux d'incidence annuel de 2,44 per 100 000 (95%CI: 2.39 to 2.48). Formes primaires = 55% des cas Taux de mortalité à 1 an = 20.5% (95% CI: 19,7 à 21,3)
Tranekær S, J. Clin. Med.2021; Danemark	Préciser l'épidémiologie des formes secondaires d'AHAI à Ac. chauds	Revue systématique + méta-analyse	Données portant sur '4311 patients avec AHA « chaudes » dont 66% de femmes, avec un âge médian au diagnostic de 66,7 ans. Proportion moyenne de formes secondaires = 49% (surtout autres maladies auto-immunes et hémopathies lymphoïdes)
Hansel DL Clin Epidemiol. 2020 Danemark	Epidémiologie des maladies hémolytiques acquises et en particulier de l'AHAI au Danemark	Données du registre national des données de santé 1977-2016	Taux d'incidence annuel de 1,7/100 000, incidence croissante au fil du temps. Incidence de la MAF estimée à 0.18/100 000.
Bylsma LC Blood Adv. 2019 Danemark	Epidémiologie, risque de thromboses et morbi-mortalité de la MAF	Données du registre national des données de santé. N = 72 patients avec MAF versus 720 contrôles sains appariés sur la période 1999-'2013	Taux d'incidence annuel de la MAF estimé à 0.18/100 000 mortalité accrue des patients avec MAF [aHR : 1.84; 95% CI : 1.10-3.06; P = .020] Risque de thrombose à 5 ans de 11,5% versus 7,8% chez les contrôles

Tableau 2. Etudes cliniques descriptives sur les AHAI (par ordre chronologiques décroissants)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
S Berentsen et al. Blood 2020 ;136 (4) :480-488	Décrire l'épidémiologie, les caractéristiques et l'évolution des patients atteints de MAF et la réponse aux traitements	Etude observationnelle rétrospective (2017-19) descriptive mutinationale (24 centres de 5 pays) (dont Norvège et Italie) Niveau de preuve de grade B/C niveau 3-4	N = 232 patients	NA	NA	Gradient décroissant du Nord au Sud sur le plan épidémiologique Taux moyen d'Hb initial = 9,3 g/dl Dans près de 10% des cas, les patients présentent uniquement des troubles microcirculatoires sans anémie Incidence faible de thromboses Réponse globale à l'association rituximab + bendamustine = 78%
Roumier M. et al. Am J Hematol. 2014;89(9):E150–5.	Décrire les caractéristiques initiales, les modalités évolutives incluant la réponse aux traitements des AHAI à Ac. chauds de l'adulte	Etude rétrospective monocentrique (CRMR) sur les AHAI à Ac. chauds de l'adulte Grade C / niveau 4	N = 60 patients	NA	NA	Age moyen au diagnostic = 54 ans Sex ratio = 1 Formes llaïres d'AHAï = 65% du total Réponse initiale à la corticothérapie = 87% mais corticodépendance chez 63% des patients Le rituximab est le traitement de choix en 2eme ligné Mortalité globale de 8% après un délai moyen de suivi de 48 mois après le diagnostic
Barcellini W et al. Blood 2014;124: 2930-6.	Corréler les caractéristiques immunologiques des AHAI de l'adulte à la sévérité initiale de l'anémie et à l'évolution (complications, réponses aux traitements).	Etude observationnelle rétrospective multicentrique (8 centres en Italie) sur une période de 35 ans Grade C / niveau 4	N = 302 patients adultes atteints d'AHAï toutes formes confondues	NA	NA	Age médian au diagnostic = 58 ans 64% de femmes AHAï à Ac. chauds = 60% du total AHAï à Ac. froids = 27% AHAï mixtes =8% Formes atypiques = 5% (notamment à TDA négatif) Ces 3 dernières formes d'AHAï étaient + sévères au diagnostic avec un taux d'Hb + souvent ≤ 6 g/dl Risque thrombotique (11%) corréler à la sévérité de l'AHAï, l'hémolyse active surtout si intravasculaire et un antécédent de splénectomie

Tableau 2. Etudes cliniques descriptives sur les AHAI (par ordre chronologiques décroissants)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Risque d'infection sévère accru si splénectomie, Evans, insuffisance rénale et nombre de lignes de traitement ≥ 4 Mortalité globale de 21%, directement liée à l'AHAI dans 3,6% des cas
Swiecicki PL et al. Blood. 2013. 122(7):1114-21.	Décrire les caractéristiques principales et l'évolution des patients atteints de MAF et la réponse aux traitements	Etude observationnelle rétrospective (sur 42 ans) unicentrique Grade C / niveau 4	N = 89 patients	NA	NA	Age médian au diagnostic = 71,6 ans Taux médian d'Hb au diagnostic = 10,2 g/dl 24% des patients avec une acrocyanose invalidante au diagnostic Hémopathie clonale lymphoïde sous-jacente dans 76% des cas Taux de réponse à la corticothérapie = 35% Survie globale médiane = 10,6 ans ; 76% de survie à 5 ans.
Berentsen S et al. Haematologica. 2006, 91(4):460-6.	Décrire l'épidémiologie, les caractéristiques et l'évolution des patients atteints de MAF et la réponse aux traitements	Etude observationnelle rétrospective (sur 42 ans) unicentrique Grade C / niveau 4	N = 86 patients	NA	NA	Prévalence de la MAF en Norvège estimée à 16/ million ; incidence annuelle à 1/million Age médian au diagnostic = 67 ans Présence d'une IgM monoclonale dans 90% des cas ($\kappa \gg \lambda$), IgA dans 3,5% Transformation en lymphome agressif dans 3,5% des cas

Tableau 3a. Essais thérapeutiques prospectifs dans les AHAI à Ac chauds et la maladie des agglutinines froides (MAF) (ordre chronologique)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Röth A N Engl J Med. 2021; 384(14):1323-1334.	Evaluer l'efficacité du sutimlimab (inhibiteur du C1s) dans les formes de MAF avec antécédent de transfusion dans les 6 mois précédents	Essai prospectif ouvert non contrôlé (Grade B / niveau 2)	N = 24 patients atteints de MAF (forme classique « primaire ») avec un taux d'Hb < 10 g/dl et au moins 1 transfusion dans les 6 mois précédents	Dose fixe de sutimlimab en IV toutes les 2 semaines pendant 26 semaines	Efficacité à S26 ; Hb >12 g/dl et/ou gain > 2 g sans transfusion /autre tt entre S5 et S26	Efficacité obtenue chez 54% des patients Gain moyen d'Hb = 2,6 g/dl Indépendance transfusionnelle observée dans 71% des cas après S5 Amélioration du score de fatigue
Röth A, Blood (2022) 140:980–91.	Evaluer l'efficacité du sutimlimab (inhibiteur du C1s) chez les patients atteints de MAF sans transfusion dans les 6 mois précédents	Essai prospectif randomisé en double aveugle vs placebo de phase III Grade A / niveau 1	N = 42 patients avec une MAF et 1 taux d'Hb ≤ 10 g/dl	Dose fixe de sutimlimab ou placebo (1/1) en IV toutes les 2 semaines pendant 26 semaines	Efficacité sur la base d'un score composite	Efficacité observée chez 73% patients dans le bras sutimlimab versus 13% dans le bras placebo à S26 (p< 0,001) Amélioration du score de fatigue
Berentsen S et al. Blood. 2017;130(4):537-541.	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association RTX + bendamustine chez les patients atteints de MAF symptomatique	Essai prospectif multicentrique non contrôlé ouvert Grade B niveau 2	N = 45 patients adultes Atteints de MAF symptomatique traités par RTX + bendamustine	Rituximab 375 mg/m ² J1 + bendamustine 90 mg/m ² J1 et J2 pour 4 cycles à 28j d'intervalle	Taux de réponse complète (RC) ou partielle (RP) dûment définis	71% de réponse globale initiale dont 41% de RC et 30% de RP Après un suivi médian de 36 mois, 3 patients (9%) ont rechuté Tolérance : 20% de neutropénies de grade 4
Michel M et al. Am J Hematol. 2017 Jan;92 (1):23–7.	Evaluer l'efficacité du rituximab comme tt des AHAï à Ac. chauds nouvellement diagnostiquées et traitées depuis moins de 6 semaines par prednisone (prdn)	Essai prospectif randomisé en double aveugle vs placebo de phase III Grade A / niveau 1	Patients adultes (n = 32) atteints d'AHAï à Ac. chauds nouvellement diagnostiquée Bras A (n = 16) : rituximab + prdn Bras B (n = 16) : prdn + placebo	Bras A : RTX 1000 mg J1 et J15 + prdn 1 mg/kg/j pendant 2 semaines suivi d'une décroissance + arrêt sur 3 mois en cas de RC Bras B : prdn + placebo	Réponse globale dans les 2 groupes à M12	Taux de réponse globale à 12 mois en ITT = 75% dont 11 RC and 1 RP dans la bras RTX versus 31% [(5 CR) dans le bras placebo (P = 0.032). A 2 ans, 10/16 dans le bras A et 3/16 dans le bras B étaient toujours en rémission 6 infections sévères dans le bras prdn + placebo vs 2 dans le bras prdn + RTX 1 cas de pneumocystose (bras A)

Tableau 3b. Essais thérapeutiques prospectifs dans les AHAI à Ac chauds et la maladie des agglutinines froides (MAF)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Birgens H et al. Br J Haematol. 2013 Nov;163(3):393–9.	Evaluer l'efficacité du rituximab comme tt de 1ere ligne des AHAI à Ac. chauds nouvellement diagnostiquées de l'adulte en association à la prednisolone (prdn)	Essai prospectif randomisé ouvert de phase III Grade A / niveau 2	Patients adultes (n = 64) atteints d'AHA à Ac. chauds nouvellement diagnostiquée Bras A (n = 32) : rituximab + prdn Bras B (n = 32) : prdn seule	Bras A : RTX 375 mg/m ² / semaine x 4 + prdn 1,5 mg/kg/j pendant 2 semaines suivi d'une décroissance en 4 à 8 semaines jusqu'à la dose minimale efficace Bras B : prdn seule	Réponse globale dans les 2 groupes à M3, M6 et M12	Taux de réponse globale à 12 mois = 75% dans la bras RTX + prdn vs 36% dans le bras prdn seul (p = 0,003) Pas de différence significative en terme d'effets secondaires et notamment d'infections sévères dans les 2 groupes
Berentsen S Blood. 2010;116(17):3180-3184.	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association RTX + Fludarabine dans la MAF	Etude prospective multicentrique ouverte non contrôlée de phase (Grade B / niveau 2)	N = 29 patients avec MAF avec indication de traitement	RTX: 375 mg/m ² J1, J29, J57 et J85; + fludarabine: 40 mg/m ² per os J1-J5, J29-J34, J57-J61 et J85-J89.	Taux de RC et RP dûment pré-définis + délai de réponse	Réponse observe chez 22/29 patients (75%) dont 21% de RC et 55% de RP Délai médian de réponse = 4 mois Après une médiane de suivi de 33 mois, 5/17 patients (29%) ont rechuté Tolérance : 41% de toxicité hématologique de grade 3/4 ; 59% d'infections grade 1-3, 1 décès par pneumonie
Berentsen S, Blood. 2004;103(8):2925-2928.	Evaluer l'efficacité du rituximab (RTX) dans la MAF	Etude prospective multicentrique ouverte non contrôlée de phase (Grade B / niveau 2)	N = 27 patients atteints de MAF (taux moyen d'Hb = 8,5 g/dl) ont reçu au total 37 cycles de RTX	RTX : 375 mg/m ² / semaine x 4 En cas d'échec ou de rechute à M3 Essai possible de RTX + IFNα a 5 MUI x 3 / semaine x 20 semaines	Taux de RC et RP dûment pré-définis + délai de réponse	Réponse initiale obtenue sous RTX chez 13/27 (48%) dont 1 RC et 12 RP, seuls 2/13 non répondeurs ont reçu l'association RTX + IFNα (1RP, 1 échec). Au total 20 réponses (19 RP, 1 RC) sur 37 cycles (54%) de RTX, délai médian d'obtention de la réponse = 1,5 mois, moyenne de 1,7 mois. Durée médiane de réponse = 11 mois, tous les répondeurs avec 1 suivi >12 mois ont rechuté sauf 1. Tolérance : 1 cas de neutropénie retardée de grade 4

Tableau 4. Etudes observationnelles rétrospectives sur le traitement des AHAI à Ac. chauds de l'adulte (y compris formes réfractaires).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Crickx E et al. Haematologica. 2021 Dec 1;106(12):3198-3201.	Rapporter l'efficacité et la tolérance du daratumumab pour le traitement de cytopénies AI multiréfractaires	Etude rétrospective multicentrique française (Grade B/C/ niveau 3)	N = 8 patients adultes dont 2 atteints d'AHAI à ac. chauds multiréfractaires associées à un Sd d'Evans	Au moins 4 administrations de daratumumab par voie IV à 16 mg/kg par semaine associées à la DXM p.o à 20 mg avant chaque injection	Taux de réponse globale	Après respectivement 4 et 11 injections de daratumumab, 1 RC suivie d'une rechute à M9 et 1 échec Après une durée médiane de suivi de 24 semaines, 2 patients sur 8 ont présenté une infection sévère Baisse globale du taux médian de gammaglobulines de 7,1 g/l à 4,2g/l
Fadlallah J et al. Br J Haematol. 2019 Oct;187(1):124-128.	Décrire l'efficacité et la tolérance de l'association bortezomib + DXM dans l'AHAI à Ac. chauds multiréfractaire de l'adulte	Etude rétrospective multicentrique française (Grade B/C/ niveau 3)	N = 8 patients adultes dont 2 atteints d'AHAI à ac. chauds multiréfractaires	Cycles de bortezomib 1,3 mg/m2 par voie SC J1, J4, J8, J11 et J21 + DXM 20mg/semaine p.o	Taux de réponse globale	Après 6 cycles d'induction, 6/8 patients ont obtenu une réponse (dont 3 RC). Après un suivi médian de 14 mois, la réponse a été maintenue chez tous les patients (dont 4 sous tt de maintenance) 5 événements indésirables de grade 2-3 dont 2 neuropathies périphériques Rapport bénéfice/risque favorable pour le tt d'AHAI sévères et réfractaires
Sorin B et al. Ann Hematol. 2023; 102:2059-2068.	Evaluer l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de m-Tor dans les cytopénies AI de l'adulte	Etude rétrospective monocentrique française (Grade B/C/ niveau 3)	N = 30 patients dont 11 avec AHAI à Ac. chauds	Traitement par sirolimus (83%) ou everolimus (17%) + tt concomitant dans 77% des cas	Taux de réponse globale (RC + RP)	Réponse initiale obtenue dans 8/11 cas d'AHAI (4 RC et 4 RP) Délai moyen de réponse = 50 jours Taux de réponse globale à M3 de 40% Efficacité + grande si syndrome d'Evans Tolérance : EI digestifs grade 1-2 1 pneumonie
Maskal S et al. Surg Endosc. 2022 Aug;36(8):5863-5872	Evaluer l'efficacité de la splénectomie dans les AHAI	Etude rétrospective monocentrique américaine	N = 37 patients avec AHAI dont 16 formes Ilaires (43%) Age médian 75 ans	Splénectomie (31/37 par laparotomie)	Taux de rémission à long terme	Réponse initiale (J30) observée chez 25/36 patients (69%) dont 61% de RC. A + de 1 an de la splénectomie, 30 /37 (81%) patients en rémission dont 43% en RC et 38% en RP (7 sous tt concomitant) N = 11 décès ! (29%) dont 4 de sepsis N = 10 complications thrombo-emboliques dont 4 en post-op. Pas de données sur la prophylaxie

Moyo. Blood 2002; 100:704-6.	Evaluer l'efficacité et la tolérance du cyclophosphamide à haute dose dans les AHAI réfractaires	Etude rétrospective monocentrique (Grade B/C/ niveau 3)	N = 9 patients atteints d'AHAI (dont 7 à Ac chauds et 3 formes secondaires)	Cyclophosphamide à la dose de 50 mg/kg IV de J1 à J4 sous couvert d'uromitexan et de G-CSF	Taux de réponse et tolérance	Efficacité : 6 RC et 3 RP Indépendance transfusionnelle obtenue chez tous les patients Pas de rechute après une médiane de suivi de 15 mois (3 patients toujours sous corticoides) Tolérance : durée médiane d'hospitalisation de 21j, pas de décès, nausées/vomissements et neutropénies fébriles
Meyer O Br J Haematol. 1997; 98:860-2	Rapporter l'efficacité de la dexaméthasone (DXM) dans les AHAI à Ac. chauds	Etude rétrospective monocentrique (Grade B/C/ niveau 3)	N = 7 patients atteints d'AHAI à Ac chauds (3 formes secondaires)	DXM 40 mg/j (p.o ou i.v) de J1 à J4 tous les 28jours jusqu'à 6 cycles pour 3 patients	Taux de réponse et tolérance	Réponse initiale chez 7/7 patients suivie d'une rechute dans 3 cas Pas d'infections graves Etude limitée mais qui suggère que la DXM pourrait être efficace chez des patients non répondeurs à la prednisne