

TRAITEMENT DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES

STH – octobre 2002

S. MSEDDE – R. JEDDI

- **AHAI maladie hétérogène**
- **Traitement est différent :**
 - **Age**
 - **Sévérité de l'anémie**
 - **Aigue, chronique**
 - **Primitive , secondaire**
 - **La classe de l'auto-Ac et son activité thermique :**
 - **Traitement des AHAI à Auto-Ac chauds**
 - **Traitement des AHAI à Auto-Ac froids**

TRAITMENT DES AHAI A AUTO-ANTICORPS CHAUDS

Sondes Mseddi

Service Hématologie

CHU Hédi Chaker -sfax-

Introduction I

- **Auto-Ac chauds , actifs à 37° :**
 - **IgG +++**
 - **IgA rare**
 - **IgM très rare**

Introduction II

Mécanismes de l'hémolyse

- Erythrophagocytose par les macrophages :
 - GR sensibilisés par IgG (rate +++)
 - GR sensibilisés par C₃ (foie)
 - Microsphérocytes
- ADCC par les cellules NK
- Cytotoxicité directe des monocytes indépendante de la phagocytose.

Introduction III

Traitement des AHAI

- **Reduire l'hémolyse par action sur les effecteurs : Macrophages +++**
- **Diminution de la production des auto-Ac, les éliminer ou détourner leurs cibles antigéniques.**

Traitement des AHAI : particularités

- plusieurs armes thérapeutiques
- Pas d'études randomisées
- Pas de grandes séries homogènes donnant des résultats thérapeutiques.
- Bases empiriques

Corticoïdes

- **Efficacité dans les AHAI décrite en 1951 (NEJM 1951)**
- **Base du traitement**

Corticoïdes : Mode d'action

- Très rapide : Inhibition ADCC (NK)
- Rapide : \searrow épuration splénique des GR sensibilisés par les IgG, \searrow séquestration hépatique des GR sensibilisés par le C₃
- Tardive : \searrow synthèse des auto-Ac
Elution de l'Ac de l'Ag

Corticoïdes : schéma thérapeutique

- Voie orale : Prédnisone
 - 1 mg /kg/J- 3 prises, adulte
 - 2 mg/kg/J- 3 prises, enfant
- Bolus :
 - Méthylprédnisolone 500mg/m²/J/5jrs
 - Dexaméthasone 40 mg/J/4jrs

Corticoïdes : schéma thérapeutique

- **foldine**
- **traitement adjuvant :**
 - **Kcl**
 - **Calcium**
 - **Pansement gastrique**
 - **Biphosphonates (AMM) ?**
 - **Bactrim ?**
- **Surveillance :**
 - **Hb – Rétic – LDH – Bil libre - Hapto- TCD**

Corticoïdes : schéma thérapeutique

Première Evaluation à 15 jours :

- Absence de réponse : ↗ dose 2-3 mg/kg/J
- Réponse favorable : Continuer pleine dose jusqu'à réponse complète :
 - * Hb normale
 - * Rétic, LDH, Hapto normaux.
 - * TCD + ou -

Corticoïdes : schéma thérapeutique

- Pas de réponse 3 semaines : échec (corticorésistance)
- Corticosensibilité → Réponse complète



Dégression lente
5 mg/kg/semaine



30 mg/kg/J
Si réponse favorable persistante



Dégression plus lente
5 mg/2 semaines



Arrêt 5-6 mois

Corticoïdes : Résultats

- Guérison : 20-30 %
- Corticodépendance : 40-50 %
- Corticorésistance : 10-20 %

Corticoïdes \Rightarrow traitement 2 ème ligne

- Corticodépendance dose > 20 mg/J
(effets indésirables +++)
- Corticorésistance
- Rechutes répétées et rapprochées

\Rightarrow traitement de 2 ème ligne

Danatrol

- **Action synergique et d'épargne cortisonique**
- **Peut être proposé en 2^{ème} ligne**

Danatrol : Généralités

- **Androgène synthétique à action androgénique faible comparée à son activité anabolisante.**
- **Indications :**
 - **Endométriose**
 - **Œdème angio-neurotique**
- **Efficacité dans les maladies auto-immune : PTAI.**
- **Mode d'action :**
 - **↘ IgG par modulation du rapport CD4/CD8.**
 - **↘ récepteurs du Fc des Ig au niveau des macrophages**
 - **Inhibition de l'activation du complément.**

Danatrol = AHAI

- utilisé pour la 1 ère fois AHAI en 1985 (Ahn. An Intern Med 1985)
- Dose = 600 mg – 800 mg/j puis 200 à 400 mg/J + KK à dégresser jusqu'à arrêt
- Délai d'action : 2 à 6 mois
- Durée du traitement = 1 an
- Effets indésirables minimales

Danatrol : AHAI

- **Efficacité : 13/15 cas (Ahn 1985)
15/17 cas (Rochant 1993)**
- **Efficacité supérieure :**
 - **Non splénectomisés**
 - **Corticodépendants (traitement d'épargne cortisonique).**
 - **Evans, maladie auto-immune.**

Splénectomie

- Efficacité décrite depuis le début du siècle (Micheli 1911).
 - Traitement de 2^{ème} ligne si pas de CI à la splénectomie:
 - Cortico-résistants
 - Cortico-dépendants (dose > 20 mg/J)
 - Rechutes répétées et rapprochées
- ± échec Danatrol

Splénectomie : mode d'action

- ↘ **masse cellulaire productrice d'auto-Ac (LyB)**
- **Suppression d'une masse importante de macrophages.**

Splénectomie : Résultats

- **Efficacité : 60-65 % des cas**
- **Facteurs prédictifs d'une bonne réponse :**
 - Auto-Ac type IgG de faible qté
 - SMG volumineuse
 - AHAI idiopathique
 - Séquestration splénique prédominante des GR à l'étude isotopique ?
- **Rechute après un délai jusqu' à 8 ans**

Splénectomie : Résultats

- Echs :

- séquestration hépatique
- taux élevé d'IgG à la surface des GR
- rate accessoire .

Radiothérapie splénique

- Si CI splénectomie
- Efficacité cas sporadiques
- 8 Gy , 0,25gy/séance, dose toxique sur Ly B CD5 + (auto-réactives).
- AHAI + LLC

Immunosuppresseurs

- **Dameshek 1951, caryolysine**
- **2 ème ligne : CI splénectomie**
- **3 ème ligne : si échec KK et splénectomie**

Immunosuppresseurs

- **Action** : \searrow production d'auto-Ac
- **Médicaments** : Azathioprine (Imurel)
Cyclophosphamide (endoxan)
Procarbazine (Natulan)
Chlorambucil (chloraminophène)
6MP (Purinéthol)
6TG (Lanvis)
- **Pas d'étude randomisée comparant les différents produits, les plus utilisés** :
Imurel +++ Endoxan
- **Toxicité** : Myélotoxicité,
SMD et LA secondaires ?

Immunosuppresseurs :schéma thérapeutique

- **Imurel : 1,5 mg/kg/J ou 60 mg/m²/J**
Endoxan : 2mg/kg/J ou 80 mg/m²/J
 - ⇒ Réponse complète (3 mois)
 - ⇒ Dégression 15 mg/m²/mois jusqu'à arrêt au bout de 10 mois
- **Si inefficacité ou rechute, ↗ la dose tolérable, si échec, changer de cytostatique.**
- **Efficacité 40-50 %**

Immunosuppresseurs : Endoxan

- **Endoxan en bolus : 600-750 mg/m²/2 à 4 semaines pendant 6 à 12 mois**
- **Endoxan haute dose (Victor Blood 2002)**
 - 9 cas AHAI réfractaires à 1 à 7 lignes de traitement
 - Endoxan 50 mg/kg/J/4jours ⇒
6 RC sans rechute (4-29 mois)
3 pts RP (Hb > 10 g sans transfusion).

Immunosuppresseurs : ciclosporine A

- Diminue la prolifération des lymphocytes T CD4 +
(Kohan NEJM 1989)
- Efficacité dans des petites séries d' AHAI
réfractaires (1 à 3 cas)
- Dose : 3 mg → 10 mg/kg/J (attaque)
3 mg/kg/J (entretien)
(To : 200-400 ng/ml)
- Délai de réponse → 3 mois
- Durée = 1 année
- Néphrotoxicité
- Indication LLC , Evans

Autres traitements : Ig polyvalentes

- **Efficacité PTAI → AHAI**
- **Utilisées pour la 1 ère fois dans les AHAI par Brussel en 1983**
- **Blocage des récepteurs macrophagiques du Fc des Ig par inhibition compétitive.**

Ig polyvalentes : résultats

- **Méta-analyse (Flores. Am J Hematol. 1993)**
 - 74 cas
 - Dose 0,4 – 1g/kg/J/pendant 5 jours
 - Efficacité 40 %
 - + Efficace : Hb < 6 g/dl, HMG (+)
- **Revue générale de la littérature (81→ 97)**
(Otten. Eur J Hematol. 1998) :Recommandations
 - dose 0,8 g/kg/J 3jour
 - Traitement de 2 ème ou 3 ème ligne

Autres traitements

- Plasmaphérèse :

- Retirer 40 à 60 % du pool plasmatique des IgG.
- Succès enfant et adulte
- Passage d'un cap aigue

- Immuno-absorption extra-corporelle des IgG par la protéine A staphylococcique comme immunoabsorbant.

Autres traitements : vinca-alcaloïdes

- **Voie intraveineuse : inhibition de l'activité macrophagique**
 - **Velbé 5 mg perf 3 H / semaine**
- **Plaquettes recouvertes d'Ac antiplaq associés Vinca-alcaloïdes :**
 - **Pq seront phagocytés par les M ϕ \Rightarrow destruction**
 - **Efficacité surtout chez les pts splénectomisés (JAMA 1983).**

Autres traitements

- **SAL : schéma AM**
- **SAL + ciclosporine**
- **Autogreffe de CSH : maladie auto-immunes : AHAI**

Chimiothérapie haute dose immunosuppressive

- **Allogreffe de CSH :**
 - **Immunosuppresseur**
 - **Graft versus lymphocytes auto-réactives**

Autres traitements

- **Mycophénolate mofetil (BJH 2002)**

10 cas (AHAI et PTI)

2 RC, 7 RP

faisable , peu toxique

- **Anti CD 20 = Rituximab :**

375 mg/m²/sem 2 à 4 semaines

RC : cas AHAI réfractaires .

Enfant et adulte.

AHAI - Transfusion

- Causes de décès des AHAI à Ac chauds :
50 % des cas par anémie sévère.
→ Ne pas hésiter à transfuser
si intolérance clinique
- Difficultés pratiques

Transfusion : efficacité, risques

- **Traitement symptomatique de l'anémie en attendant l'effet des autres thérapeutiques.**
- **Auto-Ac diminue la survie des GR transfusés.**
- **Transfusion sans incidents :**
Série sokol 1989 : 7052 unités transfusées pour 1685 pts AHAI , sans incidents.

Traitement des AHAI Ac chaud type IgA

- Rares
- Même mécanismes d'hémolyse .
- Même traitement
- Ig polyvalentes peu efficace (pauvres en IgA).

Traitement des AHAI à IgM chaudes

- Très rares
 - AHAI sévère de mauvais pronostic
- ⇒ Traitements agressifs
- corticothérapie bolus
 - immunoglobulines polyvalentes
 - Echanges plasmatiques

Traitement des AHAI secondaires

- AHAI + maladie associée sont deux états pathologiques qui évoluent de manière indépendante.

⇒ Traiter les 2 maladies, chacune pour son propre compte.

Traitement des AHAI secondaires

- **Traitement AHAI selon le schéma proposé**
- **Traitement de la maladie associée :**
 - Ablation de la tumeur
 - Traiter l'infection
 - Arrêt du médicament
 - Traitement spécifique de l'hémopathie maligne (LLC, LNH, MDH).
 - Traitement corticoïde ou immunosuppresseur agissant sur un processus de base identique pour la maladie de système.

Schéma thérapeutique des AHAI à Ac chauds

