

MYCOLD: *Mycoplasma pneumoniae* with COLd agglutinin Disease autoimmune hemolytic anemia

I - Titre de l'étude

MYCOLD: *Mycoplasma pneumoniae* with COLd agglutinin Disease autoimmune hemolytic anemia

II - Principaux personnels impliqués

Dr. Kevin CHEVALIER (investigateur principal, Docteur Junior en médecine Interne). Service de Médecine Interne, Centre national de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris Est Créteil, Créteil, France. Mail : kevin.chevalier@aphp.fr

Dr. Etienne CRICKX (co-investigateur principal). Service de Médecine Interne, Centre national de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris Est Créteil, Créteil, France. Mail : etienne.crickx@aphp.fr

Matthieu HOLUB (investigateur référent pour le registre MYCADO). Service de Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France. Mail : marc.michel2@aphp.fr

Pr. Marc MICHEL (coordinateur scientifique). Service de Médecine Interne, Centre national de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris Est Créteil, Créteil, France. Mail : marc.michel2@aphp.fr

III - Contexte

En France – et dans le monde – on constate en 2023 une augmentation du nombre d'infections à *Mycoplasma pneumoniae*. En effet, Santé Publique France rapporte, à l'hôpital, une augmentation importante de détections par PCR de *Mycoplasma pneumoniae* (réseau de laboratoires hospitaliers RENAL (1)) depuis fin juillet puis de façon plus marquée courant octobre 2023. Le taux de positivité de ces PCR a par ailleurs doublé entre le début et la fin du mois d'octobre 2023, évoluant de 1,7% (Semaine 40) à 4,0% (Semaine 44). Cette hausse s'est poursuivie jusqu'à atteindre, fin novembre, un taux de positivité près de 4 fois supérieur à celui observé à la même période en 2019 (soit 7,4% à la semaine 47 de 2023 vs. 1,7% à la semaine

47 en 2019). En ville, la même tendance s'observe avec une augmentation de la positivité en IgM des tests sérologiques dédiés à *Mycoplasma pneumoniae* réalisés dans les laboratoires de biologie médicale de ville (réseaux 3Labos (2)), tous âges confondus et ceci depuis le courant de l'été 2023. On remarque là aussi une nette augmentation des cas à partir de début octobre, jusqu'à atteindre fin novembre (Semaine 47) un niveau très supérieur à celui de 2019 à la même période.

Cette évolution épidémiologique est d'autant plus importante que *M. pneumoniae* est responsable non seulement d'infections des voies respiratoires, notamment de pneumopathies infectieuses, mais également de manifestations extra-pulmonaires, potentiellement graves. La pathogénie de ces manifestations extra-pulmonaires peut être diverse et n'est probablement pas directement causée par l'organisme lui-même, mais plutôt par la réponse immunitaire de l'hôte (3). Parmi ces manifestations extra-pulmonaires potentiellement sévères on peut citer les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI). Elles s'expliquent par le fait que le mycoplasme a une avidité pour les résidus d'acides sialiques à la surface des globules rouges entraînant la formation d'auto-antigènes à leur surface induisant la production d'auto-anticorps (3). Ces derniers sont volontiers des IgM anti-I (plus rarement anti-H) et ont une activité agglutinine froide. Leur diagnostic repose sur un test direct à l'antiglobuline fortement positif de type C3d associée à la présence d'agglutinines froides à fort taux (titre > 1/64). Si la détection d'agglutinines froides associée à une hémolyse « à bas bruit » est relativement fréquente au cours de l'infection par *M. pneumoniae*, les formes symptomatiques et/ou sévères d'AHAï dans ce contexte sont nettement plus rare (*Mycoplasma pneumoniae* est responsable de 8 à 10% des AHAï à anticorps froids de l'adulte (4)). Sur la base des rares données de la littérature, cette AHAï apparaît 2 à 3 semaines après le début des premiers symptômes d'infections par le mycoplasme (fièvre, toux, dyspnée) avec une hémolyse brutale intravasculaire puis une rémission, a priori « spontanée » en 3-4 semaines.

Néanmoins, si l'association est bien connue, elle est en effet mal décrite dans la littérature en l'absence de séries de patients avec seulement des cas cliniques isolés rapportés. Se posent ainsi plusieurs questions telles que le traitement de l'AHAï associée à *M. pneumoniae* qui n'est pas codifié et est actuellement symptomatique (support transfusionnel), sans démonstration prouvée de l'intérêt des échanges plasmatiques et/ou des IgIV ; la place d'une cure courte de corticoïdes dans les formes sévères pour raccourcir la durée d'évolution de l'AHAï (5-7) ou encore le profil et caractéristiques des patients développant une AHAï en cas d'infection à *M. pneumoniae*. L'épidémie actuelle de *Mycoplasma pneumoniae* nous offre l'opportunité de collecter et décrire un nombre significatif de cas d'AHAï secondaire à cette infection au-delà de mieux comprendre, suivre et traiter cette complication.

Cette étude a donc plusieurs objectifs : i) décrire les caractéristiques des patients atteints d'AHAï à anticorps froids dans le cadre d'une infection à *Mycoplasma pneumoniae*, ii) définir des facteurs de risques de développer une AHAï à anticorps froids lors d'une infection par le *Mycoplasma pneumoniae*, iii) évaluer l'intérêt et l'efficacité de traitements autres que purement symptomatiques (transfusion) dans cette indication

IV – Objectifs

A. Objectif principal

- Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et le pronostic des patients atteints d’AHAI à anticorps froids dans le cadre d’une infection par *Mycoplasma pneumoniae*

B. Objectifs secondaires

- Identifier des facteurs de risque associés une AHAI à anticorps froids dans le cadre d’une infection par *Mycoplasma pneumoniae*
- Déterminer l’intérêt et l’efficacité des traitements dans cette indication

V - Matériel et méthode

A. Schéma de l’étude

Étude cas-témoins, ambispective (rétrospective et prospective), observationnelle, en soins courant, multicentrique. Les patients seront recrutés via :

- Appel à cas grâce au réseau CeReCAI (Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes), au réseau MARIH (Maladies rares en immuno-hématologies) et à la SNFMI (Société Française de Médecine Interne)
- Cas déjà inclus dans l’étude MYCADO (étude observationnelle multicentrique des infections à *M. pneumoniae*)

Les cas seront comparés à trois témoins issus de la cohorte MYCADO, appariés sur l’âge et le sexe afin d’identifier d’éventuels facteurs de risque associés à la survenue d’une AHAI à anticorps froids dans le cadre de l’infection à *Mycoplasma pneumoniae*.

B. Définitions

La présence d’une AHAI à anticorps froids sera définie par la présence d’un test à l’antiglobuline (TDA ou test de Coombs direct), positif en C3d et la présence d’agglutinines froides.

L’infection à *Mycoplasma pneumoniae* sera déterminée par une PCR positive, une culture positive, des IgM spécifiques détectables ou la positivité d’une sérologie

C. Patients

Critères d'inclusion :

- Age \geq 15 ans et 3 mois
- Diagnostic avéré d'infection à *Mycoplasma pneumoniae* (PCR positive, culture positive, IgM spécifiques détectables ou positivation d'une sérologie) vu en milieu hospitalier
- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) avec taux d'hémoglobine \leq 10 g/dl
- Avec test direct à l'antiglobuline (TDA) positif de type C3d

Critères d'exclusion :

- Anémie hémolytique non auto-immune
 - Diagnostic présumé d'AHAI mais avec test de Coombs négatif
 - Patient s'étant opposé à l'utilisation de ses données de soins dans le cadre de cette recherche
 - Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de s'opposer : opposition de son proche ou de sa personne de confiance
 - Dans le cas où le patient est mineur : opposition d'un des 2 titulaires de l'autorité parentale
- Les patients avec une thrombopénie immunologique associée (syndrome d'Evans) sont éligibles dès lors que les autres critères sont respectés.*
- Les patients déjà inclus dans l'étude MYCADO ne sont pas exclus.*

D. Critères de jugements

Critère de jugement principal

- Description épidémiologique

Critères de jugements secondaires

- Survie
- Caractéristique de l'AHAI à anticorps froids
- Délai d'apparition de l'AHAI après début des symptômes d'infection à *M. pneumoniae*
- Délai et modalités de résolution de l'AHAI après diagnostic
- Caractéristiques de l'infection à *M. pneumoniae* chez les patients avec AHA (atteintes pulmonaires, type, atteintes extrapulmonaires)
- Critères de gravité de l'AHAI : transfusions et nombre, passage en réanimation
- Critère de gravité de l'infection à *M. pneumoniae* chez les patients avec AHA (passage en réanimation, ventilation invasive, non invasive et type).
- Type de traitement et efficacité

- Facteurs de risque de développer une AHAI en cas d'infection à *M. pneumoniae*

E. Données recueillies (Cf CRF en annexe)

F. Méthode de recueil des données

- Données recueillies via dossier des patients dans un CRF anonymisé (spécialement conçu pour l'étude) et à partir des données de MYCADO pour les patients déjà inclus.

G. Statistiques

- Comparaisons des données entre groupes de patients
- Les caractéristiques cliniques / biologiques seront comparées via les tests statistiques usuels (en fonction des effectifs inclus : Fisher/Chi2 pour variables qualitatives, et Student/Mann Whitney pour variables quantitatives)
- Courbes de survie de type Kaplan Meier

VI – Références

1. Institut Pasteur. Réseau de laboratoires hospitaliers (RENAL).
2. Durand J, Noël H, Septfons A, Fournet N, Georges S, Félix M, et al. La surveillance des maladies infectieuses à partir des données de laboratoire : projet 3labos. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2017 Jun;47(4):S67.
3. De Groot RCA, Meyer Sauter PM, Unger WWJ, Van Rossum AMC. Things that could be *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal of Infection*. 2017 Jun;74:S95–100.
4. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews*. 2012 May;26(3):107–15.
5. Dacie J. The auto-immune haemolytic anaemias: introduction. In: *The haemolytic anaemias*. 1992. p. 1–5.
6. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1295–303.
7. Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol*. 2023 Apr 24;14:1180509.