

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1506

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Julien Maquet

le 5 mars 2021

**Épidémiologie de l'anémie hémolytique auto-immune :
étude nationale populationnelle française**

Directeur de thèse : Dr Guillaume Moulis

JURY

Monsieur le Professeur Laurent Sailler

Madame le Professeur Odile Beyne-Rauzy

Monsieur le Professeur Grégory Pugnet

Monsieur le Docteur Guillaume Moulis

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Monsieur le Docteur Pierre Cougoul

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUDA Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
		Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		M. ESCOURROU Emile	

Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent Sailer

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Je souhaite que ce travail réponde à vos attentes
et je vous remercie pour les nombreux conseils
apportés lors de son élaboration. Merci pour
votre confiance.

A Madame le Professeur Odile Beyne-Rauzy

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Votre service est un espace de bienveillance et c'est un honneur d'y avoir travaillé. Le centre de référence cytopénies auto-immunes que vous coordonnez est une fierté pour la médecine interne toulousaine.

A Monsieur le Professeur Gregory Pugnet

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Je te suis reconnaissant pour ton engagement pour la médecine interne et son rayonnement au sein des autres spécialités médicales toulousaines. Ton hospitalité et ton esprit de synthèse sont des exemples pour moi.

A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Votre point de vue aiguisé est un point de repère pour les travaux de recherche que j'ai mené au sein de votre équipe. Merci pour votre goût des discussions matinales.

A Monsieur le Docteur Pierre Cougoul

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse. L'exercice de la médecine à tes côtés est une joie. Tes paroles ont été un soutien tout au long de mon internat, et résonnent encore fréquemment. Merci pour ta bienveillance.

A Monsieur le Docteur Guillaume Moulis

Quel chemin parcouru à tes côtés ! Merci d'avoir accepté de me confier ce travail. Tu as guidé un à un mes premiers pas dans le monde de la recherche. Ton amour de la clinique est une source d'inspiration constante. Merci pour la bienveillance de ton exigence. J'espère être digne de ta confiance.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, et particulièrement Margaux Lafaurie, qui m'a tant épaulé.

Aux médecins qui ont éclairé mes années d'études marseillaises : Fanny Bernard, Jean Arthur Micoulaud et Mathieu Eté : l'interniste métabolicien ; le premier médecin que j'ai vu considérer ses patients comme ses frères. A tous les externes qui se sont pris au jeu du compagnonnage avec moi, et à ceux qui m'ont fait l'honneur de venir écouter mes topo du matin. A toutes les infirmières, infirmiers, aides-soignantes et aides-soignants qui longtemps ont attendu mes prescriptions, qui ont tant fait pour la communication interprofessionnelle et qui ont entretenu avec moi cette ambiance d'apprentissage réciproque. Je remercie aussi les secrétaires, diététiciennes, assistantes sociales, kinésithérapeutes et ASH avec qui j'ai travaillé toutes ces années. A tous les médecins qui m'ont encadré pendant l'internat, pour votre patience, votre écoute et votre dévouement. A tous mes co-internes, avec une mention spéciale pour Eva. Aux patients, à ceux qui ont pardonné mes erreurs, et à leurs familles.

A mes amis des quatre coins de France et d'ailleurs, Adrien et Victor pour votre indéfectible présence, ceux de Provence et d'Occitanie, des colocs, des voyages en stop et des habitats légers.

A ma famille et ma belle-famille, à Antoine, mon frère, et Mathieu, mon frère, mes parents, Grand na, tous les autres, et ceux qui restent dans mon cœur.

A Clémentine.

Sommaire

1. Introduction.....	15
1.1. L'anémie hémolytique auto-immune.....	15
1.1.1. Définitions.....	15
1.1.2. Physiopathologie.....	16
1.1.3. Incidence.....	17
1.1.4. Diagnostic.....	18
1.1.5. Principes de prise en charge.....	21
1.1.6. Mortalité.....	24
1.1.7. Risque thrombotique.....	24
1.1.8. Risque infectieux.....	24
1.2. Justification de l'étude.....	26
1.3. Objectifs.....	27
2. Méthodes.....	28
2.1. Source des données.....	28
2.2. Population.....	28
2.3. Causes d'AHAI secondaire, syndrome d'Evans.....	29
2.4. Décès, infections et thromboses.....	29
2.5. Analyses statistiques.....	29
2.6. Éthique et réglementation.....	30
3. Résultats.....	31
3.1. Population.....	31
3.2. Incidence.....	33
3.3. Causes d'AHAI secondaire.....	35
3.4. Décès, hospitalisations pour infection et thrombose.....	37
3.5. Mortalité.....	37
3.6. Hospitalisations pour thrombose.....	40
3.7. Hospitalisations pour infection.....	42
4. Discussion.....	44
5. Conclusion.....	48
6. Valorisation.....	49
7. Références.....	50
8. Annexes.....	56

1. Introduction

1.1. *L'anémie hémolytique auto-immune*

1.1.1. Définitions

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une maladie auto-immune rare. Elle est caractérisée par une diminution de la durée de vie des globules rouges induite par des auto-anticorps (1). Les critères diagnostiques associent l'identification d'une anémie hémolytique, la positivité d'un test direct à l'antiglobuline (TDA) et l'exclusion des diagnostics différentiels (2,3).

On distingue deux sous-types d'AHAï en fonction de l'optimum thermique de fixation des anticorps aux globules rouges en laboratoire (1–3) :

- l'AHAï à anticorps froids est principalement représentée chez l'adulte par la maladie des agglutinines froides (MAF). Plus rarement il peut s'agir d'une AHAï aiguë post-infectieuse, par exemple dans un contexte d'infection à *Ebstein-Barr Virus* (EBV) ou à *Mycoplasma pneumoniae* ;
- l'AHAï à anticorps chauds représenterait au moins 75% des AHAï (3–5). Elle peut être associée à une prise médicamenteuse ou à une autre maladie dans environ 50% des cas, notamment une hémopathie lymphoïde B, une infection chronique, une autre maladie auto-immune comme le lupus systémique, un déficit immunitaire primitif, ou encore un syndrome myélodysplasique (4,6,7).

Ceci conduit à classer les AHAï à anticorps chauds en deux groupes :

- AHAï primaires lorsqu'elles sont isolées
- AHAï secondaires lorsqu'elles sont associées à une autre maladie.

Par analogie, les MAF associées à un lymphome sont également considérées comme « secondaires », à l'inverse de celles associées à une immunoglobuline M (IgM) monoclonale isolée (1–3).

Le syndrome d'Evans est défini par l'association d'une AHAI et d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) (2) et/ou d'une neutropénie auto-immune (3,8).

1.1.2. Physiopathologie

L'AHAI est liée à la production d'auto-anticorps anti-érythrocytaires par des lymphocytes B différenciés ou non en plasmocytes (9).

Dans l'AHAI à anticorps chauds, cette production d'auto-anticorps intervient dans un contexte de polarisation Th17 des lymphocytes T « helper » et de déficit quantitatif et qualitatif des T régulateurs, comme cela a été montré sur modèle murin et dans le tissu splénique humain (10,11). L'activation lymphocytaire est dépendante de la présentation d'antigènes par les cellules dendritiques spléniques (12). L'environnement cellulaire des lymphocytes B est donc nécessaire pour le déclenchement d'une auto-immunité.

Lorsque les globules rouges recouverts d'auto-anticorps circulent dans le tissu splénique, ils sont reconnus par le FcγR des macrophages, induisant leur phagocytose (hémolyse extravasculaire). La fixation des auto-anticorps active également le complément qui a trois fonctions :

- premièrement, la formation du complexe d'attaque membranaire, qui a pour conséquence une hémolyse intravasculaire, minoritaire (13) ;
- deuxièmement, l'opsonisation des globules rouges par le C3b est responsable en partie de la phagocytose dans le tissu splénique (hémolyse extravasculaire) ;
- troisièmement, le C5a est une chémokine qui induit l'afflux de polynucléaires neutrophiles, lesquels jouent un rôle dans la phagocytose des érythrocytes (14).

L'AHAI à anticorps froids est quant à elle la conséquence directe d'une IgM monoclonale, de type kappa dans plus de 90% des cas. Celle-ci est sécrétée par un contingent

lymphocytaire B clonal formant de petits infiltrats nodulaires de bas grade, distincts du lymphome lymphoplasmocytaire (15,16). Ces auto-anticorps sont dirigés contre l'une des protéines membranaires i ou I du globule rouge. Le refroidissement sanguin au niveau des extrémités favorise la fixation de ces auto-anticorps sur les globules rouges. L'IgM fixe ensuite la fraction C1q du complément, qui déclenche la cascade du complément. La fixation du C3b provoque la phagocytose par le système réticulo-histiocytaire, majoritairement intrahépatique. Elle provoque également la formation du complexe d'attaque membranaire qui peut être à l'origine d'une hémolyse intravasculaire importante.

Les IgM sont constituées de pentamères d'immunoglobulines, ce qui leur permet de fixer plusieurs globules rouges à la fois, lorsque la température sanguine diminue au niveau des extrémités. Cette agglutination des globules rouges est responsable des signes fonctionnels circulatoires via l'obstruction des capillaires.

1.1.3. Incidence

Peu d'études ont mesuré l'incidence de l'AHAI. Celle-ci a été estimée à 4 pour 100 000 personnes-années dans une région d'Angleterre entre 1982 et 1991. Cette étude incluait des patients avec hémolyse auto-immune sans anémie. Il est donc probable que l'incidence calculée ait été surestimée (4). Plus récemment, l'incidence de l'AHAI a été estimée à 1,77 pour 100 000 personnes-années (IC 95% : 1,66 à 1,89) entre 2008 et 2016 au Danemark, à partir de la base de données de santé nationale, le *Danish National Patient Registry* (DNPR)(17). Les auteurs ont également montré que l'incidence avait doublé depuis la période 1980-1993 (0,81 pour 100 000 personnes-années), sans explication évidente (une meilleure précision dans l'implémentation des diagnostics n'est pas à exclure). Dans cette même étude, l'incidence de l'AHAI à anticorps froids était environ dix fois plus faible (0,18 pour 100 000 personnes-années). Une étude rétrospective binationale a récemment montré un gradient d'incidence de

l'AHAI à anticorps froids entre la Norvège et la Lombardie. Elles ont été estimées à 0,19 et 0,05 respectivement pour 100 000 personnes-années pendant la période 2007 – 2018 (18).

1.1.4. Diagnostic

1.1.4.1. Circonstances diagnostiques

L'AHAI peut être découverte à l'occasion de manifestations cliniques ou, plus rarement, fortuitement à l'occasion d'un hémogramme.

Les signes cliniques communs aux différentes formes d'AHAI sont le syndrome anémique (asthénie, pâleur, tachycardie, dyspnée) et le syndrome hémolytique (frissons, douleurs lombaires, couleur porto des urines, ictère, splénomégalie). L'hémoglobinurie est détectée par une positivité de la bandelette urinaire sans hématurie à l'examen cytologique des urines. L'AHAI à anticorps froids se manifeste dans la moitié des cas environ par des signes fonctionnels circulatoires : acrocyanose, syndrome de Raynaud voire nécrose des extrémités. Dans environ 10% des AHAI à anticorps froids, l'hémolyse est compensée : les signes fonctionnels circulatoires ne s'accompagnent pas d'anémie (18).

Les signes biologiques associent une anémie régénérative dans 80% des cas, normocytaire ou macrocytaire, et des signes biochimiques d'hémolyse (7,19). L'AHAI à anticorps froids est classiquement associée à une augmentation aberrante de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), du fait d'artefacts liés à la superposition d'érythrocytes agglutinés. La macrocytose peut être liée à la fois au nombre de réticulocytes dont la taille est supérieure à celle des érythrocytes, mais également à la présence de globules rouges agglutinés en cas d'AHAI à anticorps froids. Le dosage plasmatique des fractions C3 et C4 du complément peut être abaissé (20).

1.1.4.2. Affirmer l'anémie et l'hémolyse

Il n'existe pas de seuil d'hémoglobinémie consensuel pour définir l'AHAI, bien que l'anémie fasse partie des critères diagnostiques (1). Le caractère hémolytique de l'anémie est défini par la baisse de l'haptoglobinémie, l'augmentation du taux sérique de LDH et l'augmentation de la bilirubinémie. La concentration plasmatique de l'haptoglobine chute lors de sa complexation à l'hémoglobine circulante. La bilirubine est le produit du métabolisme intramacrophagique de l'hémoglobine. Chacun de ces trois signes biologiques peut être manquant (7). La réticulocytose est inadaptée dans 20 à 40% des cas (5,21).

1.1.4.3. Test direct à l'antiglobuline (TDA)

Le TDA a pour but de mettre en évidence des auto-anticorps à la surface des globules rouges du patient par la détection d'IgG ou de complément (C3d).

Dans les AHAI à anticorps chauds, le TDA peut mettre en évidence des IgG isolées ou bien associées à du C3d à la surface des globules rouges du patient. Dans les AHAI à anticorps froids, le TDA met en évidence du C3d, qui est la preuve indirecte de la fixation d'IgM. Le TDA doit être associé à une recherche spécifique d'agglutination à 4°C détectable à un titre inférieur à 1/64 pour confirmer le diagnostic d'AHAI à anticorps froids.

On estime à 5% le taux d'AHAI à TDA négatif. Le diagnostic est alors évoqué devant la présentation clinico-biologique, l'exclusion des autres causes d'hémolyse et la réponse aux immunosuppresseurs. Plusieurs techniques de sensibilisation du TDA existent mais la plupart restent l'apanage de centres hyperspécialisés. La principale consiste à réaliser un TDA à IgA, celles-ci n'étant pas détectées par le TDA classique. D'autres faux négatifs peuvent s'expliquer par un taux circulant d'auto-anticorps insuffisant ou bien un faible niveau d'affinité (22,23).

1.1.4.4. Éliminer les diagnostics différentiels

Le TDA peut être positif dans d'autres anémies hémolytiques acquises et notamment les hémolyses post-transfusionnelles et les microangiopathies thrombotiques (24). Le diagnostic différentiel est d'autant plus difficile que les schizocytes peuvent être absents au diagnostic initial d'une microangiopathie thrombotique dans un quart des cas (24) : la recherche de schizocytes doit être répétée plusieurs jours de suite pour en augmenter la sensibilité.

Le TDA peut être positif en l'absence d'AHAI, par exemple en cas de traitement par immunoglobulines intraveineuses ou daratumumab (25,26).

1.1.4.5. Rechercher les causes d'AHAI secondaires

Comme indiqué plus haut, le diagnostic d'AHAI à anticorps chauds impose la recherche d'une maladie associée, notamment d'un lymphome. Elle peut être associée à une autre maladie dans environ 50% des cas, notamment à une hémopathie lymphoïde B, une infection chronique, une autre maladie auto-immune comme le lupus systémique, un déficit immunitaire primitif ou encore un syndrome myélodysplasique (4,6,7). Dans environ 10% des cas, l'AHAI à anticorps chauds est secondaire à une prise médicamenteuse (27). Plus de 130 médicaments ont été impliqués (28,29). Depuis l'avènement de l'immunothérapie ciblée dans le traitement des cancers, une anémie hémolytique auto-immune a été observée chez 0,15 à 0,25% des patients traités (30,31).

Plus récemment, il a été montré qu'une infection à SARS-CoV-2 pouvait induire une AHAI, probablement du fait d'une analogie structurale entre la protéine virale *Spike* et la protéine membranaire érythrocytaire Ankyrin 1 (32,33).

Il est recommandé de réaliser systématiquement le dosage des anticorps antinucléaires, une électrophorèse avec immunofixation, un immunophénotypage lymphocytaire B complet,

les sérologies virales des hépatites B (VHB) et C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi qu'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. La réalisation d'une biopsie ostéomédullaire ou ganglionnaire et de sérologies virales complémentaires est à discuter au cas par cas (2,3).

Lors du diagnostic d'une AHAI à anticorps froids, la démarche diagnostique consiste à caractériser l'hémopathie lymphoïde et à éliminer une infection. L'électrophorèse des protéines sériques, le scanner thoraco-abdomino-pelvien et l'immunophénotypage des lymphocytes B circulants doivent être systématiques. La biopsie ostéomédullaire et/ou ganglionnaire sera envisagée en cas de syndrome tumoral ou d'indication d'un traitement immunosuppresseur. Le bilan infectieux inclut les sérologies *Mycoplasma pneumoniae*, VIH, VHC, EBV, CMV (cytomégalovirus) et Parvovirus B19 (3,34,35).

1.1.5. Principes de prise en charge

1.1.5.1. Indications et objectifs de traitement

Le protocole national de diagnostic et de soins et le consensus international fixent des objectifs de traitement. La réponse est partielle si l'hémoglobinémie est supérieure à 10 g/dL et complète au-dessus de 11 g/dL chez la femme et 12 g/dL chez l'homme. Une hémolyse compensée doit être tolérée sans traitement immunosuppresseur pour ne pas aggraver l'immunosuppression. L'efficacité des thérapeutiques sur les signes fonctionnels circulatoires isolés dans la MAF reste controversée, bien que l'ibrutinib ait montré très récemment leur disparition chez la totalité des 7 patients atteints dans une petite série rétrospective encore non publiée (36).

1.1.5.2. Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques de l'anémie associent la supplémentation en acide folique, les transfusions sanguines et l'oxygénothérapie en cas de mauvaise tolérance de l'anémie et le traitement par érythropoïétine. Ce dernier est notamment utilisé en cas de régénération insuffisante (19). Dans l'AHAI à anticorps froids, l'éviction du froid est également un point central de la prise en charge, au quotidien ou en situation de soin comme en cas de perfusion de soluté, de transfusion ou éventuellement de circulation extracorporelle (37). Lorsqu'elle est secondaire à une infection, l'AHAI à anticorps froids ne requiert habituellement aucun traitement immunosuppresseur (34).

1.1.5.3. Traitement de première ligne

La corticothérapie est le traitement de première ligne des AHAIs à anticorps chauds. Elle induit une réponse dans 80 à 90% des cas en deux à quatre semaines (2,5,23). Ces dernières années, la durée recommandée de corticothérapie a nettement diminué, d'une part en raison de l'accumulation de données montrant un taux de réponse prolongée satisfaisant après une décroissance courte, d'autre part en raison de l'importance des effets indésirables d'une décroissance longue. Il est désormais recommandé de sevrer la corticothérapie en 3 à 6 mois, en monitorant soigneusement les paramètres biologiques d'hémolyse (3,23).

La corticothérapie n'est pas indiquée dans l'AHAI à anticorps froids, du fait d'une efficacité inférieure à 20%, expliquée par les différences physiopathologiques (3,38).

Traitements de seconde ligne

Le rituximab s'est clairement imposé ces dernières années comme le traitement de seconde ligne dans l'AHAI à anticorps chauds, certains auteurs le recommandant même en première ligne (39–41). La splénectomie autrefois réalisée en seconde ligne montre une efficacité moindre que le rituximab. Elle est de plus en plus retardée en raison des complications thrombotiques et infectieuses qu'elle provoque (23,42). Les autres traitements de seconde ligne sont le mycophénolate mofetil, l'azathioprine et la ciclosporine. En dernier recours, le bortezomib, inhibiteur du protéasome ciblant le plasmocyte, a été utilisé avec succès dans quelques cas d'AHAI réfractaires (43).

Dans la MAF, l'indication thérapeutique doit être pesée avec précaution. En cas d'hémoglobinémie supérieure à 10 g/dL, il est proposé d'utiliser uniquement les traitements symptomatiques. Dans le cas contraire, et notamment en cas de besoin transfusionnel ou d'altération de la qualité de vie, les traitements visant à diminuer la production des auto-anticorps sont privilégiés. Le rituximab permet d'obtenir une réponse dans 50 % des cas environ (35). L'association rituximab et bendamustine a montré un taux de réponse de 71 %, versus 76 % avec l'association rituximab et fludarabine, mais avec moins d'infections observées au cours du suivi (11 % versus 59 % respectivement) (35,44). La splénectomie n'est pas recommandée dans la MAF du fait d'une destruction des hématies intravasculaire ou intra-hépatique (34,35). Le blocage de la cascade du complément par le sutimlimab, anticorps anti C1s, est une stratégie prometteuse dans la MAF (34,45).

1.1.6. Mortalité

La mortalité semble élevée dans l’AHAI. Elle a été estimée dans une étude rétrospective à 4 % chez les enfants (46) et entre 8 % et 23 % chez les adultes (avec un suivi médian de 2,8 à 3,8 années) (5–7). La médiane de survie était de 6,4 années dans l’étude nationale danoise citée plus haut et récemment publiée (17).

1.1.7. Risque thrombotique

L’association entre AHAI et thrombose veineuse est connue (5,7,47). Une méta-analyse a évalué le risque relatif de thrombose veineuse dans l’AHAI à 2,63 (IC à 95% : 1,37 à 5,05), et jusqu’à 8,25 (IC à 95% : 4,75 à 14,33) la première année, en comparaison à des témoins issus de la population générale ou hospitalisés (47). Ce risque est augmenté en cas de splénectomie (42).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques à l’origine de cet excès de risque sont suspectés. Les transfusions augmentent la viscosité sanguine. Le traitement par corticoïdes et la splénectomie sont des facteurs de risques thrombotiques connus. Il existe également des arguments pour un lien direct entre hémolyse et thrombose. L’hémoglobine libre circulante pourrait diminuer la concentration sérique de NO, un inhibiteur de l’agrégation plaquettaire (48,49). L’hémolyse entraîne également la formation de microparticules chargées en phosphatidylsérine qui pourraient servir de surface pour les complexes membranaires essentiels à la génération de thrombine et altérer l’endothélium (50).

1.1.8. Risque infectieux

Les infections semblent fréquentes dans l’AHAI. Sur les 308 patients avec une AHAI primaire inclus dans l’étude GIMEMA, 26 infections de grade 3 ou plus ont été observées, dont 4 pneumocystoses, 1 zona, et 5 décès dans un contexte de choc septique avec détresse

respiratoire (5). Les infections étaient associées à un risque de décès avec un *Hazard ratio* (HR) de 11,47 (95% CI : 3,43 à 38,4) dans l'étude rétrospective italienne (5). La corticothérapie, le rituximab, les immunosuppresseurs et la splénectomie sont des facteurs de risque d'infection (42,51).

1.2. Justification de l'étude

L'épidémiologie de l'AHAI est insuffisamment connue. L'incidence de l'AHAI n'a été évaluée récemment que dans un seul pays, le Danemark, alors qu'il est probable qu'elle varie en fonction de la latitude. De plus, elle n'a pas été étudiée précisément en fonction de l'âge ou du sexe, et l'existence de variations saisonnières d'incidence est inconnue.

Les données concernant la prévalence des maladies associées à l'AHAI reposent sur quelques séries rétrospectives de moins de cent patients et sur quelques observations isolées. Il est nécessaire d'étudier ces prévalences à grande échelle, notamment pour connaître la fréquence d'association de l'AHAI à certaines maladies rares.

L'anémie hémolytique auto-immune est considérée comme une maladie bénigne de faible mortalité, dont le pronostic serait lié aux maladies associées. Pourtant les données de mortalité dans cette maladie sont peu nombreuses, et le plus souvent rapportées indépendamment du temps de suivi ou de l'âge. L'étude de la mortalité au cours du temps en comparaison à la population générale et en fonction des maladies associées est donc nécessaire.

Bien que l'association entre thrombose veineuse et AHA ait été démontrée, l'incidence des thromboses artérielles n'a pas été étudiée dans l'AHAI. Ici encore, des études par sous-groupe d'âge sont nécessaires pour prendre la mesure de ce phénomène.

Le risque infectieux n'a jamais été étudié à une large échelle dans l'AHAI, alors qu'il est le principal facteur limitant des thérapeutiques utilisées.

1.3. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient :

- mesurer l'incidence de l'AHAI en France, rapportée à l'ensemble de la population française puis par sous-groupe d'âge, de sexe et par mois calendaire,
- mesurer la prévalence des causes d'AHAI secondaire au moment du diagnostic,
- mesurer la survie des patients atteints d'AHAI au cours du temps, l'incidence cumulée des thromboses et des infections, et les comparer à celles de témoins issus de la population générale française.

2. Méthodes

2.1. *Source des données*

La source de données était la base de données de l'assurance maladie française, appelée Système National des Données de Santé (SNDS). Cette base de données relie des données individualisées et anonymes couvrant l'ensemble de la population française (>66 millions d'habitants) : données sociodémographiques (âge, sexe, date de décès, régime d'assurance), données extra-hospitalières (médicaments délivrés dans les pharmacies communautaires, maladies de longue durée permettant le remboursement intégral de toutes les dépenses de santé et enregistrées par les médecins généralistes) et données hospitalières (date et durée des séjours à l'hôpital, diagnostics principaux, reliés et associés, codés à la sortie de l'hôpital dans le programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI] à l'aide de la classification internationale des maladies, version 10 – CIM-10) (52–54). Nous avons utilisé une extraction de données SNDS correspondant à la période 2010 – 2018.

2.2. *Population*

Nous avons bâti la cohorte AHEAD (*Autoimmune HEmolytic Anemia : a population-based study*). Cette cohorte inclut tous les patients présentant une AHAI nouvellement diagnostiquée en France entre 2012 et 2017. Les patients atteints d'AHAI ont été identifiés à l'aide du code D59.1 de la CIM-10 enregistré en diagnostic de sortie d'hôpital ou en affection longue durée. Nous avons montré dans un précédent travail que ce code avait une valeur prédictive positive (VPP) de 90,0% dans le PMSI du CHU de Toulouse (55). La date du diagnostic d'AHAI (date d'index) a été définie par la première occurrence du code D59.1 après une période d'observation préalable d'au moins deux ans dans le SNDS. Chaque patient a été apparié à cinq témoins de même âge et de même sexe, choisis au hasard dans la population française via le répertoire du SNDS qu'ils aient été ou non consommateurs de soins durant la

période d'étude. Le suivi des témoins débutait au moment du diagnostic du patient qui leur était apparié.

2.3. Causes d'AHAI secondaire, syndrome d'Evans

Les causes d'AHAI secondaire ainsi que le syndrome d'Evans ont été recherchées au cours de l'année précédant le diagnostic de l'AHAI en utilisant des codes spécifiques de diagnostic de maladie chronique et de sortie d'hôpital (Annexe 1).

2.4. Décès, infections et thromboses

Pour chaque participant de l'étude, le décès, la première hospitalisation pour thrombose et la première hospitalisation pour infection ont été recherchés entre la date index et le 31 décembre 2018 (fin du suivi). Les premières hospitalisations pour thrombose et pour infection ont été identifiées via les codes diagnostics principaux hospitaliers en utilisant les codes CIM-10 appropriés (Annexes 2 et 3). Ces codes ont montré des VPP supérieures à 90% dans le SNDS (56–59).

2.5. Analyses statistiques

L'incidence de l'AHAI dans la population française a été calculée, puis stratifiée par classe d'âge, sexe et mois du diagnostic, en utilisant les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (60).

La population incluse a été subdivisée en trois sous-groupes définis en fonction des maladies associées au moment du diagnostic : AHAH primaire, AHAH secondaire associée à des hémopathies malignes et autres AHAH secondaires.

Les incidences cumulées des décès, des hospitalisations pour thrombose et pour infection ont été calculées avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) chez les

patients atteints d'AHAI et chez les témoins en prenant en compte le décès comme événement compétitif (61,62). Des analyses complémentaires ont été conduites par sous-groupe d'AHAI, d'âge et de sexe.

Nous avons utilisé le modèle semi-paramétrique à risque proportionnel de Cox pour estimer l'HR du décès, les *cause-specific HRs* (csHRs) et leurs IC à 95 %. Les HR de décès ont été ajustés en fonction des comorbidités en utilisant le score de l'indice de comorbidité de Charlson. Les comorbidités ont été identifiées dans le SNDS tel que défini par Bannay et al (62). Elles ont été recherchées sur toute la période disponible avant le diagnostic de l'AHAI. Ce score a été validé comme un bon prédicteur de décès dans le SNDS, en utilisant une pondération actualisée pour chaque comorbidité (63).

Nous avons utilisé le modèle semi-paramétrique à risque proportionnel de Fine & Gray pour estimer les *subdistribution HRs* (sHRs) afin de comparer l'incidence cumulée des hospitalisations pour thrombose et pour infection entre les patients atteints d'AHAI et leurs témoins, en tenant compte du risque compétitif de décès (64,65).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS V9.4TM (SAS institute, Cary, NC, USA).

2.6. Éthique et réglementation

En application de la loi française, cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL ; DR-2019-229). Toutes les données étaient anonymes.

3. Résultats

3.1. Population

Nous avons identifié 9 663 patients avec un nouveau diagnostic d’AHAI entre 2012 et 2017. Ils ont été appariés avec 47 700 témoins. Les caractéristiques des patients et des témoins sont décrites dans le Tableau 1. L’âge médian était de 69,5 ans et 55,6 % des patients étaient des femmes. Le syndrome d’Evans représentait 5,8 % des AHAI. Le score de l’indice de comorbidité de Charlson était supérieur ou égal à 3 chez 42,4 % des patients versus 13,6 % chez les témoins (Annexe 4).

Tableau 1. Caractéristiques au diagnostic des patients atteints d'une AHAI diagnostiquée entre 2012 et 2017, et de leurs témoins appariés sur l'âge et le sexe issus de la population générale.

	Total		AHAI primaire		AHAI avec hémopathie maligne		AHAI secondaire sans hémopathie maligne	
	AHAIn n = 9 663	Témoins n = 47 700	AHAIn n = 5 337	Témoins n = 26 314	AHAIn n = 2 916	Témoins n = 14 368	AHAIn n = 1 410	Témoins n = 7 018
Femmes, n (%)	5 370 (55,6)	26 598 (55,8)	3 013 (56,5)	14 905 (56,6)	1 405 (48,2)	6 948 (48,4)	952 (67,5)	4 745 (67,6)
Age, médiane (intervalle interquartile)	69 (51 à 81)	69 (51 à 81)	69 (46 à 81)	68 (46 à 81)	75 (66 à 83)	75 (66 à 83)	54 (34 à 69)	54 (34 à 69)
Enfants (< 15 ans), n (%)	615 (6,4)	3 095 (6,5)	514 (9,6)	2579 (9,8)	29 (1,0)	150 (1,0)	72 (5,1)	366 (5,2)
Purpura thrombopénique immunologique (syndrome d'Evans), n (%)	558 (5,8)	10 (0,0)	275 (5,2)	6 (0,0)	139 (4,8)	3 (0,0)	144 (10,2)	1 (0,0)
Score de l'index de comorbidité de Charlson								
0, n (%)	2 354 (24,4)	25 320 (53,1)	1 868 (35,0)	14 190 (53,9)	90 (3,1)	6 785 (47,2)	396 (28,1)	4 345 (61,9)
1-2, n (%)	3 213 (33,3)	15 893 (33,3)	1 720 (32,2)	8 635 (32,8)	986 (33,8)	5 104 (35,5)	507 (36,0)	2 154 (30,7)
≥3, n (%)	4 096 (42,4)	6 487 (13,6)	1 749 (32,8)	3 489 (13,3)	1 840 (63,1)	2 479 (17,3)	507 (36,0)	519 (7,4)

Abréviation : AHAI : anémie hémolytique auto-immune.

3.2. Incidence

L'incidence globale de l'AHAI était de 2,44 pour 100 000 personnes-années (IC 95% : 2,39 à 2,48). Les taux d'incidence par classe d'âge et par sexe sont indiqués dans la Figure 1 pour l'ensemble de la population, et pour chaque groupe de l'AHAI dans l'Annexe 5. L'incidence de l'AHAI était de 0,94 (IC à 95 % : 0,90 à 0,97) pour 100 000 personnes-années chez les personnes âgées de moins de 50 ans, de 3,15 pour 100 000 personnes-années (IC à 95 % : 3,05 à 3,26) chez les personnes âgées de 50 à 74 ans et de 10,5 pour 100 000 personnes-années (IC à 95 % : 10,2 à 10,8) chez les personnes âgées de plus de 75 ans. L'incidence de l'AHAI chez les femmes âgées de 15 à 45 ans était de 1,17 pour 100 000 personnes-années (IC à 95 % : 1,09 à 1,25), versus 0,68 pour 100 000 personnes-années (IC à 95 % : 0,62 à 0,74) chez les hommes du même âge. Inversement, les incidences étaient plus élevées chez les hommes à partir de 65 ans. Les mêmes variations ont été observées pour les AHAI primaires (Annexe 5). Le calcul des incidences de l'AHAI par mois calendaire a révélé une tendance à une incidence plus élevée pendant l'hiver (Figure 2). Cette tendance n'a pas été observée dans le sous-groupe des patients atteints d'AHAI secondaire à des hémopathies malignes (Annexe 6).

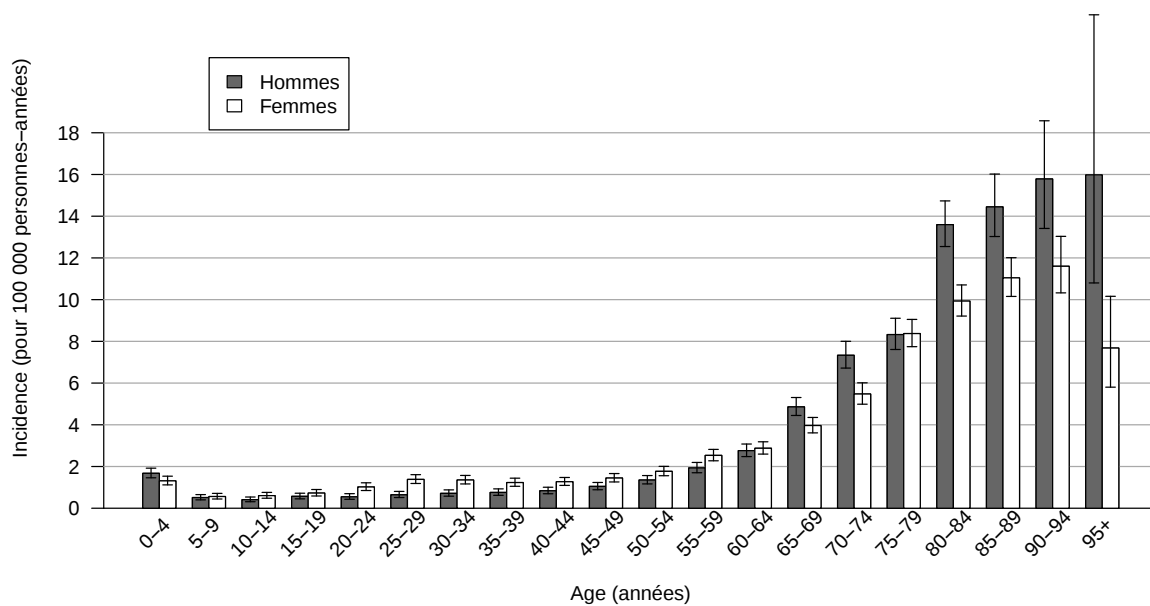


Figure 1. Incidence de l'anémie hémolytique auto-immune en France entre 2012 et 2017 en fonction de l'âge et du sexe.

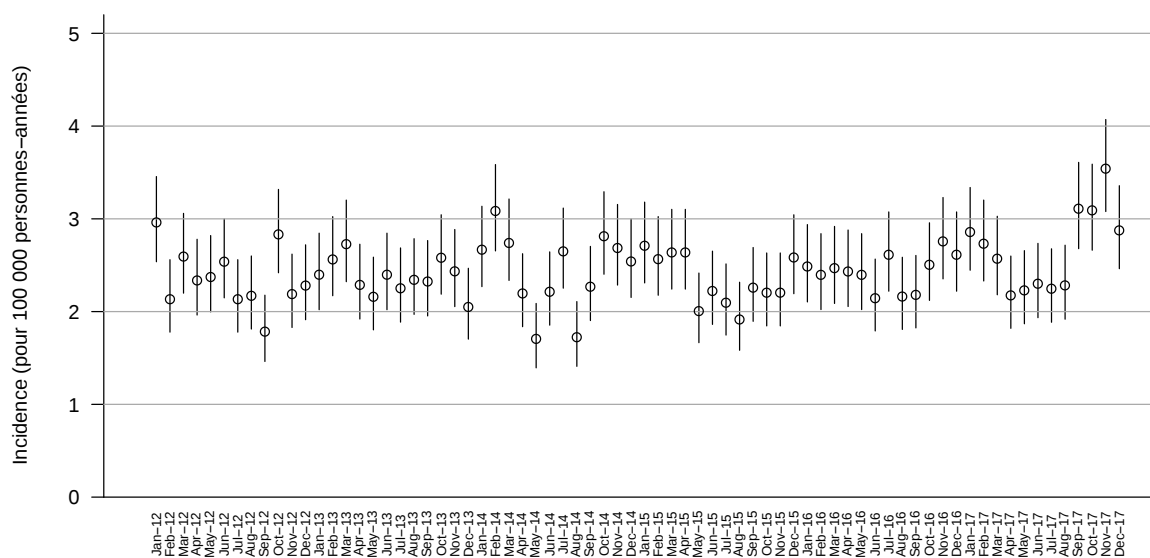


Figure 2. Variations de l'incidence de l'anémie hémolytique auto-immune en France pendant la période 2012 - 2017 par mois calendaire.

3.3. *Causes d'AHAI secondaire*

L'AHAI était primitive dans 55,2 % des cas au moment du diagnostic. Chez les adultes, l'AHAI était associée à une hémopathie maligne dans 31,9 % des cas, dont un lymphome dans 24,1 % des cas, une leucémie lymphoïde chronique dans 11,3 % des cas et un syndrome myélodysplasique dans 5,4 % des cas (Tableau 2). Le lupus systémique représentait 5,3 % des AHAI de l'adulte. Chez les enfants de moins de 15 ans, l'AHAI était secondaire dans 16,4 % des cas, associée à une hémopathie maligne dans 4,7 % des cas et à un déficit immunitaire primitif dans 7,3 % des cas. Un lupus systémique était retrouvé dans 2,6 % des cas (Tableau 2).

Tableau 2. Causes d'anémie hémolytique auto-immune secondaire.

	Adultes (≥ 15 ans)			Enfants (< 15 ans)		
		Pourcentage des patients avec AHAI secondaire	Pourcentage des patients avec AHAI		Pourcentage des patients avec AHAI secondaire	Pourcentage des patients avec AHAI
	n	(n = 4 225)	(n = 9 048)	n	(n = 101)	(n = 615)
Hémopathies malignes	2 887	68,3%	31,9%	29	28,7%	4,7%
Lymphome	2 185	51,7%	24,1%	7	6,9%	1,1%
Lymphome de Hodgkin	83	2,0%	0,9%	3	3,0%	0,5%
Leucémie lymphoïde chronique	1 022	24,2%	11,3%	0	0%	0%
Myélome multiple	101	2,4%	1,1%	0	0%	0%
Macroglobulinémie de Waldenström	328	7,8%	3,6%	0	0%	0%
Syndromes myélodysplasiques	490	11,6%	5,4%	7	6,9%	1,1%
Tumeur ovarienne	27	0,6%	0,3%	0	0%	0%
Thymome	19	0,4%	0,2%	1	1,0%	0,2%
Infection virale chronique	312	7,4%	3,4%	1	1,0%	0,2%
Hépatite virale B	70	1,7%	0,8%	0	0%	0%
Hépatite virale C	179	4,2%	2,0%	0	0%	0%
Virus de l'immunodéficience humaine	111	2,6%	1,2%	1	1,0%	0,2%
Connectivite	620	14,7%	6,9%	17	16,8%	2,8%
Lupus systémique	484	11,5%	5,3%	16	15,8%	2,6%
Myopathie auto-immune	26	0,6%	0,3%	1	1,0%	0,2%
Sclérodermie	42	1,0%	0,5%	0	0%	0%
Syndrome de Sjögren	126	3,0%	1,4%	0	0%	0%
Syndrome de chevauchement	18	0,4%	0,2%	0	0%	0%
Pseudo polyarthrite rhizomélisque	22	0,5%	0,2%	0	0%	0%
Syndrome des antiphospholipides	63	1,5%	0,7%	0	0%	0%
Polyarthrite rhumatoïde	208	4,9%	2,3%	7	6,9%	1,1%
Déficit immunitaire primitif	379	9,0%	4,2%	45	44,6%	7,3%
Maladies inflammatoires de l'intestin	115	2,7%	1,3%	4	4,0%	0,7%
Sarcoïdose	48	1,1%	0,5%	3	3,0%	0,5%
Vascularites systémiques	216	5,1%	2,4%	10	9,9%	1,6%

Abréviation : AHAI : anémie hémolytique auto-immune.

3.4. Décès, hospitalisations pour infection et thrombose

Au cours du suivi (27 682 patients-années ; suivi médian : 31 mois), 3 354 patients sont décédés, 956 ont été hospitalisés pour une thrombose et 3 278 pour une infection. Les catégories de thrombose et d'infection sont indiquées dans les Annexes 7 et 8. Les infections étaient opportunistes chez 180 patients (5,5 %), dont 65 pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* et 32 zonas.

3.5. Mortalité

Les courbes de survie des patients atteints d'AHAI et de leurs témoins sont représentées dans la Figure 3A. La mortalité à un an était de 20,5 % (IC à 95 % : 19,7 à 21,3) dans l'AHAI (AHAI primaire : 17,9 %, IC à 95 % : 16,8 à 18,9), contre 3,3 % (IC à 95 % : 3,1 à 3,5) chez les témoins. La mortalité à 5 ans était de 39,7 % (IC 95 % : 38,5 à 40,8) dans l'AHAI (AHAI primaire : 34,8 %, IC 95 % : 33,2 à 36,3) et de 16,0 % (IC 95 % : 15,6 à 16,4) chez les témoins. Le HR de décès ajusté pour l'indice de comorbidité de Charlson était de 3,3 (IC 95% : 3,1 à 3,4). Il était de 2,9 (IC à 95 % : 2,7 à 3,1) chez les patients primaires de l'AHAI (Tableau 3). Nous avons observé une mortalité plus élevée en comparaison aux témoins dans toutes les catégories d'âge. La mortalité à 5 ans était de 18,2 % (IC à 95 % : 16,7 à 19,7) chez les patients atteints d'AHAI âgés de 15 à 65 ans, contre 2,4 % (IC à 95 % : 2,1 à 2,7) chez les témoins du même âge (Figure 4 et Annexe 9).

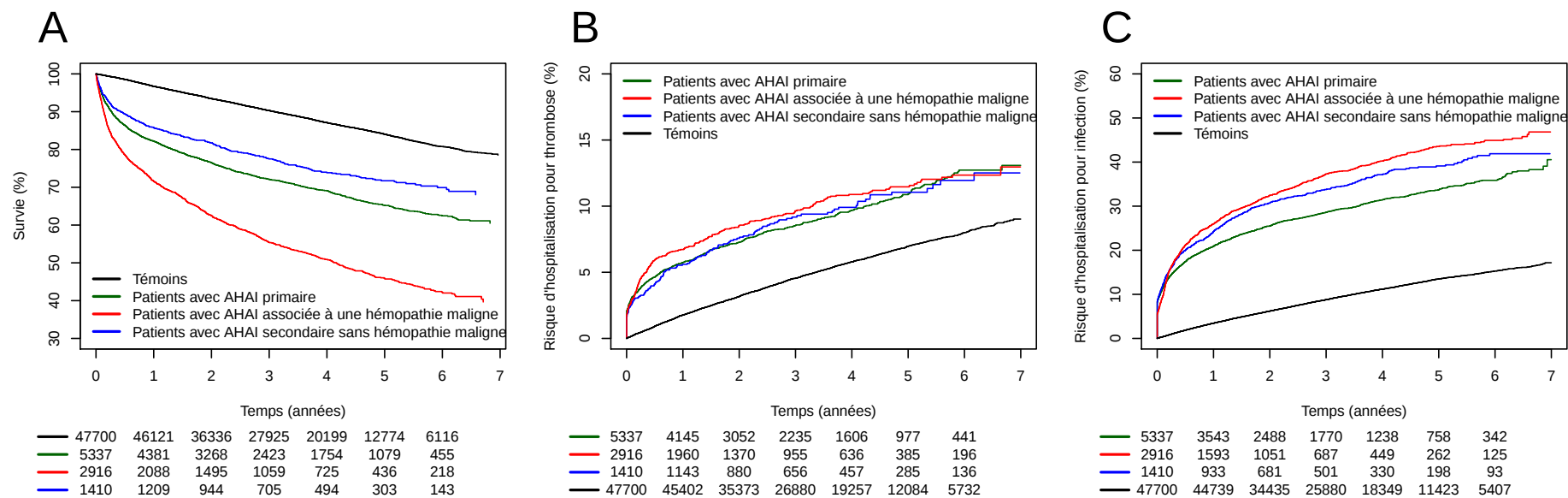


Figure 3. Survie (A), incidence cumulée des hospitalisations pour thrombose (B) et pour infection (C) chez les patients avec anémie hémolytique auto-immune et leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Tableau 3. Risque de décès parmi les patients avec anémie hémolytique auto-immune en France entre 2012 et 2018 et parmi leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Patients	Décès / total	Incidence cumulée à 1 an % (IC 95%)	Incidence cumulée à 5 ans % (IC 95%)	csHR brut* (IC 95%)	csHR ajusté** (IC 95%)
Patients avec AHAI	3 354 / 9 663	20,5 (19,7 à 21,3)	39,7 (38,5 à 40,8)	4,4 (4,2 à 4,6)	3,3 (3,1 à 3,4)
Témoins	6 007 / 47 700	3,3 (3,1 à 3,5)	16,0 (15,6 à 16,4)	référence	référence
AHA1 primaire	1 614 / 5 337	17,9 (16,8 à 18,9)	34,8 (33,2 à 36,3)	3,7 (3,4 à 3,9)	2,9 (2,7 à 3,1)
Témoins	3 287 / 26 314	3,3 (3,1 à 3,6)	15,8 (15,2 à 16,3)	référence	référence
AHA1 avec hémopathie maligne	1 392 / 2 916	28,4 (26,8 à 30,0)	54,1 (51,9 à 56,2)	5,1 (4,7 à 5,5)	3,5 (3,2 à 3,8)
Témoins	2 332 / 14 368	4,2 (3,8 à 4,5)	20,5 (19,7 à 21,4)	référence	référence
AHA1 secondaire sans hémopathie maligne	348 / 1 410	14,3 (12,5 à 16,1)	28,3 (25,6 à 31,0)	7,1 (6,0 à 8,4)	4,6 (3,9 à 5,6)
Témoins	388 / 7 018	1,3 (1,1 à 1,6)	7,2 (6,5 à 8,0)	référence	référence

* Calculés par des modèles de Cox.

† Ajustés sur le score de l'index de comorbidité de Charlson.

Abbréviations : AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ;

csHR: *cause-specific hazard ratio*.

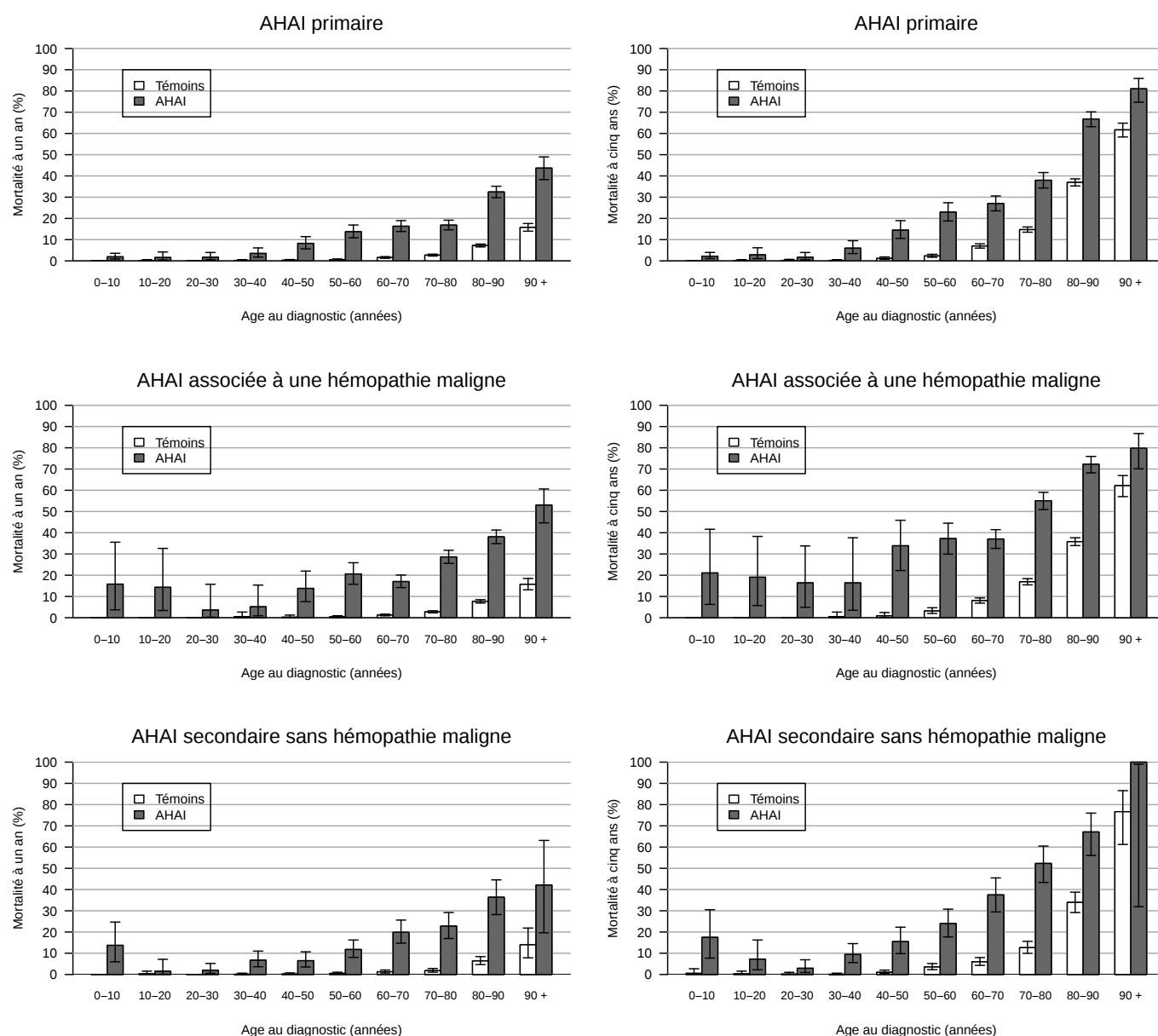


Figure 4. Mortalité à un an (colonne de gauche) et cinq ans (colonne de droite) en fonction de l'âge et des sous-groupes d'anémie hémolytique auto-immune chez les patients et leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

3.6. Hospitalisations pour thrombose

L'incidence cumulée des hospitalisations pour thrombose chez les patients atteints d'AHAI et leurs témoins est décrite par la Figure 3B et dans le Tableau 4. L'incidence cumulée à un an des hospitalisations pour thrombose était de 6,0 % (IC à 95 % : 5,6 à 6,5) chez les patients atteints d'AHAI (AHAI primaire : 5,7 %, IC à 95 % : 5,1 à 6,4) contre 1,8 % (IC à 95 % : 1,7 à 1,9) chez les témoins. L'incidence cumulée à 5 ans des hospitalisations pour thrombose était de 11,1 % (IC à 95 % : 10,4 à 11,8) dans l'AHAI (AHAI primaire : 10,9 %, IC à 95 % : 9,9 à 11,9) contre 7,0 % (IC à 95 % : 6,7 à 7,3) chez les témoins. Le sHR d'hospitalisation pour thrombose était de 1,9 (IC à 95 % : 1,8 à 2,0). Le risque de thrombose était augmenté aussi bien pour les thromboses artérielles que veineuses (Annexe 10). L'incidence cumulée d'hospitalisation pour thrombose était plus élevée dans toutes les catégories d'âge chez les patients atteints d'AHAI par rapport aux témoins. Le risque de thrombose et la prédominance des thromboses artérielles augmentaient avec l'âge (Figure 5 et Annexe 11).

Tableau 4. Risque d'hospitalisation pour thrombose parmi les patients avec anémie hémolytique auto-immune en France entre 2012 et 2018 et parmi leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Patients	Hospitalisations pour thrombose /total	Incidence cumulée à 1 an % (IC 95%)	Incidence cumulée à 5 ans % (IC 95%)	csHR brut* (IC 95%)	sHR brut† (IC 95%)
Patients avec AHAI	956 / 9 663	6,0 (5,6 à 6,5)	11,1 (10,4 à 11,8)	2,7 (2,5 à 3,0)	1,9 (1,8 à 2,0)
Témoins	2 657 / 47 700	1,8 (1,7 à 1,9)	7,0 (6,7 à 7,3)	référence	référence
AHAI primaire	514 / 5 337	5,7 (5,1 à 6,4)	10,9 (9,9 à 11,9)	2,6 (2,3 à 2,9)	1,9 (1,8 à 2,1)
Témoins	1 395 / 26 314	1,8 (1,6 à 2,0)	6,6 (6,2 à 7,0)	référence	référence
AHAI avec hémopathie maligne	304 / 2 916	6,7 (5,9 à 7,7)	11,5 (10,2 à 12,8)	2,6 (2,2 à 3,0)	1,5 (1,4 à 1,7)
Témoins	1 020 / 14 368	2,2 (2,0 à 2,4)	8,8 (8,3 à 9,4)	référence	référence
AHAI secondaire sans hémopathie maligne	138 / 1 410	5,6 (4,5 à 6,9)	11,1 (9,3 à 13,0)	4,4 (3,4 à 5,5)	3,0 (2,5 à 3,6)
Témoins	242 / 7 018	0,8 (0,6 à 1,1)	4,5 (3,9 à 5,1)	référence	référence

* Calculés par des modèles de Cox.

† Calculés par des modèles de Fine and Gray.

Abbréviations : AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ;

csHR : *cause-specific hazard ratio* ; sHR : *subdistribution hazard ratio*.

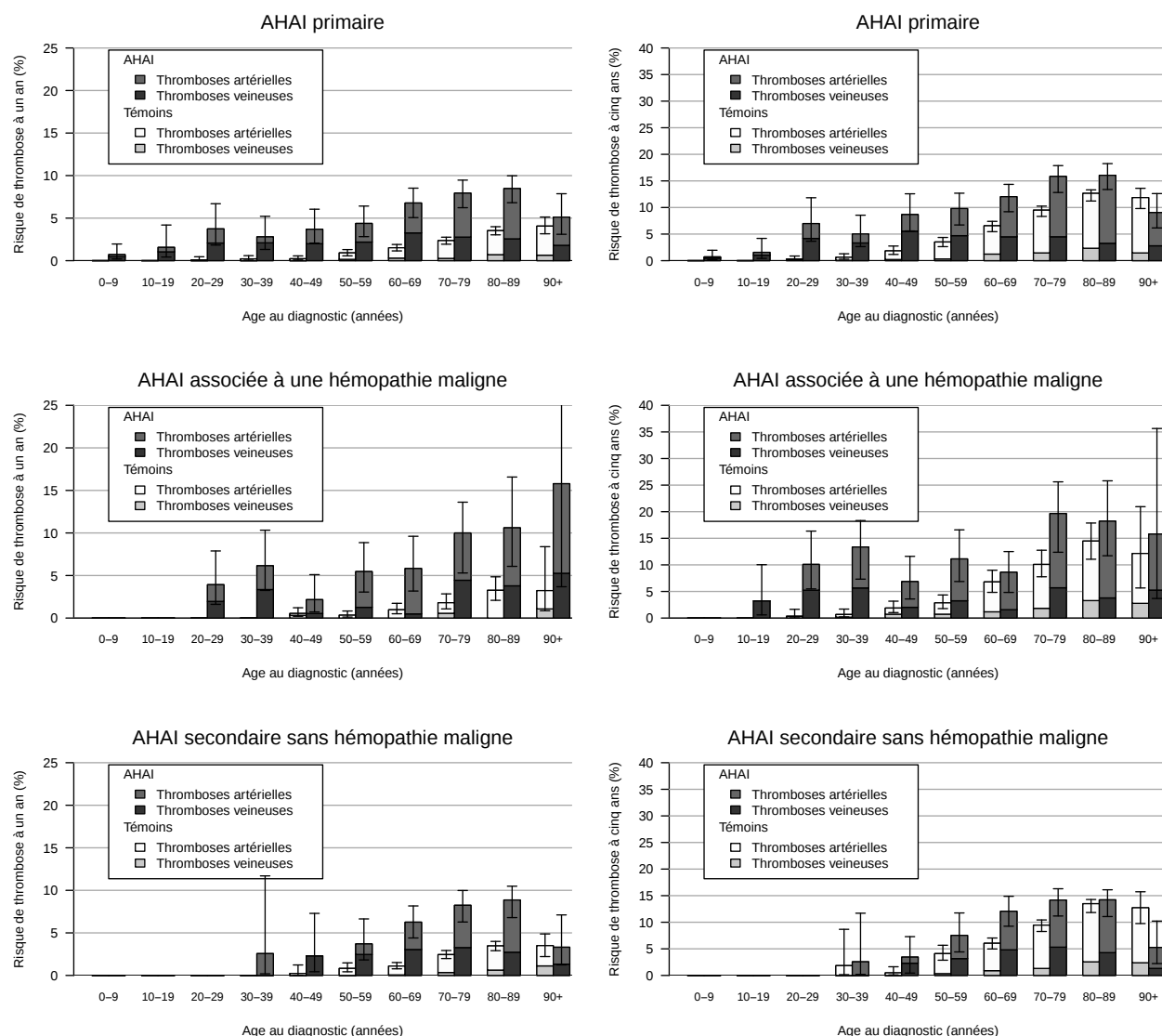


Figure 5. Incidence cumulée des hospitalisations pour thrombose à un an (colonne de gauche) et cinq ans (colonne de droite) en fonction de l'âge et des sous-groupes d'anémie hémolytique auto-immune chez les patients et leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

3.7. Hospitalisations pour infection

L'incidence cumulée des hospitalisations pour infection chez les patients atteints d'AHAI et leurs témoins est décrite par la Figure 3C et le Tableau 5. L'incidence cumulée à un an des hospitalisations pour infection était de 22,9 % (IC à 95 % : 22,1 à 23,8) dans l'AHAI (AHAI primaire : 20,9 %, IC à 95 % : 19,8 à 22,0) contre 3,5 % (IC à 95 % : 3,3 à 3,6) chez les témoins. L'incidence cumulée à 5 ans des hospitalisations pour infection était de 37,5 % (IC 95 % : 36,4 à 38,6) dans l'AHAI (AHAI primaire : 33,7 %, IC 95 % : 32,2 à 35,1) contre 13,5 % (IC 95 % : 13,1 à 13,9) chez les témoins. Le SHR d'hospitalisation pour infection était de 4,1 (IC à 95 % : 3,9 à 4,3). Les incidences cumulées des hospitalisations pour infection chez les patients étaient du même ordre de grandeur dans toutes les catégories d'âge (Figures 6 et Annexe 12).

Tableau 5. Risque d'hospitalisation pour infection parmi les patients avec anémie hémolytique auto-immune en France entre 2012 et 2018 et parmi leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Patients	Hospitalisations pour infection /total	Incidence cumulée à 1 an % (IC 95%)	Incidence cumulée à 5 ans % (IC 95%)	csHR brut* (IC 95%)	sHR brut† (IC 95%)
Patients avec AHAI	3 278 / 9 663	22,9 (22,1 à 23,8)	37,5 (36,4 à 38,6)	5,6 (5,3 à 5,9)	4,1 (3,9 à 4,3)
Témoins	5 112 / 47 700	3,5 (3,3 à 3,6)	13,5 (13,1 à 13,9)	référence	référence
AHAI primaire	1 634 / 5 337	20,9 (19,8 à 22,0)	33,7 (32,2 à 35,1)	4,7 (4,4 à 5,1)	3,7 (3,5 à 3,9)
Témoins	2 806 / 26 314	3,6 (3,3 à 3,8)	13,5 (13,0 à 14,0)	référence	référence
AHAI avec hémopathie maligne	1 137 / 2 916	26,0 (24,4 à 27,6)	43,5 (41,5 à 45,6)	6,5 (6,0 à 7,2)	4,2 (3,9 à 4,5)
Témoins	1 783 / 14 368	3,9 (3,6 à 4,2)	15,5 (14,8 à 16,2)	référence	référence
AHAI secondaire sans hémopathie maligne	507 / 1 410	24,3 (22,0 à 26,5)	39,1 (36,3 à 42,0)	7,8 (6,7 à 8,9)	6,2 (5,6 à 7,0)
Témoins	523 / 7 018	2,2 (1,9 à 2,6)	9,4 (8,6 à 10,3)	référence	référence

* Calculés par des modèles de Cox.

† Calculés par des modèles de Fine and Gray.

Abréviations : AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ;

csHR : *cause-specific hazard ratio* ; sHR : *subdistribution hazard ratio*.

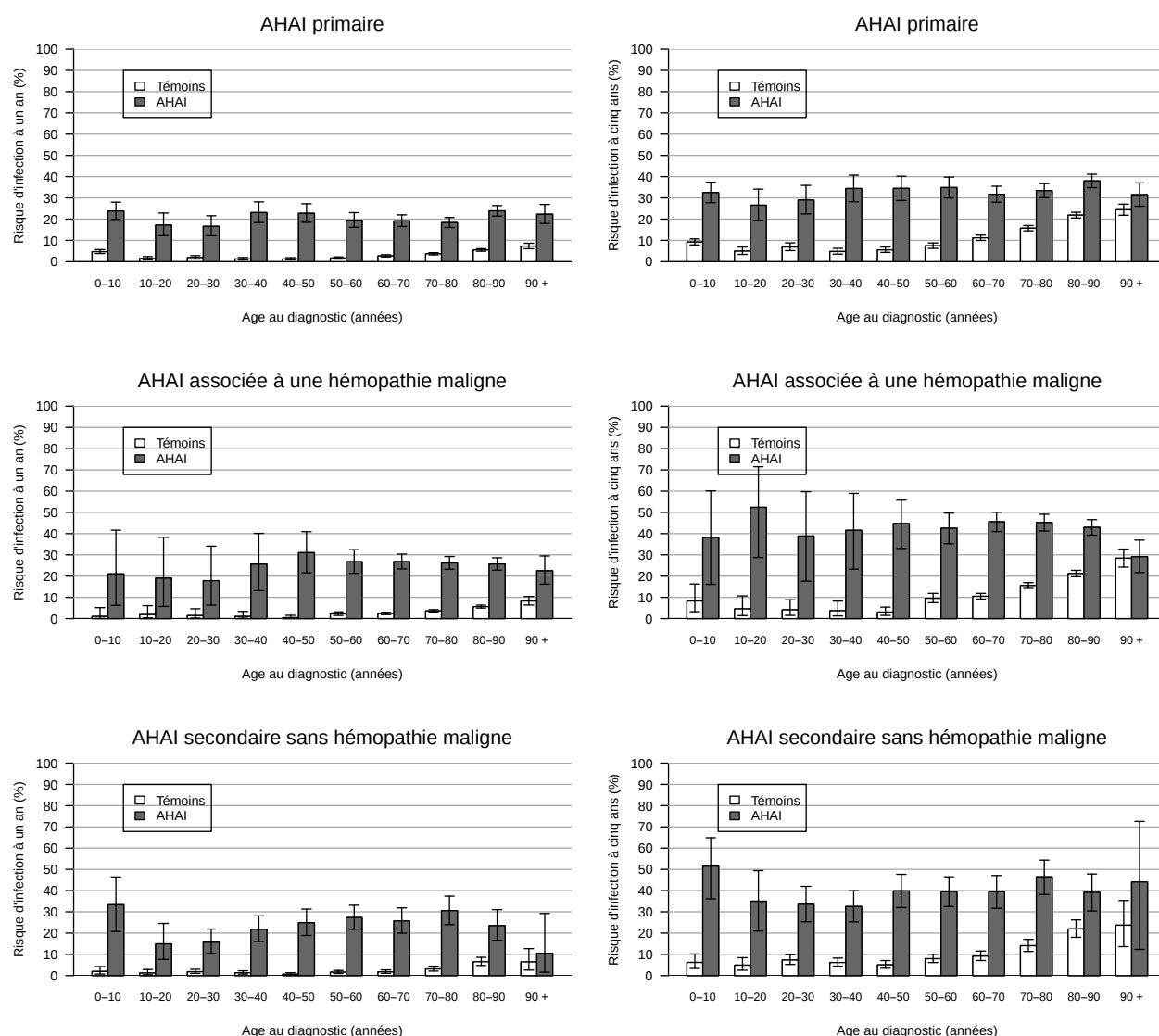


Figure 6. Incidence cumulée des hospitalisations pour infection à un an (colonne de gauche) et cinq ans (colonne de droite) en fonction de l'âge et des sous-groupes d'anémie hémolytique auto-immune chez les patients et leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

4. Discussion

Cette étude nationale aux données récentes (2012-2017) a porté sur la plus grande cohorte de patients présentant une AHAI incidente à ce jour (9 663 patients). L'incidence de l'AHAI était estimée à 2,4 pour 100 000 personnes-années (IC à 95 % : 2,4 à 2,5) et était plus de dix fois plus élevée chez les personnes âgées de plus de 75 ans par rapport à celles âgées de moins de 50 ans. La taille de la cohorte autorisait le calcul des incidences par mois et par classe d'âge. L'exhaustivité de la base de données a permis d'évaluer la prévalence des causes rares d'AHAI secondaire. Enfin, cette étude a confirmé que la population des patients atteints d'AHAI présente un risque élevé de décès, d'hospitalisation pour thrombose et pour infection par rapport à des témoins de même âge et de même sexe issus de la population générale.

L'âge médian des patients était concordant à celui des autres cohortes sur base de donnée nationale (17,42), mais plus élevé que dans les séries des centres de référence italien (âge moyen : 58 ans) et français (âge moyen : 54 et 56 ans) (5–7,66), bien que nous ayons également inclus des enfants. Cela peut être dû en partie à un accès plus faible aux centres de référence pour les patients âgés. Nous avons confirmé la prédominance féminine modérée (56%) précédemment rapportée (17). Dans la population âgée de 15 à 65 ans, l'incidence était plus élevée chez les femmes, en particulier dans le sous-groupe de l'AHAI secondaire sans hémopathie maligne. A l'inverse, elle était plus élevée chez les garçons avant 10 ans et chez les hommes au-delà de 65 ans.

L'incidence globale était légèrement plus élevée dans notre étude qu'au Danemark entre 2008 et 2016 (1,8 pour 100 000 personnes-années, IC à 95 % : 1,7 à 1,9) (17). Cette différence est en partie expliquée car les patients pris en charge dans certains services ont été exclus de cette étude danoise en raison d'une faible VPP dans le DNPR (17,67). Les patients présentant un syndrome d'Evans étaient également exclus de cette étude. L'augmentation de l'incidence

chez les personnes âgées a déjà été suggérée dans une étude ancienne basée sur des résultats de laboratoire (4). Ces résultats suggèrent un rôle important de l'immunosénescence pourrait jouer un rôle important dans les mécanismes de l'AHAI (68,69). Contrairement au PTI, nous n'avons observé aucun pic d'incidence dans le sous-groupe des enfants âgés de 1 à 5 ans (70). Ces résultats sont conformes aux conclusions de la cohorte CEREVANCE qui a inclus rétrospectivement 265 enfants à l'AHAI avant 2007 (46). Les très faibles variations des taux d'incidence de l'AHAI d'une saison à l'autre suggèrent un faible rôle des infections virales saisonnières dans la physiopathologie de l'AHAI.

Nous avons confirmé que la moitié des AHAIs sont secondaires et que les lymphomes sont la cause la plus fréquente d'AHAI secondaire chez les adultes. La prévalence des syndromes myélodysplasiques chez les adultes (5,4%) était plus élevée que dans une étude précédente publiée en 1992 (1,6%), peut-être en raison d'une meilleure identification de ces maladies (4). Le déficit immunitaire primitif était associé à 7,3% des enfants atteints d'AHAI dans notre étude, versus 10% dans la cohorte CEREVANCE (46). Dans notre étude, 1,2 % des patients atteints d'AHAI vivaient avec le VIH. Cette association est également très rare dans la littérature (71,72). De même, les prévalences du lupus systémique et du syndrome d'Evans observées dans notre étude étaient conformes à la littérature (6,7). Il faut signaler que nous avons considéré le syndrome d'Evans comme une association de maladies et ne l'avons pas inclus comme une cause d'AHAI secondaire. Cela peut sous-estimer légèrement la fréquence globale de l'AHAI secondaire par rapport à d'autres études qui ont inclus le syndrome d'Evans comme cause d'AHAI secondaire (2). Dans cette étude, nous avons classé les AHAIs comme primaires ou secondaires au moment du diagnostic. Cette approche pragmatique nécessite toutefois des études complémentaires pour apprécier le risque de développer une maladie associée au cours du suivi. C'est ce que nous avons réalisé pour le lupus dans un autre travail (73) (Annexe 15).

La mortalité toutes causes confondues était élevée dans notre étude (40 % à 5 ans ; 15 % chez les patients atteints d'AHAI primaire âgés de 15 à 64 ans). Les séries rétrospectives françaises et italiennes rapportaient entre 8 % et 21 % de décès avec un suivi médian de 3,8 ans pour la première et un suivi moyen de 2,8 ans pour la seconde (5,7). Nos résultats sont concordants avec la récente étude nationale danoise (50 % de mortalité à 6,3 ans) (17).

Nous avons observé un risque élevé d'hospitalisation pour thrombose et pour infection par rapport aux témoins issus de la population générale. Il est intéressant de noter que l'excès de risque d'hospitalisation pour thrombose est prépondérant la première année suivant le diagnostic de l'AHAI. Cela suggère que la thrombose survient essentiellement lorsque l'hémolyse est active, comme évoqué dans des travaux antérieurs (5,7). De façon intéressante, les risques d'hospitalisation pour thrombose et pour infection étaient d'ampleur similaire que l'AHAI soit primaire ou secondaire. L'incidence à un an des hospitalisations pour infection était de 22,9 % (IC à 95 % : 22,1 à 23,8) et la proportion d'infections opportunistes était de 5,5 %. L'impact des traitements sur les infections et le pronostic global des patients doit faire l'objet d'études plus approfondies afin de différencier la part de la morbi-mortalité liée au traitement ou à la maladie.

Notre étude présente certaines limites. Bien que les VPP des codes CIM-10 de l'AHAI, des thromboses et des infections aient été validés dans le SNDS (56–59), nous ne pouvons pas exclure certaines erreurs de classification. Les critères de sélection n'ont pas permis d'inclure des patients qui n'étaient ni hospitalisés ni enregistrés en affection longue durée pour l'AHAI. Cependant, ce cas de figure est peu vraisemblable puisque le diagnostic d'une AHAI nécessite généralement des investigations hospitalières, notamment pour exclure les pathologies associées sous-jacentes (2). En raison de l'absence de codes spécifiques, nous n'avons pas pu distinguer l'AHAI à anticorps chauds de l'AHAI à anticorps froids, malgré leurs différences physiopathologiques. Cependant, une étude danoise récente a trouvé des estimations très

proches de la mortalité et du risque de thrombose à 5 ans dans une population de 72 patients atteints de la maladie des agglutinines froides, suggérant des risques similaires dans les deux sous-types de l'AHAI (74). Comme les résultats de laboratoire tels que les paramètres d'hémolyse, la numération formule sanguine, la réticulocytose et les caractéristiques des TDA n'étaient pas disponibles dans le SNDS, nous n'avons pas pu stratifier nos analyses en fonction de la gravité de l'AHAI, bien qu'elle puisse avoir un impact sur le pronostic (5,21,66). Les infections et les thromboses qui n'ont pas entraîné d'hospitalisation, ou qui n'ont pas été considérées comme la cause principale de l'hospitalisation, n'ont pas été enregistrées dans notre étude. Bien qu'il semble peu probable qu'un patient atteint d'AHAI et ayant présenté une thrombose n'ait pas été hospitalisé, l'incidence cumulée de la thrombose chez les patients atteints d'AHAI est probablement légèrement sous-estimée dans notre étude qui s'est concentrée sur les événements les plus significatifs ayant conduit à une hospitalisation.

5. Conclusion

L'incidence de l'AHAI était plus de dix fois supérieure chez les personnes âgées par rapport aux personnes de moins de 50 ans, ce qui suggère un rôle potentiel de l'immunosénescence. Les AHAI étaient secondaires dans la majorité des cas chez l'adulte, associées à une hémopathie maligne dans un tiers des cas au diagnostic. Les décès, hospitalisations pour infection et pour thrombose étaient fréquents chez les patients atteints d'AHAI quel que soit l'âge, y compris pour les patients présentant une AHAI primaire. Ces résultats suggèrent l'importance de l'étude minutieuse des facteurs de risque cliniques et biologiques de ces événements, liés ou non aux traitements, afin d'adapter la prise en charge des patients atteints d'AHAI pour en prévenir les complications.

Bon pour impression.
le Docteur du Jurg.
le 12.02.2021

SERVICE DE MÉDECINE INTERNE
Professeur Laurent SAILLENT
Hôpital Purpan - TSA 40031
31059 TOULOUSE cedex 9
HOSPITALISATION : 05 61 77 96 77
SECRETARIAT : 05 61 77 96 78

Vu et permis d'imprimer le :

17.02.2021

E. SERRANO,
Doyen de la Faculté de Médecine Toulouse Rangueil



6. Valorisation

Les résultats de cette étude ont été présentés :

- en communication orale au 82^{ème} congrès de la Société Nationale de Médecine Interne en Décembre 2020 (75).
- en communication affichée au 62^{ème} congrès de l'*American Society of Hematology* en Décembre 2020 (76).

L'article original correspondant à ce travail est présenté en Annexe 13 dans sa version soumise au journal *Blood*.

Les résultats de l'étude préliminaire de validation des codes d'anémie hémolytique dans le SNDS ayant permis la réalisation de ce travail ont été :

- présentés en communication affichée au 61^{ème} congrès de l'*American Society of Hematology* en Décembre 2019 (77).
- publiés dans le journal *European Journal of Internal Medicine* en Septembre 2020 (55).
Reproduction de l'article en Annexe 14.

Les résultats de l'étude satellite de ce travail portant sur l'incidence du lupus après le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune ont été publiés dans le journal *Annals of Rheumatic Disease* en Décembre 2020 (73). Reproduction de l'article en Annexe 15.

7. Références

1. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* déc 2011;4(6):607-18.
2. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* mai 2020;41:100648.
3. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Anémie Hémolytique Auto-Immune [En ligne]. Haute Autorité de Santé; 2017. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-02/pnds_ahai_version_actualisee_2017.pdf
4. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J Clin Pathol.* déc 1992;45(12):1047-52.
5. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 6 nov 2014;124(19):2930-6.
6. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. [Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases]. *Rev Med Interne.* nov 2002;23(11):901-9.
7. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.* sept 2014;89(9):E150-155.
8. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 8 oct 2009;114(15):3167-72.
9. Mahévas M, Michel M, Vingert B, Moroch J, Boutboul D, Audia S, et al. Emergence of long-lived autoreactive plasma cells in the spleen of primary warm auto-immune hemolytic anemia patients treated with rituximab. *J Autoimmun.* août 2015;62:22-30.
10. Gao Y, Jin H, Nan D, Yu W, Zhang J, Yang Y, et al. The Role of T Follicular Helper Cells and T Follicular Regulatory Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Sci Rep.* 24 déc 2019;9(1):19767.
11. Richards AL, Kapp LM, Wang X, Howie HL, Hudson KE. Regulatory T Cells Are Dispensable for Tolerance to RBC Antigens. *Front Immunol.* 2016;7:348.
12. Richards AL, Qiu A, Zotti FD, Sheldon K, Usaneerungrueng C, Gruber DR, et al. Autoantigen presentation by splenic dendritic cells is required for RBC-specific autoimmunity. *Transfusion (Paris).* 5 nov 2020;

13. Salama A, Bhakdi S, Mueller-Eckhardt C, Kayser W. Deposition of the terminal C5b-9 complement complex on erythrocytes by human red cell autoantibodies. *Br J Haematol.* sept 1983;55(1):161-9.
14. Meinderts SM, Oldenburg P-A, Beuger BM, Klei TRL, Johansson J, Kuijpers TW, et al. Human and murine splenic neutrophils are potent phagocytes of IgG-opsonized red blood cells. *Blood Adv.* 13 juin 2017;1(14):875-86.
15. Berentsen S, Bø K, Shammass FV, Myking AO, Ulvestad E. Chronic cold agglutinin disease of the « idiopathic » type is a premalignant or low-grade malignant lymphoproliferative disease. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* mai 1997;105(5):354-62.
16. Randen U, Trøen G, Tierens A, Steen C, Warsame A, Beiske K, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica.* mars 2014;99(3):497-504.
17. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol.* 2020;12:497-508.
18. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood.* 23 juill 2020;136(4):480-8.
19. Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, Giannotta J, Guillet S, Frederiksen H, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune haemolytic anaemia: a multicentre international study. *Haematologica.* 30 avr 2020;
20. Wang Z, Bo L, Xu Y, Liu H, Zhao Y. Features of serum complement C3 and C4 levels in autoimmune hemolytic anemia patients. *Int J Lab Hematol.* 18 janv 2021;
21. Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, Giannotta JA, Lunghi M, Ferrari A, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol.* 2018;93(9):E243-6.
22. Parker V, Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* févr 2017;141(2):305-10.
23. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 21 janv 2021;
24. Grall M, Azoulay E, Galicier L, Provôt F, Wyncel A, Poullin P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am J Hematol.* avr 2017;92(4):381-7.
25. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol.* 2020;11:946.

26. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, et al. Blood Transfusion Management for Patients Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibodies. *Front Immunol.* 2018;9:2616.
27. Petz LD, Garratty G. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia. Dans: *Immune Hemolytic Anemias* . 2^e éd. Churchill Livingstone/Elsevier Science; 2004. p. 261-317.
28. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Haematol.* sept 2011;154(5):644-53.
29. Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology.* 2014;30(2):66-79.
30. Delanoy N, Michot J-M, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* janv 2019;6(1):e48-57.
31. Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol.* févr 2019;102(2):157-62.
32. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 6 mai 2020;
33. Angileri F, Légaré S, Marino Gammazza A, Conway de Macario E, Macario AJL, Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? *Br J Haematol.* 2020;190(2):e92-3.
34. Berentsen S. How I Treat Cold Agglutinin Disease. *Blood.* 21 janv 2021;
35. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol.* 2018;181(3):320-30.
36. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, Treon S, Fattizzo B, Cassin R, et al. Effective Treatment of Cold Agglutinin Disease/Cold Agglutinin Syndrome with Ibrutinib: An International Case Series. *Blood.* 5 nov 2020;136(Supplement 1).
37. Yan S, Yang Y, Fan H, Lou S. Cardiopulmonary bypass strategy in a patient with cold agglutinin of high thermal amplitude. *Artif Organs.* mai 2020;44(5):535-6.
38. Gertz MA. How I treat cold agglutinin hemolytic anemia. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* juin 2019;17(6):338-43.
39. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med.* 15 2019;381(7):647-54.
40. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus

- glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* nov 2013;163(3):393-9.
41. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol.* janv 2017;92(1):23-7.
 42. Ho G, Brunson A, Keegan THM, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 28 nov 2019;81:102388.
 43. Fadlallah J, Michel M, Crickx E, Limal N, Costedoat N, Malphettes M, et al. Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* oct 2019;187(1):124-8.
 44. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood.* 27 juill 2017;130(4):537-41.
 45. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Inhibition of Complement C1s with Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Interim Results of the Phase 3 Cardinal Study Long-Term Follow-up. *Blood.* 5 nov 2020;136(Supplement 1):24-5.
 46. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica.* mai 2011;96(5):655-63.
 47. Ungprasert P, Tanratana P, Srivali N. Autoimmune hemolytic anemia and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* nov 2015;136(5):1013-7.
 48. L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol.* janv 2015;168(2):175-85.
 49. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica.* nov 2009;94(11):1481-4.
 50. Camus SM, De Moraes JA, Bonnin P, Abbyad P, Le Jeune S, Lionnet F, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease. *Blood.* 11 juin 2015;125(24):3805-14.
 51. Giannotta JA, Fattizzo B, Cavallaro F, Barcellini W. Infectious Complications in Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med.* 5 janv 2021;10(1).
 52. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailer L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* juin 2015;36(6):411-7.

53. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. août 2010;58(4):286-90.
54. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2017;26(8):954-62.
55. Maquet J, Derumeaux H, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Moulis G. Validation of hemolytic anemia discharge diagnosis codes in the French hospital database. *Eur J Intern Med*. sept 2020;79:136-8.
56. Bezin J, Girodet P-O, Rambelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol*. déc 2015;29(6):586-91.
57. Giroud M, Hommel M, Benzenine E, Fauconnier J, Béjot Y, Quantin C, et al. Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *Eur Neurol*. 2015;74(1-2):92-9.
58. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive Predictive Values of Selected Hospital Discharge Diagnoses to Identify Infections Responsible for Hospitalization in the French National Hospital Database: Ppv of Hospitalization for Infection Codes in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juill 2016;25(7):785-9.
59. Prat M, Derumeaux H, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Positive predictive values of peripheral arterial and venous thrombosis codes in French hospital database. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2018;32(1):108-13.
60. INSEE [En ligne]. Estimation de population par département, sexe et âge quinquennal - Années 1975 à 2020; 14 janv 2020 [cité le 24 juin 2020]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>
61. Coviello V, Boggess M. Cumulative Incidence Estimation in the Presence of Competing Risks. *Stata J Promot Commun Stat Stata*. juin 2004;4(2):103-12.
62. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 30 mars 1999;18(6):695-706.
63. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. févr 2016;54(2):188-94.
64. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. juin 1999;94(446):496-509.
65. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 30 nov 2017;36(27):4391-400.
66. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol*. 29 avr 2020;1-13.

67. Hansen DL, Overgaard UM, Pedersen L, Frederiksen H. Positive predictive value of diagnosis coding for hemolytic anemias in the Danish National Patient Register. *Clin Epidemiol*. 2016;8:241-52.
68. Seidel MG. There's no such fool like an immunosenescent fool. *Blood*. 29 janv 2015;125(5):741-2.
69. Stepensky P, Rensing-Ehl A, Gather R, Revel-Vilk S, Fischer U, Nabhani S, et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood*. 29 janv 2015;125(5):753-61.
70. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 20 nov 2014;124(22):3308-15.
71. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, Jeantils V, Goujard C, Boue F, et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev*. août 2014;13(8):850-7.
72. Koduri PR, Singa P, Nikolinakos P. Autoimmune hemolytic anemia in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Hematol*. juin 2002;70(2):174-6.
73. Maquet J, Lafaurie M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Correspondence on « Risk of systemic lupus erythematosus after immune thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia: a nationwide French study ». *Ann Rheum Dis*. 11 déc 2020;
74. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Öztürk B, Fryzek JP, Arias JM, et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv*. 22 2019;3(20):2980-5.
75. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. L'anémie hémolytique auto-immune est une maladie de la personne âgée et très âgée associée à une augmentation de la mortalité et des taux d'hospitalisation pour thrombose ou infection. *Rev Médecine Interne*. déc 2020;41:A48-9.
76. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Autoimmune Hemolytic Anemia: A Disease of the Elderly and the Very Elderly with Increased Mortality and Increased Rates of Hospitalization for Thrombosis and Infection. *Blood*. 5 nov 2020;136(Supplement 1):41-41.
77. Maquet J, Derumeaux H, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Moulis G. Validation of Hemolytic Anemia Codes in the French Hospital Database. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):3460-3460.

8. Annexes

Annexe 1. Codes de la 10^{ème} classification internationale des maladies (CIM-10) utilisés pour l'identification des causes d'anémie hémolytique auto-immune secondaires.

Intitulés CIM-10	Codes CIM-10
Hémopathies malignes	C81-C96, D46
Lymphome	C81-C89, C91.1
Lymphome de Hodgkin	C81
Leucémie lymphoïde chronique	C91.1
Myélome multiple	C90
Macroglobulinémie de Waldenström	C88
Syndromes myélodysplasiques	D46
Tumeur ovarienne	C56, C57.8, D27
Thymome	C37, D15
Infection virale chronique	B16, B17.1, B18.0-B18.2, B20-B24
Hépatite virale B	B16, B18.0, B18.1
Hépatite virale C	B17.1, B18.2
Virus de l'immunodéficience humaine	B20-B24
Connectivite	M32-M35.1, M36.0
Lupus systémique	M32
Myopathie auto-immune	M33, M36.0
Sclérodémie	M34
Syndrome de Sjögren	M35.0
Syndrome de chevauchement	M35.1
Pseudo polyarthrite rhizomélisque	M35.3
Syndrome des antiphospholipides	D68.6
Polyarthrite rhumatoïde	M05-M08
Déficit immunitaire primitif	D80-D84
Maladies inflammatoires de l'intestin	K50, K51
Sarcoïdose	D86
Vascularites systémiques	M30, M31

Abréviation : CIM-10 : 10^{ème} classification internationale des maladies.

Annexe 2. Codes de la 10^{ème} classification internationale des maladies (CIM-10) utilisés pour l'identification des hospitalisations pour infection.

Intitulés CIM-10	Codes CIM-10
Maladies infectieuses documentées	A00-B99
Infections du système nerveux	G00-G07, G53.0, G53.1, G63.0, G73.4, G94.0
Infections ophtalmologiques	H00, H05.0, H06.1, H10.0, H13.0, H13.1, H19.0-H19.2, H22.0, H32.0, H44.0, H44.1, H45.1, H58.8, H59.8
Infections ORL	H60.0-H60.3, H62.0-H62.4, H66.0-H66.4, H67.0, H67.1, H70, H75.0, H94.0, J32, J34.0, J36, J37.8, J39.0, J39.1, K04.0, K04.1, K04.4, K04.6, K04.7, K05.2, K11.3, K11.2
Infections cardio-vasculaires	I30.1, I32.0, I32.1, I33, I38, I40.0, I41.0-I41.2, I98.0, I98.1
Infections respiratoires hautes	J00-J06
Infections pulmonaires	J09-J18, J20-J22, J85.0-J85.2, J86
Infections gastro-intestinales	D73.3, K23.0, K23.1, K35-K37, K57, K61, K63.0, K63.1, K65, K67, K75.0, K77.0, K80.0, K80.1, K80.3, K81, K87.1, K93.0, K93.1
Infections dermatologiques	L00-L08
Infections musculo-squelettiques	M00, M01, M60.0, M63.0-M63.2, M65.0, M65.1, M68.0, M71.0, M71.1, M73.0, M73.1, M86, M90.0-M90.2
Infections du tractus uro-génital	N08.0, N10, N12, N13.6, N15.1, N16.0, N22.0, N29.0, N29.1, N30.0, N33, N34, N39.0, N41, N43.1, N45, N48.1, N48.2, N49, N51, N61, N70-N76, N77.0, N77.1
Infections pendant la grossesse (chez la mère)	O23, O75.3, O85, O86, O91, O98
Autres	U80, U81, U88, U89

Abréviation : CIM-10 : 10^{ème} classification internationale des maladies.

Annexe 3. Codes de la 10^{ème} classification internationale des maladies (CIM-10) utilisés pour l'identification des hospitalisations pour thrombose.

ICD-10 label	ICD-10 code
Thromboses artérielles	
Thrombose artérielle périphérique	I74
Accident vasculaire cérébral ischémique	I63, I64
Accident ischémique transitoire	G45
Syndrome coronarien aigu	I20-I22, I24
Autres	
Thrombose intracardiaque	I51.3
Ischémie et infarctus rénal	N28.0
Infarctus hépatique	K76.3
Infarctus splénique	D73.5
Thromboses veineuses	
Thrombose veineuse et phlébite	I80
Thrombose veineuse profonde pendant la grossesse ou le péripartum	O22.3, 087.1, 022.9, 087.9
Thrombose portale	I81; K75.1
Autres thromboses et embolie veineuse	I82
Embolie pulmonaire	I26
Thrombophlébite cérébrale	I63.6, I67.6, O22.5, O87.3

Abréviation : CIM-10 : 10^{ème} classification internationale des maladies.

Annexe 4. Prévalence des comorbidités et score de l'index de comorbidité de Charlson (ICC) à la date index.

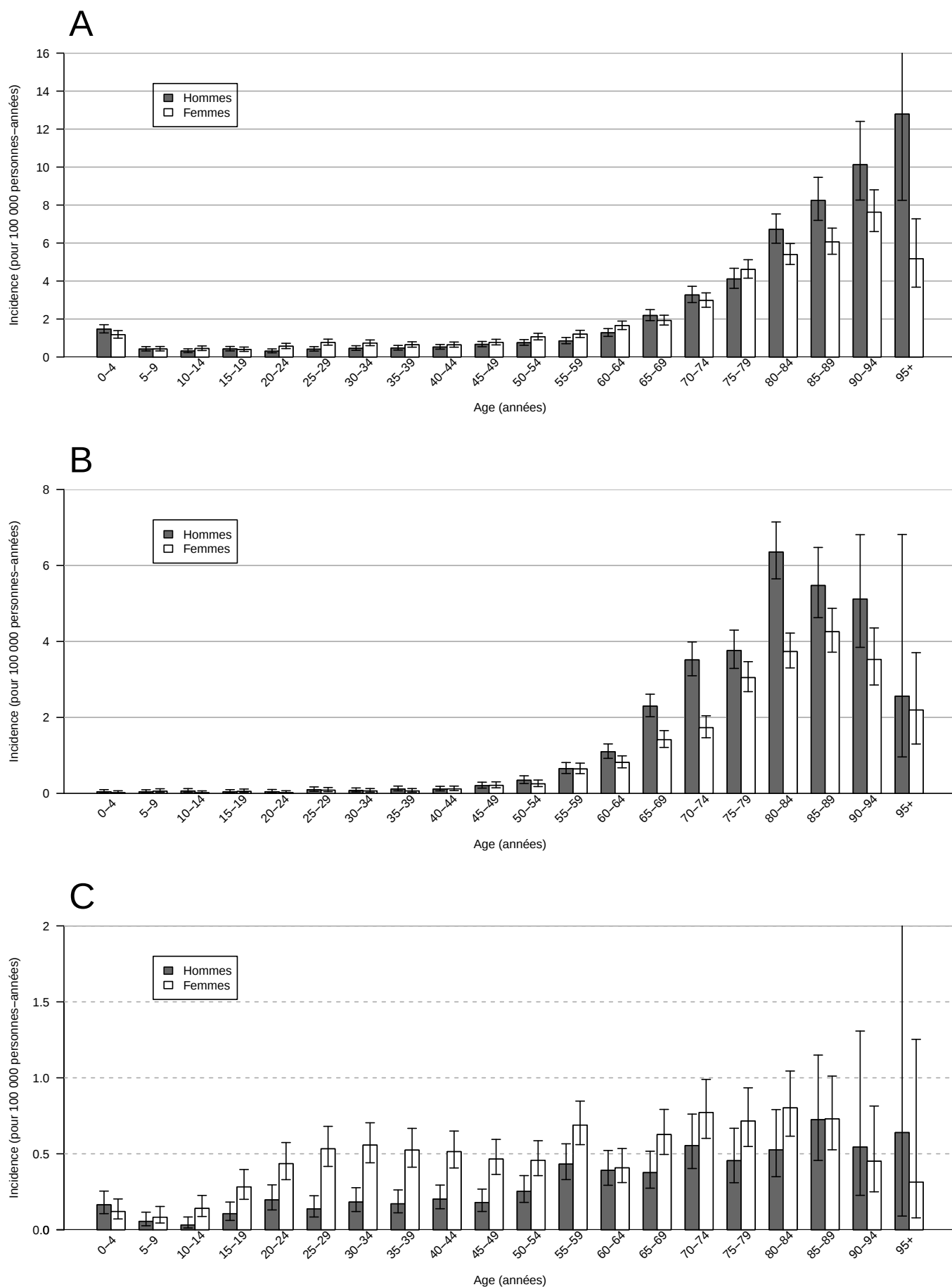
	Population totale		AHAI primaire		AHAI avec hémopathie maligne		AHAI secondaire sans hémopathie maligne	
	AHAI n = 9 663	Témoins n = 47 700	AHAI n = 5 337	Témoins n = 26 314	AHAI n = 2 916	Témoins n = 14 368	AHAI n = 1 410	Témoins n = 7 018
Infarctus du myocarde, n (%)	787 (8,1)	1 750 (3,7)	447 (8,4)	910 (3,5)	249 (8,5)	721 (5,0)	91 (6,5)	119 (1,7)
Insuffisance cardiaque, n (%)	1 581 (16,4)	2 267 (4,8)	862 (16,2)	1 244 (4,7)	522 (17,9)	872 (6,1)	197 (14,0)	151 (2,2)
Artériopathie périphérique, n (%)	875 (9,1)	2 139 (4,5)	513 (9,6)	1 142 (4,3)	243 (8,3)	839 (5,8)	119 (8,4)	158 (2,3)
Évènement cérébrovasculaire, n (%)	862 (8,9)	2 402 (5,0)	507 (9,5)	1 263 (4,8)	224 (7,7)	952 (6,6)	131 (9,3)	187 (2,7)
Démence, n (%)	926 (9,6)	4 026 (8,4)	571 (10,7)	2 246 (8,5)	281 (9,6)	1 484 (10,3)	74 (5,2)	296 (4,2)
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	3 681 (38,1)	14 067 (29,5)	1 970 (36,9)	7 712 (29,3)	1 172 (40,2)	4 385 (30,5)	539 (38,2)	1 970 (28,1)
Connectivites, n (%)	791 (8,2)	566 (1,2)	24 (0,4)	311 (1,2)	106 (3,6)	197 (1,4)	661 (46,9)	58 (0,8)
Ulcère gastro duodénal, n (%)	270 (2,8)	380 (0,8)	160 (3,0)	206 (0,8)	69 (2,4)	135 (0,9)	41 (2,9)	39 (0,6)
Hépatopathie modérée, n (%)	895 (9,3)	513 (1,1)	454 (8,5)	273 (1,0)	178 (6,1)	186 (1,3)	263 (18,7)	54 (0,8)
Diabète sans atteinte viscérale terminale, n (%)	887 (9,2)	4 264 (8,9)	486 (9,1)	2 182 (8,3)	300 (10,3)	1 645 (11,4)	101 (7,2)	437 (6,2)
Hémiplégie, n (%)	332 (3,4)	693 (1,5)	192 (3,6)	370 (1,4)	76 (2,6)	259 (1,8)	64 (4,5)	64 (0,9)
Insuffisance rénale modérée à sévère, n (%)	1 362 (14,1)	1 363 (2,9)	669 (12,5)	739 (2,8)	413 (14,2)	522 (3,6)	280 (19,9)	102 (1,5)
Diabète avec atteinte viscérale terminale, n (%)	1 008 (10,4)	2 183 (4,6)	559 (10,5)	1 155 (4,4)	307 (10,5)	856 (6,0)	142 (10,1)	172 (2,5)
Néoplasie*, n (%)	3 541 (36,6)	5 216 (10,9)	765 (14,3)	2 706 (10,3)	2 613 (89,6)	2 035 (14,2)	163 (11,6)	475 (6,8)
Hépatopathie modérée à sévère, n (%)	475 (4,9)	114 (0,2)	284 (5,3)	58 (0,2)	90 (3,1)	44 (0,3)	101 (7,2)	12 (0,2)
Tumeur solide métastatique, n (%)	355 (3,7)	539 (1,1)	157 (2,9)	273 (1,0)	157 (5,4)	228 (1,6)	41 (2,9)	38 (0,5)
VIH/SIDA, n (%)	115 (1,2)	65 (0,1)	2 (0,0)	29 (0,1)	25 (0,9)	22 (0,2)	88 (6,2)	14 (0,2)
ICC [†] , moyenne ± écart type	2,8 ± 3,1	1,1 ± 1,9	2,2 ± 3,0	1,1 ± 1,9	3,9 ± 3,1	1,3 ± 2,2	2,4 ± 3,0	0,7 ± 1,5
0, n (%)	2 354 (24,4)	25 320 (53,1)	1 868 (35,0)	14 190 (53,9)	90 (3,1)	6 785 (47,2)	396 (28,1)	4 345 (61,9)
1-2, n (%)	3 213 (33,3)	15 893 (33,3)	1 720 (32,2)	8 635 (32,8)	986 (33,8)	5 104 (35,5)	507 (36,0)	2 154 (30,7)
≥3, n (%)	4 096 (42,4)	6 487 (13,6)	1 749 (32,8)	3 489 (13,3)	1 840 (63,1)	2 479 (17,3)	507 (36,0)	519 (7,4)

* inclut les lymphomes et les leucémies, à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques et des syndromes myélodysplasiques.

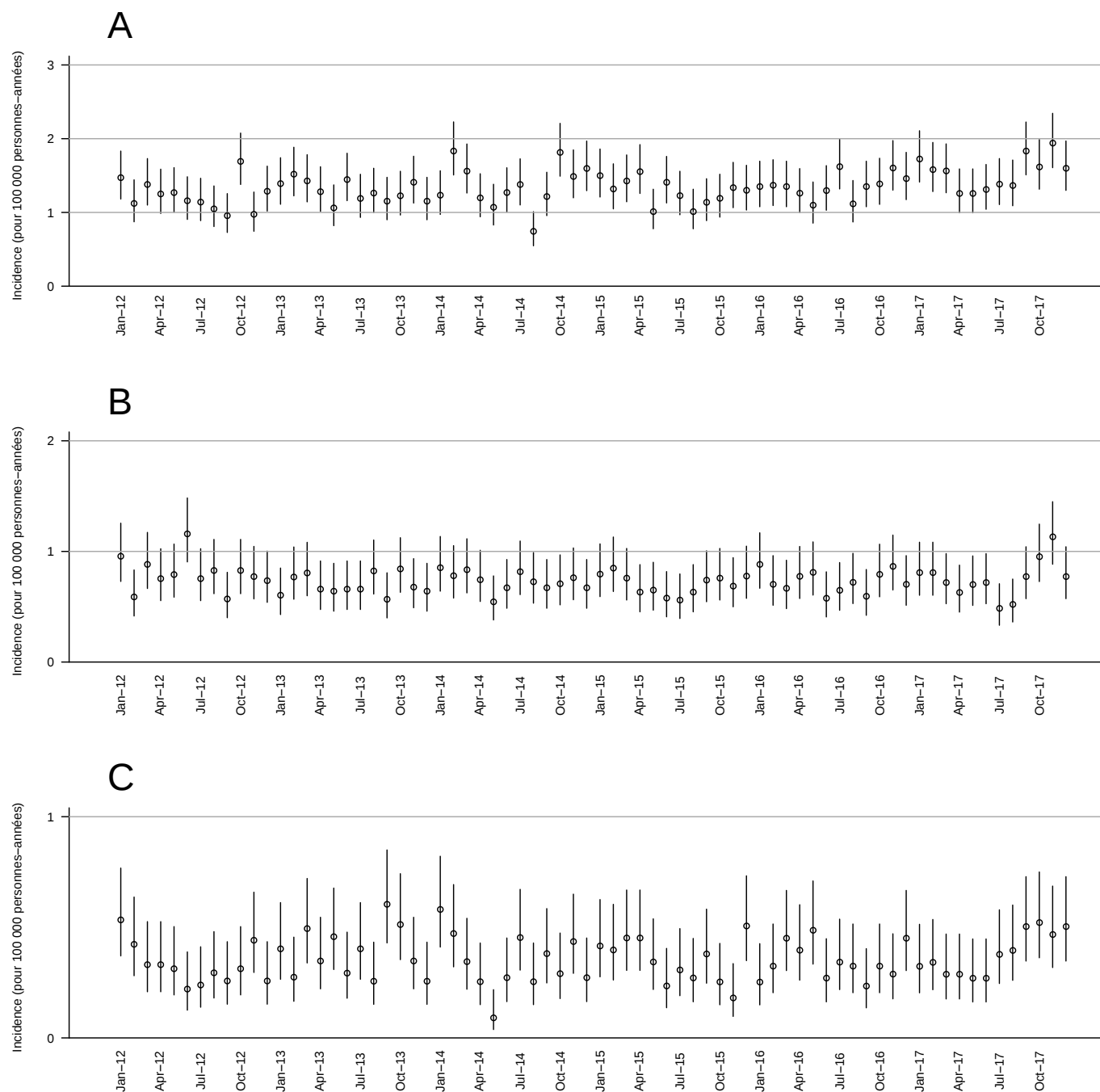
† Comme défini par Bannay *et al*, Med Care 2016;54:188–94.

Abréviations : SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; ICC : score de l'index de comorbidité de Charlson ;

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.



Annexe 5. Incidence de l'anémie hémolytique auto-immune primaire (A), associée à une hémopathie maligne (B) ou secondaire sans hémopathie maligne (C) en France entre 2012 et 2017 en fonction de l'âge et du sexe.



Annexe 6. Incidence de l'anémie hémolytique auto-immune primaire (A), associée à une hémopathie maligne (B) ou secondaire sans hémopathie maligne (C) en France par mois calendaire entre 2012 et 2017.

Annexe 7. Catégories de thrombose parmi les premières hospitalisations pour thrombose chez les patients avec anémie hémolytique auto-immune et chez leurs témoins.

Catégorie de thrombose	Parmi l'ensemble des Patients avec AHAI n = 956	Parmi les patients avec AHAI primaire n = 514	Parmi les témoins n = 2 656
Thrombose artérielle, n (%)	622 (65,1)	336 (65,4)	2 241 (84,4)
Syndrome coronarien aigu, n (%)	264 (27,6)	139 (27,0)	949 (35,7)
Accident vasculaire cérébral ischémique, n (%)	175 (18,3)	89 (17,3)	728 (27,4)
Thrombose artérielle périphérique, n (%)	108 (11,3)	66 (12,8)	267 (10,1)
Accident ischémique transitoire, n (%)	51 (5,3)	29 (5,6)	289 (10,9)
Infarctus splénique, n (%)	18 (1,9)	11 (2,1)	1 (0,0)
Thrombose intracardiaque, n (%)	3 (0,3)	0	3 (0,1)
Ischémie et infarctus rénal, n (%)	2 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,2)
Infarctus hépatique, n (%)	1 (0,1)	1 (0,2)	0
Thrombose veineuse, n (%)	334 (34,9)	178 (34,6)	415 (15,6)
Embolie pulmonaire, n (%)	231 (24,2)	116 (22,6)	273 (10,3)
Thrombose veineuse profonde, n (%)	77 (8,1)	47 (9,1)	106 (4,0)
Thrombose veineuse non spécifiée, n (%)	16 (1,7)	9 (1,8)	18 (0,7)
Thrombose portale, n (%)	8 (0,8)	5 (1,0)	10 (0,4)
Thrombophlébite cérébrale, n (%)	0	0	5 (0,2)
Thrombose de la veine rénale, n (%)	0	0	2 (0,1)
Thrombose de la veine cave, n (%)	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,0)

Abréviation : AHAI : anémie hémolytique auto-immune.

Annexe 8. Catégories d'infection parmi les premières hospitalisations pour infection chez les patients avec anémie hémolytique auto-immune.

Catégorie d'infection	Parmi l'ensemble des patients avec AHAI n = 3 278	Parmi les patients avec AHAI primaire n = 1 634
Par site		
Pulmonaire, n (%)	1 202 (36,7)	581 (35,6)
Tractus digestif, n (%)	642 (19,6)	362 (22,2)
Tractus urogénital, n (%)	420 (12,8)	217 (13,3)
Sepsis, n (%)	289 (8,8)	111 (6,8)
Cutanée/sous-cutanée, n (%)	253 (7,7)	126 (7,7)
ORL/ophtalmique, n (%)	80 (2,4)	38 (2,3)
Neurologique, n (%)	69 (2,1)	26 (1,6)
Arthrite septique, n (%)	68 (2,1)	36 (2,2)
Endocardite	65 (2,0)	43 (2,6)
Inconnu	190 (5,8)	94 (5,8)
Infections opportunistes, n (%)	180 (5,5)	62 (3,8)
Pneumocystose, n (%)	65 (2,0)	17 (1,0)
Mycobacteriose, n (%)	33 (1,0)	15 (0,9)
Zona, n (%)	32 (1,0)	14 (0,9)
Aspergillose, n (%)	16 (0,5)	1 (0,1)

Abréviation : AHAI : anémie hémolytique auto-immune.

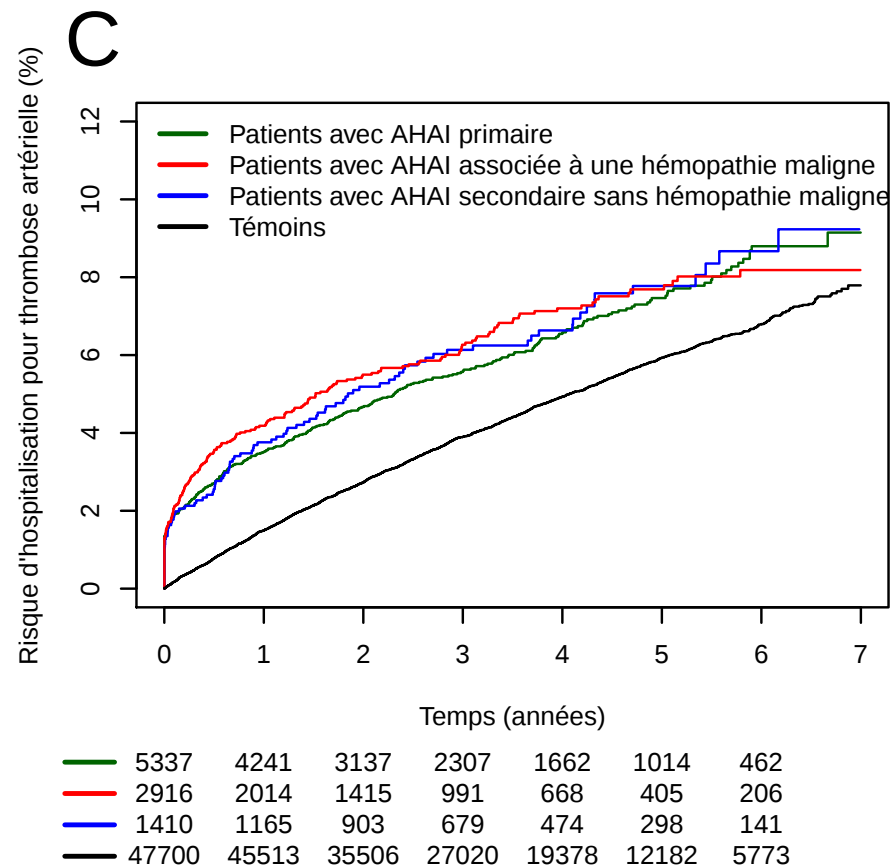
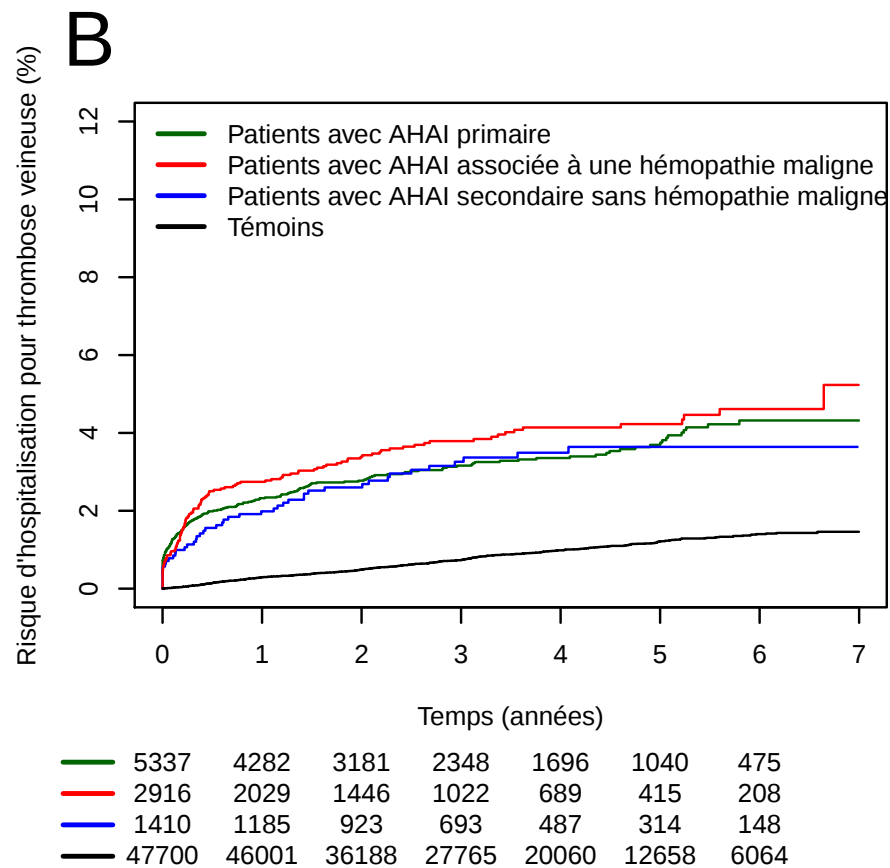
Annexe 9. Risque de décès présenté par catégories d'âge parmi les patients avec anémie hémolytique auto-immune en France entre 2012 et 2018 et parmi leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Patients	Décès / total	Incidence cumulée à 1 an % (IC 95%)	Incidence cumulée à 5 ans % (IC 95%)	csHR* brut (IC 95%)	csHR**† ajusté (IC 95%)	csHR* brut la 1 ^{ère} année (IC 95%)	csHR* brut après un an (IC 95%)
Population âgée de moins de 15 ans							
Patients avec AHAI	27 / 615	3,6 (2,3 à 5,3)	4,7 (3,2 à 6,7)	-	-	-	-
Témoins	1 / 3 067	0	0,0 (0,0 à 0,3)	-	-	-	-
AHAI primaires	10 / 514	1,8 (0,9 à 3,2)	2,0 (1,0 à 3,5)	-	-	-	-
Témoins	0 / 2 562	0	0	-	-	-	-
AHAI avec hémopathie maligne	6 / 29	17,2 (6,1 à 33,1)	20,7 (8,2 à 37,0)	-	-	-	-
Témoins	0 / 145	0	0	-	-	-	-
Autres AHAI secondaires	11 / 72	11,1 (5,2 à 19,6)	18,1 (9,2 à 29,3)	-	-	-	-
Témoins	1 / 360	0	0,4 (0,0 à 2,0)	-	-	-	-
Population âgée de 15 ans à 64 ans							
Patients avec AHAI	546 / 3 381	9,9 (8,9 à 10,9)	18,2 (16,7 à 19,7)	10,4 (9,0 à 12,1)	5,2 (4,5 à 6,1)	23,1 (17,9 à 29,8)	5,5 (4,5 à 6,7)
Témoins	318 / 16 881	0,5 (0,4 à 0,6)	2,4 (2,1 à 2,7)	référence	référence	référence	référence
AHAI primaire	252 / 1 841	9,2 (7,9 à 10,6)	15,1 (13,3 à 17,0)	8,4 (6,9 à 10,3)	3,9 (3,1 à 5,0)	21,0 (14,8 à 29,6)	3,8 (2,8 à 5,0)
Témoins	175 / 9 195	0,5 (0,4 à 0,7)	2,3 (2,0 à 2,7)	référence	référence	référence	référence
AHAI avec hémopathie maligne	170 / 641	15,1 (12,5 à 18,0)	30,8 (26,6 à 35,0)	12,2 (9,2 à 16,1)	6,7 (5,1 à 8,7)	26,4 (14,6 à 47,8)	9,1 (5,8 à 14,1)
Témoins	88 / 3 193	0,6 (0,4 à 1,0)	3,6 (2,8 à 4,5)	référence	référence	référence	référence
Autres AHAI secondaires	124 / 899	7,7 (6,1 à 9,5)	15,5 (12,9 à 18,4)	14,3 (10,1 à 20,2)	7,7 (5,5 à 10,7)	25,4 (15,6 à 41,6)	7,1 (5,0 à 10,2)
Témoins	55 / 4 493	0,3 (0,2 à 0,5)	1,7 (1,2 à 2,2)	référence	référence	référence	référence
Population âgée de plus de 65 ans							
Patients avec AHAI	2 781 / 5 667	28,7 (27,5 à 29,9)	56,4 (54,8 à 58,0)	3,9 (3,7 à 4,1)	3,0 (2,9 à 3,2)	6,9 (6,4 à 7,4)	2,3 (2,2 à 2,5)
Témoins	5 688 / 27 752	5,4 (5,1 à 5,6)	26,0 (25,3 à 26,6)	référence	référence	référence	référence
AHAI primaire	1 352 / 2 982	26,0 (24,4 à 27,6)	52,9 (50,6 à 55,1)	3,3 (3,0 à 3,5)	2,7 (2,6 à 2,9)	5,6 (5,0 à 6,2)	2,0 (1,8 à 2,2)
Témoins	3 112 / 14 557	5,7 (5,3 à 6,1)	27,2 (26,3 à 28,1)	référence	référence	référence	référence
AHAI avec hémopathie maligne	1 216 / 2 246	32,3 (30,4 à 34,3)	61,1 (58,6 à 63,5)	4,6 (4,3 à 5,0)	3,3 (3,0 à 3,5)	10,7 (7,8 à 14,6)	2,9 (2,2 à 3,8)
Témoins	2 244 / 11 030	5,2 (4,8 à 5,7)	25,6 (24,5 à 26,6)	référence	référence	référence	référence
Autres AHAI secondaires	213 / 439	28,2 (24,1 à 32,5)	55,6 (49,9 à 61,0)	5,2 (4,3 à 6,3)	3,7 (3,1 à 4,5)	8,4 (7,5 à 9,5)	2,7 (2,4 à 3,0)
Témoins	332 / 2 165	3,6 (2,9 à 4,5)	20,0 (17,9 à 22,2)	référence	référence	référence	référence

* Calculés par des modèles de Cox.

† Ajustés sur le score de l'index de comorbidité de Charlson.

Abréviations : AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; csHR : *cause-specific hazard ratio*.



Annexe 10. Incidence cumulée des hospitalisations pour thrombose veineuse (A) ou artérielle (B) chez les patients avec anémie hémolytique auto-immune et chez leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Annexe 11. Risque d'hospitalisation pour thrombose présenté par catégories d'âge parmi les patients avec anémie hémolytique auto-immune en France entre 2012 et 2018 et parmi leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Patients	Hospitalisations pour thrombose /total	Incidence cumulée à 1 an % (IC 95%)	Incidence cumulée à 5 ans % (IC 95%)	csHR* brut (IC 95%)	sHR† brut (IC 95%)	sHR† brut la 1 ^{ère} année (IC 95%)	sHR† brut après un an (IC 95%)
Population âgée de moins de 15 ans							
Patients avec AHAI	5 / 615	0,5 (0,1 à 1,3)	0,7 (0,2 à 1,6)	-	-	-	-
Témoins	0 / 3 067	0	0	-	-	-	-
AHAï primaires	4 / 514	0,6 (0,2 à 1,6)	0,6 (0,2 à 1,6)	-	-	-	-
Témoins	0 / 2 562	0	0	-	-	-	-
AHAï avec hémopathie maligne	0 / 29	0	0	-	-	-	-
Témoins	0 / 145	0	0	-	-	-	-
Autres AHAI secondaires	1 / 72	0	1,7 (0,1 à 8,0)	-	-	-	-
Témoins	0 / 360	0	0	-	-	-	-
Population âgée de 15 ans à 64 ans							
Patients avec AHAI	251 / 3 381	4,2 (3,5 à 4,9)	8,3 (7,3 à 9,4)	4,7 (4,0 à 5,6)	4,0 (3,5 à 4,6)	8,8 (6,7 à 11,5)	2,9 (2,3 à 3,7)
Témoins	330 / 16 881	0,6 (0,4 à 0,7)	2,5 (2,3 à 2,9)	référence	référence	référence	référence
AHAï primaires	131 / 1 841	4,0 (3,2 à 5,0)	7,9 (6,5 à 9,4)	4,0 (3,2 à 5,0)	3,6 (3,0 à 4,3)	7,0 (4,9 à 9,9)	2,5 (1,8 à 3,5)
Témoins	191 / 9 195	0,7 (0,5 à 0,8)	2,6 (2,2 à 3,0)	référence	référence	référence	référence
AHAï avec hémopathie maligne	48 / 641	4,7 (3,2 à 6,5)	8,1 (6,0 à 10,7)	4,5 (3,0 à 6,7)	3,4 (2,5 à 4,6)	16,8 (8,6 à 33,0)	4,6 (2,9 à 7,3)
Témoins	76 / 3 193	0,6 (0,4 à 1,0)	3,4 (2,6 à 4,2)	référence	référence	référence	référence
Autres AHAI secondaires	72 / 899	4,1 (3,0 à 5,6)	9,2 (7,2 à 11,6)	7,4 (5,1 à 10,6)	6,2 (4,7 à 8,3)	9,3 (5,1 à 17,0)	2,4 (1,4 à 4,3)
Témoins	63 / 4 493	0,3 (0,2 à 0,5)	1,8 (1,4 à 2,4)	référence	référence	référence	référence
Population âgée de plus de 65 ans							
Patients avec AHAI	700 / 5 667	7,7 (7,0 à 8,4)	13,9 (12,9 à 14,9)	2,3 (2,1 à 2,6)	1,6 (1,4 à 1,7)	3,7 (3,3 à 4,2)	1,4 (1,2 à 1,6)
Témoins	2 327 / 27 752	2,7 (2,5 à 2,9)	10,4 (10,0 à 10,9)	référence	référence	référence	référence
AHAï primaires	379 / 2 982	7,7 (6,8 à 8,7)	14,6 (13,1 à 16,1)	2,2 (2,0 à 2,5)	1,6 (1,5 à 1,8)	3,4 (2,8 à 4,0)	1,5 (1,2 à 1,8)
Témoins	1 204 / 14 557	2,8 (2,6 à 3,1)	10,3 (9,7 à 10,9)	référence	référence	référence	référence
AHAï avec hémopathie maligne	256 / 2 246	7,4 (6,4 à 8,5)	12,5 (11,1 à 14,1)	2,4 (2,1 à 2,8)	1,4 (1,2 à 1,6)	6,5 (4,1 à 10,4)	1,4 (0,9 à 2,2)
Témoins	944 / 11 030	2,7 (2,4 à 3,0)	10,5 (9,8 à 11,2)	référence	référence	référence	référence
Autres AHAI secondaires	65 / 439	9,6 (7,0 à 12,5)	16,3 (12,7 à 20,3)	2,9 (2,1 à 4,0)	1,9 (1,4 à 2,4)	3,8 (3,1 à 4,7)	1,4 (1,1 à 1,7)
Témoins	179 / 2 165	2,1 (1,6 à 2,8)	10,7 (9,1 à 12,4)	référence	référence	référence	référence

* Calculés par des modèles de Cox.

† Calculés par des modèles de Fine and Gray.

Abréviations : AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; csHR : *cause-specific hazard ratio* ; sHR : *subdistribution hazard ratio*.

Annexe 12. Risque d'hospitalisation pour infection parmi les patients avec anémie hémolytique auto-immune en France entre 2012 et 2018 et parmi leurs témoins issus de la population générale appariés sur l'âge et le sexe.

Patients	Hospitalisations pour infection /total	Incidence cumulée à 1 an % (IC 95%)	Incidence cumulée à 5 ans % (IC 95%)	csHR* brut (IC 95%)	sHR† brut (IC 95%)	sHR† brut la 1^{ère} année (IC 95%)	sHR† brut après un an (IC 95%)
Population âgée de moins de 15 ans							
Patients avec AHAI	187 / 615	22,4 (19,2 à 25,8)	32,7 (28,7 à 36,8)	5,9 (4,7 à 7,3)	5,7 (4,8 à 6,9)	7,9 (6,1 à 10,4)	3,3 (2,3 à 4,8)
Témoins	210 / 3 067	3,6 (2,9 à 4,3)	7,8 (6,7 à 8,9)	référence	référence	référence	référence
AHAI primaires	143 / 514	21,6 (18,1 à 25,2)	29,8 (25,5 à 34,1)	4,8 (3,8 à 6,0)	4,7 (3,9 à 5,8)	6,7 (5,0 à 8,9)	2,4 (1,5 à 3,6)
Témoins	185 / 2 562	4,0 (3,3 à 4,8)	8,2 (7,0 à 9,5)	référence	référence	référence	référence
AHAI avec hémopathie maligne	11 / 29	20,7 (8,2 à 37,0)	38,5 (20,7 à 56,0)	18,1 (5,0 à 64,8)	13,6 (5,0 à 36,7)	34,7 (10,3 à 116,3)	15,0 (4,8 à 46,5)
Témoins	8 / 145	1,4 (0,3 à 4,5)	7,3 (3,3 à 13,4)	référence	référence	référence	référence
Autres AHAI secondaires	33 / 72	29,2 (19,1 à 39,9)	50,8 (36,8 à 63,2)	23,4 (10,4 à 53,0)	20,5 (10,2 à 41,1)	30,0 (3,6 à 249,2)	12,1 (2,4 à 62,6)
Témoins	17 / 360	1,4 (0,5 à 3,1)	5,0 (2,8 à 8,3)	référence	référence	référence	référence
Population âgée de 15 ans à 64 ans							
Patients avec AHAI	1 112 / 3 381	22,4 (21,0 à 23,8)	36,5 (34,7 à 38,4)	9,3 (8,4 à 10,3)	8,2 (7,5 à 8,9)	17,9 (15,3 à 20,8)	4,5 (3,9 à 5,2)
Témoins	934 / 16 881	1,7 (1,5 à 1,9)	7,1 (6,6 à 7,6)	référence	référence	référence	référence
AHAI primaires	558 / 1 841	20,7 (18,9 à 22,6)	33,8 (31,3 à 36,3)	8,2 (7,2 à 9,5)	7,5 (6,7 à 8,4)	15,0 (12,3 à 18,4)	4,1 (3,3 à 5,0)
Témoins	500 / 9 195	1,7 (1,4 à 2,0)	7,0 (6,4 à 7,7)	référence	référence	référence	référence
AHAI avec hémopathie maligne	254 / 641	27,0 (23,6 à 30,5)	44,5 (39,9 à 48,9)	13,2 (10,4 à 16,8)	10,2 (8,5 à 12,4)	20,9 (15,2 à 28,6)	4,2 (3,2 à 5,5)
Témoins	195 / 3 193	1,8 (1,4 à 2,4)	7,8 (6,7 à 9,1)	référence	référence	référence	référence
Autres AHAI secondaires	300 / 899	22,4 (19,7 à 25,1)	36,4 (32,8 à 39,9)	9,1 (7,5 à 11,0)	8,2 (7,0 à 9,5)	23,9 (16,7 à 34,2)	6,6 (4,7 à 9,3)
Témoins	239 / 4 493	1,4 (1,1 à 1,8)	6,8 (5,9 à 7,7)	référence	référence	référence	référence
Population âgée de plus de 65 ans							
Patients avec AHAI	1 979 / 5 667	23,3 (22,2 à 24,4)	38,7 (37,2 à 40,1)	4,5 (4,2 à 4,8)	3,1 (3,0 à 3,3)	7,3 (6,7 à 7,9)	2,4 (2,2 à 2,7)
Témoins	3 968 / 27 752	4,5 (4,3 à 4,8)	18,0 (17,4 à 18,6)	référence	référence	référence	référence
AHAI primaires	933 / 2 982	20,9 (19,4 à 22,3)	34,4 (32,4 à 36,3)	3,7 (3,4 à 4,0)	2,7 (2,5 à 2,9)	6,0 (5,4 à 6,8)	2,0 (1,7 à 2,3)
Témoins	2 121 / 14 557	4,7 (4,3 à 5,0)	18,5 (17,7 à 19,3)	référence	référence	référence	référence
AHAI avec hémopathie maligne	872 / 2 246	25,8 (24,0 à 27,6)	43,3 (41,0 à 45,6)	5,6 (5,1 à 6,2)	3,5 (3,3 à 3,8)	8,9 (6,5 à 12,0)	2,8 (2,0 à 4,0)
Témoins	1 580 / 11 030	4,5 (4,1 à 4,9)	17,8 (16,9 à 18,7)	référence	référence	référence	référence
Autres AHAI secondaires	174 / 439	27,3 (23,2 à 31,6)	42,6 (37,5 à 47,6)	5,5 (4,4 à 6,9)	4,0 (3,4 à 4,8)	8,8 (7,7 à 10,1)	3,1 (2,6 à 3,6)
Témoins	267 / 2 165	3,9 (3,2 à 4,8)	15,7 (13,8 à 17,6)	référence	référence	référence	référence

* Calculés par des modèles de Cox.

† Calculés par des modèles de Fine and Gray.

Abréviations : AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; csHR : *cause-specific hazard ratio* ; sHR : *subdistribution hazard ratio*.

Annexe 13. Reproduction de l'article original correspondant à ce travail dans sa version soumise au journal *Blood*.



American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900,
Washington, DC 20036
Phone: 202-776-0544 | Fax 202-776-0545
editorial@hematology.org

Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: a nationwide population-based study in France

Tracking no: BLD-2021-011415

Julien Maquet (Toulouse University Hospital, France) Margaux Lafaurie (Toulouse University Hospital, France) Ondine Walter (Toulouse University hospital, France) Laurent Sailler (CHU de Toulouse, France) Agnès Sommet (Toulouse University Hospital, France) Maryse Lapeyre-Mestre (CHU de Toulouse, France) Marc Michel (Hôpital Henri Mondor, France) Guillaume Moulis (Toulouse University Hospital, France)

Abstract:

The epidemiology of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is not well known. This study was designed to describe AIHA incidence, the prevalence of associated disorders and the risk of death, thrombosis and infection as compared with the general population. We included all the patients with an incident AIHA in France diagnosed between 2012 and 2017 in the French national health database. AIHA incidence rates were estimated. Cumulative incidences of death, hospitalization for thrombosis and for infection were estimated for AIHA patients and for 1:5 age- and sex-matched controls from the general population. We included 9,663 patients with AIHA and 47,700 controls. The median age at AIHA diagnosis was 69.5 years and 55.6% were women. The overall incidence rate of AIHA was 2.4 per 100,000 person-years (95% confidence interval - CI: 2.4 to 2.5). It was 10.5 per 100,000 person-years (95% CI: 10.2 to 10.8) in the elderly (≥ 75 years). AIHA was primary in 55.2% of cases. The 1-year cumulative incidences of death, hospitalizations for thrombosis and for infection in AIHA were 20.5% (95% CI: 19.7 to 21.3), 6.0% (95% CI: 5.6 to 6.5) and 22.9% (95% CI: 22.1 to 23.8) respectively, versus 3.3% (95% CI: 3.1 to 3.5), 1.8% (95% CI: 1.7 to 1.9) and 3.5% (95% CI: 3.3 to 3.6) respectively in controls. Mortality was the highest for patients with AIHA associated with hematological malignancies.

Conflict of interest: COI declared - see note

COI notes: This study was academic. GM received meeting attendance grants from Novartis and Amgen, is coordinator of research studies granted by Amgen, CSL Behring, Novartis and Grifols. He participated to educational sessions funded by Amgen and Novartis, and to boards for Novartis and Amgen. All other authors declare having no competing interest.

Preprint server: No;

Author contributions and disclosures: J.M., M.L., O.W., A.S., M.L.M. and G.M. designed the study. J.M. conducted the statistical analyses. J.M., M.L. and G.M. wrote the paper; all other authors critically reviewed the manuscript and gave final approval for publication.

Non-author contributions and disclosures: No;

Agreement to Share Publication-Related Data and Data Sharing Statement: Data may be obtained from a third party and are not publicly available. The data of the SNDS are anonymous. They can be accessed by submitting a request to the Health-Data-Hub at <https://www.health-data-hub.fr/depot>. The data management and statistical analysis code is available on reasonable request from the corresponding author.

Clinical trial registration information (if any):

Original Article

Title: Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: a nationwide population-based study in France

Running title: Epidemiology of AIHA

Scientific category: Red Cells, Iron and Erythropoiesis

Authors: Julien MAQUET,^{1,2} Margaux LAFAURIE,^{2,3,4} Ondine WALTER,^{1,2} Laurent Sailler,^{1,2} Agnès SOMMET,^{2,3,4} Maryse LAPEYRE-MESTRE,^{2,3,4} Marc MICHEL⁵ and Guillaume MOULIS.^{1,2,3}

Affiliations:

¹Department of Internal Medicine, Toulouse University hospital, France

²CIC 1436, Toulouse University Hospital, France

³UMR 1027 INSERM- University of Toulouse, France

⁴Department of clinical pharmacology, Toulouse University Hospital, France

⁵Department of Internal Medicine, Referral Center for Autoimmune Cytopenias, Créteil University hospital, France

Submitting and Corresponding author: Julien Maquet, M.D. student, M.Sc.

Address: Service de Médecine Interne, salle Le Tallec, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse-Purpan, place du Dr Baylac, TSA40031, 31059 Toulouse Cedex 9, France.

Phone: (+33) 561145606. Fax: (+33) 561145928.

Email: maquet.j@chu-toulouse.fr

ORCID ID: 0000-0002-2187-9435

Abstract word count: 224

Text word count: 2,756

Table count: 5

Figure count: 3

Reference count: 33

Keywords: autoimmune hemolytic anemia; epidemiology; incidence; mortality; infection; thrombosis.

Key Points

- Incidence of AIHA was the highest in the elderly and very elderly.
- Death, infection and thrombosis were more frequent in patients with both primary and secondary AIHA compared to the general population.

Abstract

The epidemiology of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is not well known. This study was designed to describe AIHA incidence, the prevalence of associated disorders and the risk of death, thrombosis and infection as compared with the general population. We included all the patients with an incident AIHA in France diagnosed between 2012 and 2017 in the French national health database. AIHA incidence rates were estimated. Cumulative incidences of death, hospitalization for thrombosis and for infection were estimated for AIHA patients and for 1:5 age- and sex-matched controls from the general population. We included 9,663 patients with AIHA and 47,700 controls. The median age at AIHA diagnosis was 69.5 years and 55.6% were women. The overall incidence rate of AIHA was 2.44 per 100,000 person-years (95% confidence interval – CI: 2.39 to 2.48). It was 10.5 per 100,000 person-years (95% CI: 10.2 to 10.8) in the elderly (≥ 75 years). AIHA was primary in 55.2% of cases. The 1-year cumulative incidences of death, hospitalizations for thrombosis and for infection in AIHA were 20.5% (95% CI: 19.7 to 21.3), 6.0% (95% CI: 5.6 to 6.5) and 22.9% (95% CI: 22.1 to 23.8) respectively, versus 3.3% (95% CI: 3.1 to 3.5), 1.8% (95% CI: 1.7 to 1.9) and 3.5% (95% CI: 3.3 to 3.6) respectively in controls. Mortality was the highest for patients with AIHA associated with hematological malignancies.

Introduction

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare disease characterized by the destruction of red blood cells by warm or cold autoantibodies.¹ AIHA diagnosis is based on evidence of hemolytic anemia, positive direct antiglobulin test (DAT) and exclusion of alternative causes.¹ Its epidemiology is not well known. AIHA incidence has been estimated at 4 per 100,000 person-years in a region of England between 1982 and 1991.² This study included patients with autoimmune hemolysis without anemia. Recently, AIHA incidence has been estimated at 1.77 per 100,000 person-years between 2008 and 2016 in Denmark.³ However, those results need to be confirmed in other countries and variations by age and sex are not known.

AIHA is subdivided in primary AIHA and secondary AIHA according to the presence of associated disorder.¹ The main causes of secondary AIHA among adults are hematological malignancies and especially B-cell lymphomas, systemic autoimmune diseases and some chronic infections.^{2,4,5} However, their prevalences deserve to be evaluated on a large scale with recent data.

Mortality of patients with AIHA seems high: it has been estimated in retrospective clinical cohorts to 4% in children,⁶ between 8% and 21% in adults with median or mean follow-ups between 1.8 and 3.3 years.^{4,5,7} A recent population-based study in Denmark showed a median survival of 6.4 years.³ However, mortality compared to the general population, as well as mortality over time, are not established.

Moreover, both warm and cold AIHA have been associated with an increased risk of venous thrombosis in adults.^{4,7-10} The incidence of arterial thrombosis has not been previously

measured. Infections, including opportunistic infections, are also expected to be more frequent in patients with AIHA.⁷

This study aimed to assess the overall incidence of AIHA in France, the incidence by age, sex and seasons, the prevalence of secondary AIHA causes, and the cumulative incidence of death, thrombosis and infections compared to the general population.

Methods

Data source

The data source was the French health insurance database, named *Système National des Données de Santé* (SNDS). This database links individualized and anonymous data covering the entire French population (>66 million inhabitants): sociodemographic data (age, sex, date of death, insurance scheme), out-hospital data (drugs dispensed at community pharmacies, procedures, long-term diseases allowing full reimbursement of all health expenditures and recorded by general practitioners) and hospital data (date and duration of hospital stays, principal, related and associated discharge diagnoses encoded with the international classification of diseases, version 10; ICD-10).^{11–13}

Population

We built the AHEAD cohort (Autoimmune HEmolytic Anemia: a population-based study), including all patients with an incident AIHA in France between 2012 and 2017. Patients with AIHA were identified using the D59.1 ICD-10 code as hospital discharge diagnosis or as long-term disease. This code yielded a positive predictive value (PPV) of 90.0% in the SNDS.¹⁴ The date of AIHA diagnosis (index date) was defined by the first occurrence of

D59.1 code after a prior observation period of at least two years in the SNDS. Each patient was matched on year of birth, sex and index date to five controls randomly selected in the SNDS from the general French population.

Causes of secondary AIHA, Evans syndrome

Causes of secondary AIHA as well as immune thrombocytopenia defining Evans syndrome were searched during the year before the diagnosis of AIHA using specific chronic disease and hospital discharge diagnosis codes (supplemental Table 1). The included population was subdivided into three subgroups defined at index date: primary AIHA, secondary AIHA associated with hematological malignancies and other secondary AIHAs.

Outcomes

Death and first hospitalization for thrombosis and for infection were assessed between the index date and December 31, 2018 (end of follow-up). First hospitalizations for thrombosis and for infection were identified by primary hospital discharge diagnoses using appropriate ICD-10 codes (supplemental Tables 2 and 3). These ICD-10 codes have been validated in the SNDS with excellent PPVs.^{15–18}

Statistical analyses

Incidence rates of AIHA were calculated for the entire French population, and then stratified by age, sex, and months using national demographics data (source: *Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques – INSEE*).¹⁹

Cumulative incidences of death, hospitalization for thrombosis and for infection were assessed with their 95% confidence intervals (95% CIs) in patients with AIHA and in

controls taking into account death as competing event.^{20,21} Stratification by AIHA subgroups, age and sex was performed.

Cox-proportional hazard regression were used to estimate mortality hazard ratio (HR), cause-specific HR (csHR) and their 95% CIs. The HRs for death were adjusted for comorbidities using the Charlson comorbidity index score. The comorbidities were identified in the SNDS as defined by Bannay et al.²² and searched in the entire available period prior to the diagnosis of AIHA. This score has recently been validated as a good predictor of death in the SNDS, using an updated weighting of each comorbidity.²²

We used Fine & Gray models to estimate subdistribution hazard ratio (sHR) in order to compare the cumulative incidence of hospitalization for thrombosis and for infection between patients with AIHA and their controls, taking into account the competitive risk of death.^{23,24} Additional analyses were conducted by time intervals, before and after one year of follow-up.

All statistical analyses were performed using SAS V9.4TM (SAS institute, Cary, NC, USA).

Ethics

According to French law, authorizations were obtained in 2019 from the *Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé* and the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (DR-2019-229).

Results

Patients

We identified 9,663 patients with incident AIHA between 2012 and 2017. Patients were matched with 47,700 controls. Patients' and controls' characteristics are described in Table 1. The median age was 69.5 years and 55.6% of patients were women. Evans syndrome represented 5.8% of AIHAs. The Charlson comorbidity index score was ≥ 3 in 42.4% of patients with AIHA versus 13.6% of controls (supplemental Table 4).

Incidence

The overall incidence rate of AIHA was 2.44 per 100,000 person-years (95% CI: 2.39 to 2.48). Incidence rates by age and sex are shown in Figure 1 in the whole population, and for each AIHA subgroup in supplemental Figure 1. The incidence of AIHA was 0.94 (95% CI: 0.90 to 0.97) per 100,000 person-years in people aged <50 years, 3.15 per 100,000 person-years (95% CI: 3.05 to 3.26) in people aged between 50 and 74 years and 10.5 per 100,000 person-years (95% CI: 10.2 to 10.8) in the elderly (≥ 75 years). The incidence of AIHA in women between 15 and 45 years of age was 1.17 per 100,000 person-years (95% CI: 1.09 to 1.25) compared to 0.68 per 100,000 person-years (95% CI: 0.62 to 0.74) in men of same age. Conversely, incidence rates were higher in men in people ≥ 65 years of age. The same pattern was observed for primary AIHAs (supplemental Figure 1). Incidence rates of AIHA by months revealed a trend for a higher incidence during winter (Figure 2). This pattern was not observed in the subgroup of patients with AIHA secondary to hematological malignancies (supplemental Figure 2).

Causes of secondary AIHA

AIHA was primary in 55.2% of the cases at the time of AIHA diagnosis. In adults, AIHA was associated with hematological malignancy in 31.9%, including lymphoma in 24.1%, B-cell chronic lymphocytic leukemia in 11.3% and myelodysplastic syndrome in 5.4% (Table 2). Systemic lupus erythematosus accounted for 5.3% of AIHA in adults. In children, AIHA was secondary in 16.4%, associated with hematological malignancy in 4.7% and primary immunodeficiency in 7.3% of cases. Systemic lupus erythematosus accounted for 2.6% (Table 2).

Outcomes

During follow-up (27,682 patient-years; median follow-up: 31 months), 3,354 patients died, 956 had a hospitalization for thrombosis and 3,278 for infection. The categories of thrombosis and infection are shown in Tables S4 and S5, respectively. Infections were opportunistic in 180 patients (5.5%), including 65 *Pneumocystis jirovecii* pneumonias and 32 zosteres.

Mortality

Probability of survival over time of patients with AIHA and their controls are represented in Figure 3A. The 1-year mortality was 20.5% (95% CI: 19.7 to 21.3) in AIHA (primary AIHA: 17.9%, 95% CI: 16.8 to 18.9), versus 3.3% (95% CI: 3.1 to 3.5) in controls. The 5-year mortality was 39.7% (95% CI: 38.5 to 40.8) in AIHA (primary AIHA: 34.8%, 95% CI: 33.2 to 36.3) and 16.0% (95% CI: 15.6 to 16.4) in controls. The HR of death adjusted for Charlson comorbidity index score was 3.3 (95% CI: 3.1 to 3.4). It was 2.9 (95% CI: 2.7 to 3.1) in patients with primary AIHA (Table 3). We observed a higher mortality in all categories of age. The 5-year mortality was 18.2% (95% CI: 16.7 to 19.7) in patients with AIHA between

15 and 65 years old versus 2.4% (95% CI: 2.1 to 2.7) in controls of the same age (supplemental Figures 3 and 4).

Hospitalizations for thrombosis

The cumulative incidence of hospitalization for thrombosis in patients with AIHA and their controls are shown in Figure 3B and Table 4. The 1-year cumulative incidence of hospitalization for thrombosis was 6.0% (95% CI: 5.6 to 6.5) in AIHA (in primary AIHA: 5.7%, 95% CI: 5.1 to 6.4) versus 1.8% (95% CI: 1.7 to 1.9) in controls. The 5-year cumulative incidence of hospitalization for thrombosis was 11.1% (95% CI: 10.4 to 11.8) in AIHA (in primary AIHA: 10.9%, 95% CI: 9.9 to 11.9) versus 7.0% (95% CI: 6.7 to 7.3) in controls. The sHR of hospitalization for thrombosis was 1.9 (95% CI: 1.8 to 2.0). We observed a higher cumulative incidence of hospitalization for thrombosis in patients with AIHA in comparison with controls in all categories of age. The risk increased with higher age, more for arterial thrombosis than for venous thrombosis (supplemental Figures 3 and 4). The increased risk of thrombosis was observed for both arterial and venous events (supplemental Figure 5).

Hospitalizations for infection

The cumulative incidence of hospitalization for infection in patients with AIHA and their controls are shown in Figure 3C and Table 5. The 1-year cumulative incidence of hospitalization for infection was 22.9% (95% CI: 22.1 to 23.8) in AIHA (in primary AIHA: 20.9%, 95% CI: 19.8 to 22.0) versus 3.5% (95% CI: 3.3 to 3.6) in controls. The 5-year cumulative incidence of hospitalization for infection was 37.5% (95% CI: 36.4 to 38.6) in AIHA (in primary AIHA: 33.7%, 95% CI: 32.2 to 35.1) versus 13.5% (95% CI: 13.1 to 13.9) in controls. The sHR of hospitalization for infection was 4.1 (95% CI: 3.9 to 4.3). We observed a higher cumulative incidence of hospitalization for infection in patients with AIHA

in comparison with controls in all categories of age. These cumulative incidences were similar across age groups (supplemental Figures 3 and 4).

Discussion

This nationwide study with recent data (2012-2017) consisted in the largest cohort of patients with incident AIHA to date (9,663 patients). The incidence of AIHA was estimated at 2.4 per 100,000 person-years (95% CI: 2.4 to 2.5) and was more than ten times higher in the elderly and the very elderly compared to people under 50 years of age. The size of the cohort allowed incidence rate calculations by months and age subgroups. The completeness of the database allowed the assessment of prevalence of rare causes of secondary AIHA. In addition, this study confirmed that the setting of AIHA patients has a high risk of death, hospitalization for thrombosis and infection compared with the general population.

Patients' median age was in line with other population-based cohorts,^{3,25} but higher than in previous Italian (mean age: 58 years) and French (mean age: 54 and 56 years) series,^{4,5,7,26} although we also included pediatric patients. This may be due to a lower access to referral centers for elderly patients.^{4,5,7,26} We confirmed the previously reported overall moderate female predominance (56%).³ The incidence rate was higher in women between 15 and 65 years of age, particularly in the subgroup of secondary AIHA not associated with hematological malignancies. However, it was higher in men before 10 years and over 65 years of age.

The overall incidence was slightly higher in our study than in Denmark between 2008 and 2016 (1.8 per 100,000 person-years, 95% CI: 1.7 to 1.9).³ Of note, patients with a diagnosis of Evans syndrome were excluded in this Danish study.^{3,27} The higher incidence rate in the elderly has been already suggested in a previous study based on laboratory findings.² Immunosenesence is suggested to play an important role in the mechanisms of AIHA.^{28,29}

In contrast with ITP, we observed no peak of incidence in the subgroup of children between 1 and 5 years of age.³⁰ These results are in line with the findings from the CEREVANCE cohort which retrospectively enrolled 265 children with AIHA before 2007.⁶ The very small variations of AIHA incidence rates across seasons suggest a weak role of seasonal viral infections in the pathophysiology of AIHA.

We confirmed that half of AIHA cases is secondary, and that lymphoma is the most frequent cause of secondary AIHA among adults. The prevalence of myelodysplastic syndromes in adults patients (5.4%) was higher than in a previous study published in 1992 (1.6%), maybe due to a better identification of these diseases.² Primary immunodeficiency accounted for 7.3% of children with AIHA. In the CEREVANCE cohort, 10% of children with AIHA had a primary immune deficiency.⁶ In our study, 1.2% of patients with AIHA were living with the human immunodeficiency virus. This association is also very rare in the literature.^{31,32} Similarly, the frequencies of AIHA secondary to systemic lupus erythematosus and of Evans syndrome observed in our study were consistent with the literature.^{4,5} Of note, we considered Evans syndrome as a disease association and did not include it as a cause of secondary AIHA. This may slightly underestimate the overall frequency of secondary AIHA in comparison with other sources that included Evans syndrome as a cause of secondary AIHA.¹

The all-cause mortality was high (40% at five years; 15% in patients with primary AIHA aged between 15 and 64 years) in our study. French and Italian retrospective series reported 8% and 21% of death with a median follow-up of 3.8 and a mean follow-up 2.8 years, respectively.^{4,7} However, patients were younger in these series. Our results are concordant with a recent nationwide population-based Danish study (50% at 6.3 years).³

We estimated a high risk of hospitalization for thrombosis and for infection over time compared with general population controls. Interestingly, hospitalization for thrombosis mostly occurred during the first year after AIHA diagnosis. This suggests that thrombosis occurs mostly during active hemolysis as previously reported.^{4,7} It is noteworthy that the risks hospitalization for thrombosis and for infection had similar magnitudes in both primary and secondary AIHA, indicating the high severity of AIHA regardless of associated diseases.

The 1-year incidence of hospitalization for infection was 22.9% (95% CI: 22.1 to 23.8) and the proportion of opportunistic infection was 5.5%. The impact of treatments on infections and outcomes needs further studies in AIHA.

Our study has also some limitations. Though PPVs of ICD-10 diagnosis codes for AIHA, thrombosis and infections have been validated in the SNDS with values greater than 90%,^{14–18} we cannot exclude some misclassifications. Patients never hospitalized nor registered as a long-term disease for AIHA were not identified in our study. However, this is very unlikely because the diagnosis of AIHA usually needs in-hospital investigations to exclude underlying associated disorders.¹ Due to the absence of specific codes, we could not distinguish warm AIHA from cold AIHA, which have different pathophysiological pathways. Of note, a recent Danish study found very close estimates of mortality and thrombosis at 5 years in a population of 72 patients with cold agglutinin disease, suggesting similar risks in both subtypes of AIHA.³³ Because laboratory findings such as hemolysis parameters, blood cell counts, reticulocytosis and characteristics of direct antiglobulin tests were not available in the SNDS, we were unable to stratify our analyses by severity of AIHA, although it may impact the prognosis.^{7,26} Infections and thromboses that did not result in hospitalization, or that were not considered as the main cause of hospitalization, were not identified in our study. However, it seems unlikely that a patient with AIHA who experienced thrombosis was not

referred to hospital. Consequently, the cumulative incidence of thrombosis in patients with AIHA is likely to be slightly underestimated in our study that focused on the most significant events leading to hospitalization.

In conclusion, the incidence of AIHA was more than ten times higher in the elderly and very elderly compared to people under 50 years of age, suggesting a potential role for immunosenescence. Secondary AIHAs were frequent in adults. Cumulative incidences of death, hospitalization for infection and for thrombosis were very frequent and similar in both primary and secondary AIHAs.

Aknowlegments

The authors thank Marjorie Boussac and the *Caisse Nationale de l'Assurance maladie des Travailleurs Salariés* engineers who performed raw data extraction from the SNDS database.

This study was supported in part by a grant from the *Société nationale française de médecine interne* for which we are grateful.

Authorship contributions

J.M., M.L., O.W., A.S., M.L.M. and G.M. designed the study. J.M. conducted the statistical analyses. J.M., M.L. and G.M. wrote the paper; all other authors critically reviewed the manuscript and gave final approval for publication.

Disclosure of Conflicts of Interest

This study was academic. GM received meeting attendance grants from Novartis and Amgen, is coordinator of research studies granted by Amgen, CSL Behring, Novartis and Grifols. He participated to educational sessions funded by Amgen and Novartis, and to boards for Novartis and Amgen. All other authors declare having no competing interest.

Data and statistical code availability statement

Data may be obtained from a third party and are not publicly available. The data of the SNDS are anonymous. They can be accessed by submitting a request to the Health-Data-Hub at <https://www.health-data-hub.fr/depot>. The data management and statistical analysis code is available on reasonable request from the corresponding author.

References

1. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648.
2. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J. Clin. Pathol.* 1992;45(12):1047–1052.
3. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin. Epidemiol.* 2020;12:497–508.
4. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am. J. Hematol.* 2014;89(9):E150-155.
5. Genty I, Michel M, Hermine O, et al. [Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases]. *Rev. Med. Interne.* 2002;23(11):901–909.
6. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica.* 2011;96(5):655–663.
7. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014;124(19):2930–2936.
8. Ungprasert P, Tanratana P, Srivali N. Autoimmune hemolytic anemia and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2015;136(5):1013–1017.
9. Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PloS One.* 2018;13(11):e0207218.
10. Kamesaki T, Nishimura J-I, Wada H, et al. Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. *Int. J. Hematol.* 2020;
11. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2010;58(4):286–290.
12. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev. Med. Interne.* 2015;36(6):411–417.
13. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017;26(8):954–962.
14. Maquet J, Derumeaux H, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Moulis G. Validation of hemolytic anemia discharge diagnosis codes in the French hospital database. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;79:136–138.
15. Giroud M, Hommel M, Benzenine E, et al. Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *Eur. Neurol.* 2015;74(1–2):92–99.
16. Prat M, Derumeaux H, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Positive predictive values of peripheral arterial and venous thrombosis codes in French hospital database. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2018;32(1):108–113.
17. Bezin J, Girodet P-O, Rambelomanana S, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015;29(6):586–591.

18. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive Predictive Values of Selected Hospital Discharge Diagnoses to Identify Infections Responsible for Hospitalization in the French National Hospital Database: Ppv of Hospitalization for Infection Codes in France. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2016;25(7):785–789.
19. Estimation de population par département, sexe et âge quinquennal - Années 1975 à 2020. *INSEE.* 2020;
20. Coviello V, Boggess M. Cumulative Incidence Estimation in the Presence of Competing Risks. *Stata J. Promot. Commun. Stat. Stata.* 2004;4(2):103–112.
21. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat. Med.* 1999;18(6):695–706.
22. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med. Care.* 2016;54(2):188–194.
23. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J. Am. Stat. Assoc.* 1999;94(446):496–509.
24. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat. Med.* 2017;36(27):4391–4400.
25. Ho G, Brunson A, Keegan THM, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2019;81:102388.
26. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev. Hematol.* 2020;1–13.
27. Hansen DL, Overgaard UM, Pedersen L, Frederiksen H. Positive predictive value of diagnosis coding for hemolytic anemias in the Danish National Patient Register. *Clin. Epidemiol.* 2016;8:241–252.
28. Stepensky P, Rensing-Ehl A, Gather R, et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood.* 2015;125(5):753–761.
29. Seidel MG. There's no such fool like an immunosenescent fool. *Blood.* 2015;125(5):741–742.
30. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood.* 2014;124(22):3308–3315.
31. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(8):850–857.
32. Koduri PR, Singa P, Nikolinakos P. Autoimmune hemolytic anemia in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Am. J. Hematol.* 2002;70(2):174–176.
33. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv.* 2019;3(20):2980–2985.

Tables

Table 1. Characteristics of patients with incident autoimmune hemolytic anemia diagnosed between 2012 and 2017 at the time of diagnosis, and of their matched controls from the general population.

	Total		Primary AIHA		AIHA with hematological malignancies		Secondary AIHA except hematological malignancies	
	AIHA	Controls	AIHA	Controls	AIHA	Controls	AIHA	Controls
Women, n (%)	N = 9,663	N = 47,700	N = 5,337	N = 26,314	N = 2,916	N = 14,368	N = 1,410	N = 7,018
Age, median (interquartile range)	5,370 (55.6)	26,598 (55.8)	3,013 (56.5)	14,905 (56.6)	1,405 (48.2)	6,948 (48.4)	952 (67.5)	4,745 (67.6)
Children (age < 15 years old), n (%)	69 (51 to 81)	69 (51 to 81)	69 (46 to 81)	68 (46 to 81)	75 (66 to 83)	75 (66 to 83)	54 (34 to 69)	54 (34 to 69)
Immune thrombocytopenia (Evans syndrome), n (%)	615 (6.4)	3,095 (6.5)	514 (9.6)	2579 (9.8)	29 (1.0)	150 (1.0)	72 (5.1)	366 (5.2)
Charlson comorbidity index score at baseline	558 (5.8)	10 (0.0)	275 (5.2)	6 (0.0)	139 (4.8)	3 (0.0)	144 (10.2)	1 (0.0)
0, n (%)	2,354 (24.4)	25,320 (53.1)	1,868 (35.0)	14,190 (53.9)	90 (3.1)	6,785 (47.2)	396 (28.1)	4,345 (61.9)
1-2, n (%)	3,213 (33.3)	15,893 (33.3)	1,720 (32.2)	8,635 (32.8)	986 (33.8)	5,104 (35.5)	507 (36.0)	2,154 (30.7)
≥3, n (%)	4,096 (42.4)	6,487 (13.6)	1,749 (32.8)	3,489 (13.3)	1,840 (63.1)	2,479 (17.3)	507 (36.0)	519 (7.4)

Abbreviation: AIHA: autoimmune hemolytic anemia.

Table 2. Causes of secondary autoimmune hemolytic anemia.

	Adults (≥15 years)			Pediatrics (<15years)		
	n	Percent of secondary AIHAs (n = 4,225)	Percent of all AIHAs (n = 9,048)	n	Percent of secondary AIHAs (n = 101)	Percent of all AIHAs (n = 615)
Hematological malignancies	2,887	68.3%	31.9%	29	28.7%	4.7%
Lymphoma	2,185	51.7%	24.1%	7	6.9%	1.1%
Hodgkin lymphoma	83	2.0%	0.9%	3	3.0%	0.5%
B-cell chronic lymphocytic leukemia	1,022	24.2%	11.3%	0	0%	0%
Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms	101	2.4%	1.1%	0	0%	0%
Waldenström macroglobulinaemia	328	7.8%	3.6%	0	0%	0%
Myelodysplastic syndromes	490	11.6%	5.4%	7	6.9%	1.1%
Ovarian tumor	27	0.6%	0.3%	0	0%	0%
Thymoma	19	0.4%	0.2%	1	1.0%	0.2%
Chronic viral infection	312	7.4%	3.4%	1	1.0%	0.2%
Viral hepatitis B	70	1.7%	0.8%	0	0%	0%
Viral hepatitis C	179	4.2%	2.0%	0	0%	0%
Human immunodeficiency virus	111	2.6%	1.2%	1	1.0%	0.2%
Connective tissue disease	620	14.7%	6.9%	17	16.8%	2.8%
Systemic lupus erythematosus	484	11.5%	5.3%	16	15.8%	2.6%
Autoimmune myositis	26	0.6%	0.3%	1	1.0%	0.2%
Systemic sclerosis	42	1.0%	0.5%	0	0%	0%
Sicca syndrome	126	3.0%	1.4%	0	0%	0%
Overlap syndrome	18	0.4%	0.2%	0	0%	0%
Polymyalgia rheumatica	22	0.5%	0.2%	0	0%	0%
Antiphospholipid syndrome	63	1.5%	0.7%	0	0%	0%
Rheumatoid arthritis	208	4.9%	2.3%	7	6.9%	1.1%
Primary immunodeficiency	379	9.0%	4.2%	45	44.6%	7.3%
Inflammatory bowel diseases	115	2.7%	1.3%	4	4.0%	0.7%
Sarcoidosis	48	1.1%	0.5%	3	3.0%	0.5%
Vasculitis	216	5.1%	2.4%	10	9.9%	1.6%

Abbreviation: AIHA: autoimmune hemolytic anemia.

Table 3. Risk of death among patients with autoimmune hemolytic anemia in France between 2012 - 2018 and among general population controls (matched on age and sex, 1:5 ratio).

Patients	Deaths / total	1-year cumulative incidence % (95% CI)	5-year cumulative incidence % (95% CI)	Crude csHR* (95% CI)	Adjusted csHR*† (95% CI)
All AIHA	3,354 / 9,663	20.5 (19.7 to 21.3)	39.7 (38.5 to 40.8)	4.4 (4.2 to 4.6)	3.3 (3.1 to 3.4)
Controls	6,007 / 47,700	3.3 (3.1 to 3.5)	16.0 (15.6 to 16.4)	reference	reference
Primary AIHA	1,614 / 5,337	17.9 (16.8 to 18.9)	34.8 (33.2 to 36.3)	3.7 (3.4 to 3.9)	2.9 (2.7 to 3.1)
Controls	3,287 / 26,314	3.3 (3.1 to 3.6)	15.8 (15.2 to 16.3)	reference	reference
Secondary AIHA with hematological malignancy	1,392 / 2,916	28.4 (26.8 to 30.0)	54.1 (51.9 to 56.2)	5.1 (4.7 to 5.5)	3.5 (3.2 to 3.8)
Controls	2,332 / 14,368	4.2 (3.8 to 4.5)	20.5 (19.7 to 21.4)	reference	reference
Secondary AIHA except hematological malignancy	348 / 1,410	14.3 (12.5 to 16.1)	28.3 (25.6 to 31.0)	7.1 (6.0 to 8.4)	4.6 (3.9 to 5.6)
Controls	388 / 7,018	1.3 (1.1 to 1.6)	7.2 (6.5 to 8.0)	reference	reference

* Computed by Cox models.

† Adjusted for Charlson comorbidity index score.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; AIHA: autoimmune hemolytic anemia; csHR: cause specific hazard ratio.

Table 4. Risk of hospitalization for thrombosis among autoimmune hemolytic anemia patients in France between 2012 – 2018 and among general population controls (matched on age and sex, 1:5 ratio).

Patients	Hospitalizations for thrombosis /total	1-year cumulative incidence % (95% CI)	5-year cumulative incidence % (95% CI)	Crude csHR* (95% CI)	Crude sHR† (95% CI)
All AIHA	956 / 9,663	6.0 (5.6 to 6.5)	11.1 (10.4 to 11.8)	2.7 (2.5 to 3.0)	1.9 (1.8 to 2.0)
Controls	2,657 / 47,700	1.8 (1.7 to 1.9)	7.0 (6.7 to 7.3)	reference	reference
Primary AIHA	514 / 5,337	5.7 (5.1 to 6.4)	10.9 (9.9 to 11.9)	2.6 (2.3 to 2.9)	1.9 (1.8 to 2.1)
Controls	1,395 / 26,314	1.8 (1.6 to 2.0)	6.6 (6.2 to 7.0)	reference	reference
Secondary AIHA with hematological malignancy	304 / 2,916	6.7 (5.9 to 7.7)	11.5 (10.2 to 12.8)	2.6 (2.2 to 3.0)	1.5 (1.4 to 1.7)
Controls	1,020 / 14,368	2.2 (2.0 to 2.4)	8.8 (8.3 to 9.4)	reference	reference
Secondary AIHA except hematological malignancy	138 / 1,410	5.6 (4.5 to 6.9)	11.1 (9.3 to 13.0)	4.4 (3.4 to 5.5)	3.0 (2.5 to 3.6)
Controls	242 / 7,018	0.8 (0.6 to 1.1)	4.5 (3.9 to 5.1)	reference	reference

* Computed by Cox models.

† Computed by Fine and Gray models.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; AIHA: autoimmune hemolytic anemia; csHR: cause specific hazard ratio; sHR: subdistribution hazard ratio.

Table 5. Risk of hospitalization for infection among autoimmune hemolytic anemia patients in France between 2012 – 2018 and among general population controls (matched on age and sex, 1:5 ratio).

Patients	Hospitalizations for infection /total	1-year cumulative incidence % (95% CI)	5-year cumulative incidence % (95% CI)	Crude csHR* (95% CI)	Crude sHR† (95% CI)
All AIHA	3,278 / 9,663	22.9 (22.1 to 23.8)	37.5 (36.4 to 38.6)	5.6 (5.3 to 5.9)	4.1 (3.9 to 4.3)
Controls	5,112 / 47,700	3.5 (3.3 to 3.6)	13.5 (13.1 to 13.9)	reference	reference
Primary AIHA	1,634 / 5,337	20.9 (19.8 to 22.0)	33.7 (32.2 to 35.1)	4.7 (4.4 to 5.1)	3.7 (3.5 to 3.9)
Controls	2,806 / 26,314	3.6 (3.3 to 3.8)	13.5 (13.0 to 14.0)	reference	reference
Secondary AIHA with hematological malignancy	1,137 / 2,916	26.0 (24.4 to 27.6)	43.5 (41.5 to 45.6)	6.5 (6.0 to 7.2)	4.2 (3.9 to 4.5)
Controls	1,783 / 14,368	3.9 (3.6 to 4.2)	15.5 (14.8 to 16.2)	reference	reference
Secondary AIHA except hematological malignancy	507 / 1,410	24.3 (22.0 to 26.5)	39.1 (36.3 to 42.0)	7.8 (6.7 to 8.9)	6.2 (5.6 to 7.0)
Controls	523 / 7,018	2.2 (1.9 to 2.6)	9.4 (8.6 to 10.3)	reference	reference

* Computed by Cox models.

† Computed by Fine and Gray models.

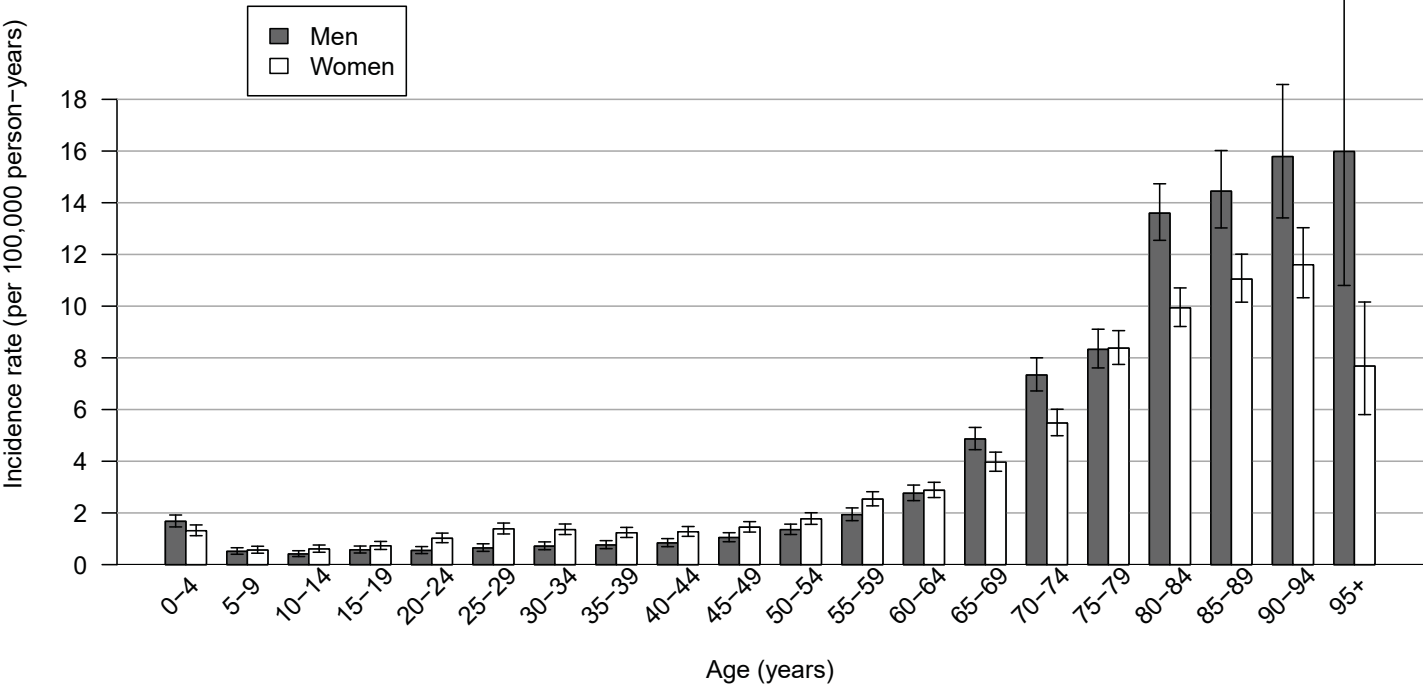
Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; AIHA: autoimmune hemolytic anemia; csHR: cause specific hazard ratio; sHR: subdistribution hazard ratio.

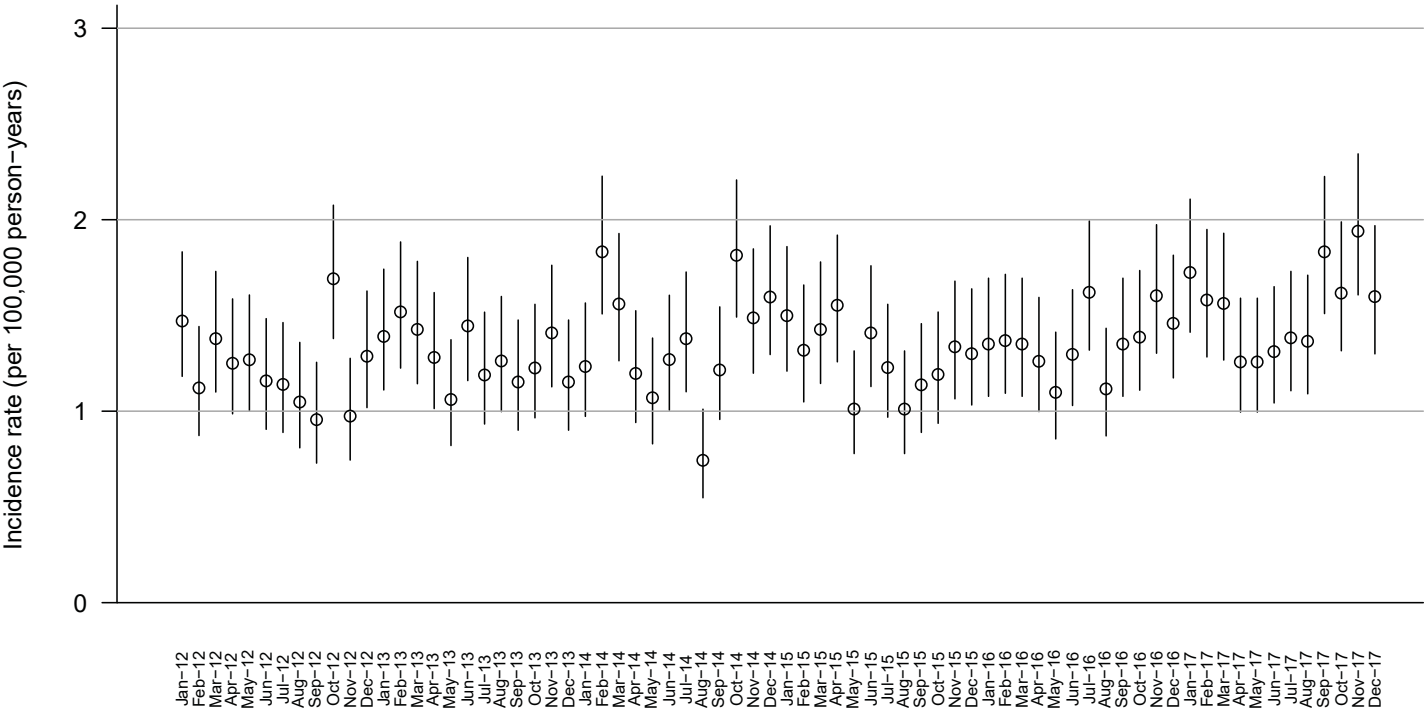
Figures

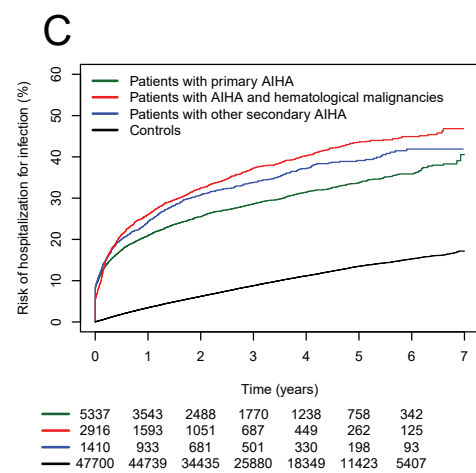
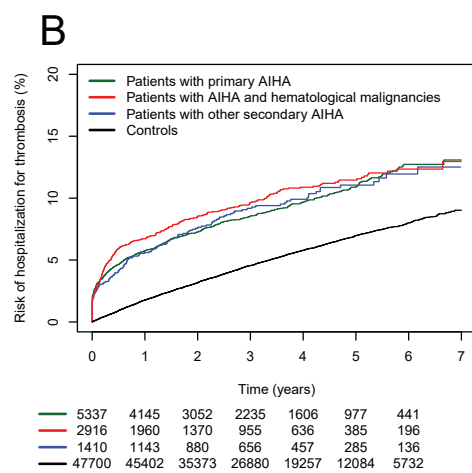
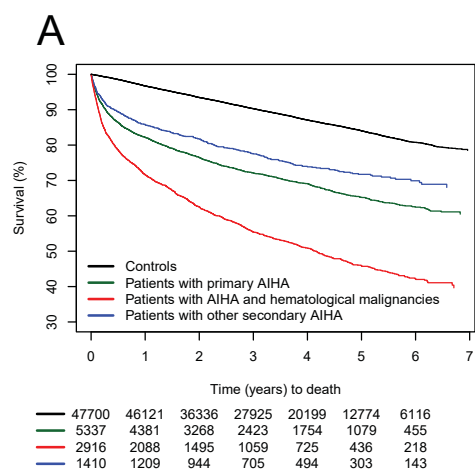
Figure 1. Incidence of autoimmune hemolytic anemia in France between 2012 and 2017 according to age and sex.

Figure 2. Variation of incidence of primary autoimmune hemolytic anemia in France during the period from 2012 to 2017 by calendar months.

Figure 3. Survival (A), cumulative incidence of hospitalization for thrombosis (B) and for infection (C) in patients with autoimmune hemolytic anemia and their matched controls from the general population.







Annexe 14. Reproduction de l'article correspondant à l'étude préliminaire de validation des codes d'anémie hémolytique dans le SNDS ayant permis la réalisation de ce travail, publié dans le journal *European Journal of Internal Medicine*.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Letter to the Editor

Validation of hemolytic anemia discharge diagnosis codes in the French hospital database



ARTICLE INFO

Keywords:

Anemia, hemolytic
Predictive value of tests
Database
Epidemiology

Dear Editor,

Hemolytic anemia (HA) is a group of rare diseases that can be congenital such as thalassemia, sickle-cell anemia, enzyme-deficiency hemolytic anemia and spherocytosis, or acquired such as autoimmune hemolytic anemia (AIHA) [1]. Few epidemiological studies have been conducted on HA, based on small retrospective cohorts. Therefore, large studies are needed to improve the knowledge of these diseases and their management. National databases are useful data sources to assess the epidemiology and the management of these rare diseases. The French national health database, named *Système National des Données de Santé* (SNDS), covers the entire French population (66 million inhabitants). It links sociodemographic data, out-hospital data including dispensing data, and hospital data. This database is therefore very useful for population-based studies on rare diseases [2–4]. For instance, it has been used for epidemiological and pharmacoepidemiological studies on immune thrombocytopenia [5–8]. These diseases are identified using the national hospital database, named *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations* (PMSI) [2]. It contains discharge diagnoses for all hospital stays in all private and public hospitals in France [2].

We carried out a cross-sectional study in the 2017 PMSI database of Toulouse University hospital, South of France (2860 beds) to assess the positive predictive value (PPV) of HA diagnoses in the French hospital database.

The PMSI records data on all hospital stays in all private and public hospitals in France since 2010. The physician in charge of the patient, or a trained nurse, codes one primary diagnosis, and possibly one related and several associated diagnoses at discharge of each hospital stay. Diagnoses are coded using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), with an accuracy of one letter and three numbers. PMSI also includes data such as the hospital identifier, the dates of start and of end of stays, the procedures, the costly drugs dispensed, whether the stays occurred in a special unit like resuscitation, intensive care, neonatology or palliative care, and a score of severity for stays in intensive care units (Simplified Acute Physiology Score II). Those anonymous data are linked every three months to the SNDS [2,3].

We selected all hospital stays at Toulouse University Hospital, South of France (2860 beds) with any diagnosis of hemolytic anemia (D55.0–

D59.9 ICD-10 codes) between January 2017 and December 2017. Medical charts and biological data corresponding to all selected patients were reviewed. HA was defined by anemia with high reticulocyte count ($> 150 \times 10^9/L$), plus at least two of the three following signs of hemolysis: low serum haptoglobin level, hyperbilirubinemia and elevated serum lactate dehydrogenase level. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA; D59.1 ICD-10 code) was defined by HA with positive direct antiglobulin test (DAT); glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency (D55.0 ICD-10 code) and other enzyme disorders (D55.1–D55.9 ICD-10 codes) were defined by HA with low enzyme dosage and negative DAT; thalassemia and sickle-cell disease (D56 and D57 ICD-10 codes) were defined by compatible blood count and positive hemoglobin electrophoresis; hereditary spherocytosis (D58.0 ICD-10 code) was defined by HA with negative DAT and either positive flow cytometry osmotic fragility test either positive eosin-5'-maleimide binding test. Since D57.0 and D57.1 both refer to the same disease (Hb-SS disease with or without crisis during the hospital stay), we grouped them in a single category. All medical charts that did not meet these criteria or whose assessment was ambiguous were reviewed by a second senior physician expert in HA (GM). Final categorization was reached by consensus. PPVs were calculated as the number of true positive cases divided by the number of patients with the corresponding discharge diagnosis codes (i.e. true positive plus false positive cases). Their 95% confidence intervals (CI) were calculated by the exact method (Clopper–Pearson interval) [9]. Analyses were conducted using the R V3.6.3™ and R Studio V1.2.5033™ softwares.

During the study period, 571 patients with 639 different codes of HA and 2288 hospital stays with at least one code of HA were identified. The mean age of the patients was 30.8 ± 24.8 years (range: 0–98) and 57.4% were female. Of these, 169 patients had at least one hospital stay with a discharge diagnosis of acquired HA, 61 with AIHA, 12 with enzyme deficiency, 97 with thalassemia, 288 with sickle-cell disease and 10 with hereditary spherocytosis. We further excluded 16 patients due to missing data precluding disease classification. The number of patients with a confirmed diagnosis of hemolytic disorder was 525 (PPV: 94.6%; 95% CI: 92.4–96.3%). The numbers of true positives for each code and the corresponding PPVs are presented in Table 1. The causes of false positives are shown in Supplementary material. AIHA was confirmed in 54/60 patients; the PPV was 90.0% (95% CI: 79.5–96.2%). Among the 6 false positive patients, 4 had another cause

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.030>

Received 5 April 2020; Accepted 13 April 2020

Available online 24 April 2020

0953-6205/© 2020 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Table 1

Positive predictive values and 95% confidence interval by codes and code categories.

Code	Label	True positives /total	Positive predictive value (95% CI)
D55	Anemias due to enzyme disorders	8/12	66.7% (34.9%–90.7%)
D55.0	Anemia due to G6PD deficiency	7/9	77.8% (40.0%–97.2%)
D55.2	Anemia due to disorders of glycolytic enzymes	1/2	–
D55.9	Anemia due to enzyme disorder, unspecified	0/1	–
D56	Thalassemia	75/88	85.2% (76.1%–91.9%)
D56.0	Alpha thalassemia major	0/5	–
D56.1	Beta thalassemia major	11/42	26.2% (13.9%–42.0%)
D56.8	Other thalassemias	0/5	–
D56.9	Thalassemia, unspecified	37/41	90.2% (76.9%–97.3%)
D57	Sickle cell disorders	280/287	97.6% (95.0%–99.0%)
D57.0,1	Hb-SS disease	178/261	68.2% (62.2%–73.8%)
D57.2	Double heterozygous sickling disorders	5/33	9.1% (1.9%–24.3%)
D57.3	Sickle-cell trait	2/4	–
D57.8	Other sickle-cell disorders	0/10	0% (0%–30.8%)
D58	Other hereditary hemolytic anemias	16/17	94.1% (71.3%–99.9%)
D58.0	Hereditary spherocytosis	10/10	100% (69.2%–100%)
D58.2	Other hemoglobinopathies	3/6	–
D58.9	Hereditary hemolytic anemia, unspecified	1/1	–
D59	Acquired hemolytic anemias	144/164	87.8% (81.8%–92.4%)
D59.0	Drug-induced autoimmune hemolytic anemia	2/6	–
D59.1	Autoimmune hemolytic anemia	54/60	90.0% (79.5%–96.2%)
D59.2	Drug-induced nonautoimmune hemolytic anemia	2/4	–
D59.3	Hemolytic-uremic syndrome	26/28	92.9% (76.5%–99.1%)
D59.4	Other mechanic hemolytic anemias	9/14	64.3% (35.1%–87.2%)
D59.5	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	8/8	100% (63.1%–100%)
D59.6	Hemoglobinuria due to hemolysis from other external causes	0/2	–
D59.8	Other acquired hemolytic anemias	2/23	8.7% (1.1%–28.0%)
D59.9	Acquired hemolytic anemia, unspecified	41*/45	91.1% (78.8%–97.6%)

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase.

* Autoimmune hemolytic anemia ($n = 21$), hemolytic-uremic syndrome ($n = 1$), other mechanic hemolytic anemias ($n = 8$), other acquired hemolytic anemias ($n = 6$), acquired hemolytic anemia, without specific diagnosis ($n = 5$).

of hemolysis (Supplementary Table 1). As expected, codes D59.8 (other acquired HAs) and D59.9 (acquired HAs, unspecified) had both poor PPV to predict AIHA (43.5%; 95% CI: 23.2–65.5% and 46.7%; 95% CI: 31.7–62.1%). G6PD deficiency was confirmed in 7/9 patients and other enzyme deficiencies in 1/3 patient. Thalassemia was confirmed in 75/88 patients; the PPV was 85.2% (95% CI: 76.1–91.9%). Beta thalassemia major was confirmed in only 11/42 patients, resulting in a PPV of 26.2% (95% CI: 13.9–42.0%). Twenty-two false positive patients had thalassemia minor (Supplementary Table 2). Sickle-cell disease was confirmed in 280/287 patients; the PPV was 97.6% (95% CI: 95.0–99.0%). Among the 261 patients with an ICD-10 code of Hb-SS disease, only 178 (68.2%; 95% CI: 62.2–73.8%) had confirmed Hb-SS disease; however, 239 (91.6%; 95% CI: 87.5–94.6%) had major sickle-cell disease, including double heterozygous sickling disorders; 17 had a sickle-cell trait. Hereditary spherocytosis was confirmed in 10/10 patients.

This study is the first evaluating the PPVs of ICD-10 codes of HAs in the French health database. The PPV of AIHA was high, approximately 90.0%, allowing epidemiological studies to be conducted using this data source. The PPV of thalassemia was good for the whole category, but insufficient for thalassemia types, mainly due to the number of thalassemia minor coded as thalassemia major. The PPV of sickle-cell disorders was higher than 95.0%. However, the diagnosis of the majority of patients with double heterozygous sickling disorders were coded as sickle-cell trait anemias. It is possible to identify major sickle-cell disease patients with a PPV greater than 90%, using Hb-SS codes (D57.0 or D57.1). Hansen and al. recently evaluated the PPVs of hemolytic disorders in the Danish National Patient Register (DNPR) [10]. Interestingly, PPVs of thalassemia and acquired hemolysis were very close to ours, 82.3% (95% CI: 74.7–88.4%) and 83.4% (95% CI: 76.8–88.8%), respectively. The PPV of AIHA was 78.4% (95% CI: 70.4–85.0%). Our study had some limitations. We included patients from only one university hospital, not necessarily reflecting all French hospitals. However, in France, all coding professionals are trained in

order to record data on hospital stays. Finally, due to small size of some subgroups, some PPVs could not be estimated.

To conclude, this study confirms high PPV values for hemolytic anemia discharge diagnoses recorded in the French hospital database, especially for AIHA and sickle cell disease, allowing epidemiological studies using this source of data.

Learning points:

- This study assessed the positive predictive value of hemolytic anemia in the French medical database.
- The positive predictive value for autoimmune hemolytic anemia was estimated to be 90.0% (95% CI: 79.5–96.2%).
- The positive predictive value for thalassemia was estimated to be 85.2%

(95% CI: 76.1–91.9%).

- The positive predictive value for sickle-cell disease was estimated to be 97.6%

(95% CI: 95.0–99.0%).

- The proportion of patients with an Hb-SS disease code with major sickle-cell disease was estimated to be 91.6% (95% CI: 87.5–94.6%).

Declaration of Competing Interest

The authors declare they have no conflict of interest.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ejim.2020.04.030](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.030).

References

- [1] Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004;69:2599–606.
- [2] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, Sniram and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>.
- [3] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015;36:411–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>.
- [4] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286–90. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2010.04.005>.
- [5] Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308–15. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578336>.
- [6] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. *J Thromb Haemost* 2017;15:785–91. <https://doi.org/10.1111/jth.13622>.
- [7] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc J-L, Sailler L. Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France: vaccine exposure before rituximab and splenectomy in ITP. *Am J Hematol* 2015;90:301–5. <https://doi.org/10.1002/ajh.23930>.
- [8] Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteroid risk function of severe infection in primary immune thrombocytopenia adults. A nationwide nested case-control study. *PLoS ONE* 2015;10:e0142217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142217>.
- [9] Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26:404–13. <https://doi.org/10.1093/biomet/26.4.404>.
- [10] Hansen DL, Overgaard UM, Pedersen L, Frederiksen H. Positive predictive value of diagnosis coding for hemolytic anemias in the Danish National Patient Register. *Clin Epidemiol* 2016;8:241–52. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S93643>.

Julien Maquet^{a,b,*}, Hélène Derumeaux^c, Maryse Lapeyre-Mestre^{b,d,e},
Laurent Sailler^{a,b,e}, Guillaume Moulis^{a,b,e}

^a Service de Médecine Interne, CHU de Toulouse, hôpital Purpan, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse, France

^b CIC 1436, CHU de Toulouse, hôpital Purpan, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse, France

^c Département d'information médicale, Hôtel Dieu, 2 rue Viguerie, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^d Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

^e UMR 1027 INSERM-Université de Toulouse, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

E-mail addresses: maquet.j@chu-toulouse.fr (J. Maquet),
derumeaux.h@chu-toulouse.fr (H. Derumeaux),
maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr (M. Lapeyre-Mestre),
sailler.l@chu-toulouse.fr (L. Sailler),
moulis.g@chu-toulouse.fr (G. Moulis).

* Corresponding author at: Service de Médecine Interne, hôpital Purpan, CHU de Toulouse, place du Dr Baylac, 31300 Toulouse, France.

Annexe 15. Reproduction de l'article correspondant à l'étude satellite de ce travail portant sur l'incidence du lupus après le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune, publié dans le journal *Annals of Rheumatic Disease*.

Correspondence on 'Risk of systemic lupus erythematosus after immune thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia: a nationwide French study'

We read with great interest the articles by Zhu *et al*¹ and Mo *et al*² studying the risk of new systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosis after immune thrombocytopenia (ITP) and autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) diagnoses in the Taiwanese National Health Database. Zhu *et al* observed 34 SLE cases among 723 patients with incident ITP between 2000 and 2013. The 1-year and 5-year cumulative incidences were 1.9% and 4.8%, respectively.¹ Mo *et al* reported the diagnosis of 117 SLE during the follow-up of 731 patients with incident AIHA between 2005 and 2012. The 1-year and 5-year cumulative incidences were 11.3% and 17.3%, respectively.²

In the present study, we estimated the risk of new SLE after incident ITP or AIHA in the entire French general population. FAITH and AHEAD cohorts³ are the French nationwide cohorts of adult patients with incident primary ITP and AIHA, respectively. These cohorts are built using validated algorithms in the French health database (*Système National des Données de Santé*), which links sociodemographic, out-hospital and in-hospital data for the entire French population (>66 million inhabitants).⁴ SLE was defined by the date of first in-hospital or chronic disease (the latter being encoded by general practitioners) M32 code of the International Classification of Diseases, V.10 (ICD-10). Patients have been included between 2009 and 2017 in FAITH and between 2012 and 2017 in AHEAD. Follow-up ended in December 2018 for all patients. The cumulative incidence of SLE after diagnosis of incident primary ITP/AIHA was computed by subgroups of age and sex using the cumulative incidence risk function taking into account the competing risk of death.⁵

Among 9589 adult patients with incident primary ITP, 55.1% were women and median age was 62 years (IQR: 39–77 years). We observed 172 new diagnoses of SLE during the 39 224 patient-year follow-up. One-year and 5-year cumulative incidences were 1.03% (95% CI: 0.84% to 1.25%) and 1.89% (95% CI: 1.61% to 2.20%), respectively (table 1). The highest cumulative incidence of SLE was observed in

women aged 18–45 years (1-year and 5-year cumulative incidences: 2.79% (95% CI: 2.12% to 3.60%) and 5.30% (95% CI: 4.28% to 6.46%), respectively). Among the 4609 adult patients with incident primary AIHA, 57.6% were women and median age was 72 years (IQR: 56–82 years). We observed 38 new diagnoses of SLE during the 13 233 patient-year follow-up. One-year and 5-year cumulative incidences were 0.48% (95% CI: 0.31% to 0.71%) and 0.99% (95% CI: 0.69% to 1.37%), respectively (table 1). The highest cumulative incidence of SLE was observed in women aged 18–45 years (1-year and 5-year cumulative incidences: 1.67% (95% CI: 0.75% to 3.28%) and 4.46% (95% CI: 2.53% to 7.19%), respectively).

Our study showed a low risk of SLE in patients diagnosed with primary ITP/AIHA (<2%), except in women of childbearing age (approximately 4.5%). These estimates are much lower than those measured in the Taiwanese population. Ethnical specificities may partly explain these discrepancies. Indeed, the annual incidence of SLE in Taiwan is high, estimated at 8.1 per 100 000 person-years between 2000 and 2007 using the Taiwanese Health Database.⁶ SLE accounted for 21% of secondary ITPs in adult patients at ITP diagnosis in Taiwan⁷ compared with 9% in France.³ Conversely, the number of patients with ITP and AIHA in the Taiwanese study were unexpectedly low compared with our study in France.

The cumulative incidence of SLE after primary ITP/AIHA also depends on age and sex. In our study, patients were older and there was a higher men:women ratio than in the Taiwanese studies, while SLE occurred mainly in women aged 18–45 years. Of note, the cumulative incidence of SLE in patients aged 18–45 years after primary AIHA was similar in women and men.

The main limitations of our study are the possibility of misclassifications, like in other studies using similar data sources. However, the identification of patients with ITP/AIHA in the SNDS has been validated with very good positive predictive values.^{8,9}

In conclusion, the cumulative incidence of SLE after the diagnosis of primary ITP/AIHA was low in our study. It mainly affects women of childbearing age after ITP diagnosis and both men and women between 18 and 45 years of age after AIHA diagnosis.

Table 1 Cumulative incidence of systemic lupus erythematosus after incident primary immune thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia in France

Patients	Primary ITP			Primary AIHA		
	SLE/n	1-year risk, % (95% CI)	5-year risk, % (95% CI)	SLE/n	1-year risk, % (95% CI)	5-year risk, % (95% CI)
All	172/9589	1.0 (0.8 to 1.2)	1.9 (1.6 to 2.2)	38/4609	0.5 (0.3 to 0.7)	1.0 (0.7 to 1.4)
Women	150/5285	1.6 (1.3 to 2.0)	2.9 (2.5 to 3.5)	28/2653	0.6 (0.3 to 0.9)	1.2 (0.8 to 1.7)
Men	22/4304	0.3 (0.2 to 0.5)	0.6 (0.4 to 0.9)	10/1956	0.4 (0.2 to 0.7)	0.7 (0.3 to 1.3)
18–45 years	102/2844	2.0 (1.6 to 2.6)	3.8 (3.1 to 4.6)	23/699	1.9 (1.0 to 3.1)	4.2 (2.7 to 6.3)
Women	96/1910	2.8 (2.1 to 3.6)	5.3 (4.3 to 6.5)	15/418	1.7 (0.7 to 3.3)	4.5 (2.5 to 7.2)
Men	6/934	0.5 (0.2 to 1.2)	0.7 (0.3 to 1.5)	8/281	2.1 (0.9 to 4.4)	3.9 (1.6 to 7.6)
45–65 years	40/2374	0.9 (0.6 to 1.4)	1.8 (1.3 to 2.4)	9/1017	0.5 (0.2 to 1.1)	0.9 (0.4 to 1.7)
Women	31/1289	1.3 (0.8 to 2.1)	2.4 (1.7 to 3.4)	8/589	0.8 (0.3 to 1.9)	1.2 (0.6 to 2.4)
Men	9/1085	0.5 (0.2 to 1.0)	1.0 (0.5 to 1.9)	1/428	0	0.4 (0.0 to 2.3)
≥65 years	30/4371	0.4 (0.3 to 0.6)	0.7 (0.5 to 1.0)	6/2893	0.1 (0.0 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.5)
Women	23/2086	0.7 (0.4 to 1.1)	1.1 (0.7 to 1.7)	5/1646	0.2 (0.1 to 0.5)	0.3 (0.1 to 0.7)
Men	7/2285	0.2 (0.1 to 0.4)	0.3 (0.2 to 0.7)	1/1247	0.1 (0.0 to 0.4)	0.1 (0.0 to 0.4)

AIHA, autoimmune haemolytic anaemia; ITP, immune thrombocytopenia; SLE, Systemic lupus erythematosus.

Correspondence

Julien Maquet ^{1,2} Margaux Lafaurie ^{2,3,4} Laurent Sailler,^{1,2,4}
Maryse Lapeyre-Mestre ^{2,3,4} Guillaume Moulis^{1,2,4}

¹Internal Medicine, University Hospital Centre Toulouse, Toulouse, Occitanie, France

²CIC 1436, University Hospital Centre Toulouse, Toulouse, Occitanie, France

³Clinical Pharmacology, University Hospital Centre Toulouse, Toulouse, Occitanie, France

⁴UMR 1027, INSERM - University of Toulouse, Toulouse, France

Correspondence to Julien Maquet, Internal Medicine, University Hospital Centre Toulouse, Toulouse 31300, France; maquet.j@chu-toulouse.fr

Acknowledgements The authors thank Marjorie Boussac and the Caisse Nationale de l'Assurance maladie des Travailleurs Salariés engineers who performed raw data extraction from the SNDS database.

Contributors JM, ML and GM designed the study, carried out the data management and statistical analyses and wrote the paper. LS wrote the protocol of the FAITH cohort. GM wrote the protocol of the AHEAD cohort. All authors participated in the interpretation of the results, critically reviewed the manuscript and gave final approval for submission.

Funding This study is academic, funded by Société nationale française de médecine interne (SNFMI) and the Toulouse University Hospital.

Competing interests This study is academic. JM reports grants from SNFMI. GM received meeting attendance grants from Novartis and Amgen and is coordinator of research studies granted by CSL Behring, Novartis and Grifols. He participated in educational sessions funded by Amgen and Novartis, and boards for Novartis and Amgen.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval According to French law, authorisations were obtained in 2012 for the FAITH cohort from the Institut des Données de Santé (no 40) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (DE-2012-076) and in 2019 for the AHEAD cohort from the Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (DR-2019-229).

Provenance and peer review Not commissioned; internally peer reviewed.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.



To cite Maquet J, Lafaurie M, Sailler L, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219470

Received 8 November 2020

Accepted 19 November 2020



► <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219583>

Ann Rheum Dis 2020;**0**:1–2. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219470

ORCID iDs

Julien Maquet <http://orcid.org/0000-0002-2187-9435>

Margaux Lafaurie <http://orcid.org/0000-0001-6010-2891>

Maryse Lapeyre-Mestre <http://orcid.org/0000-0002-5494-5873>

REFERENCES

- 1 Zhu F-X, Huang J-Y, Ye Z, et al. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:793–9.
- 2 Mo H-Y, Wei JCC, Chen X-H, et al. Increased risk of systemic lupus erythematosus in patients with autoimmune haemolytic anaemia: a nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218886. [Epub ahead of print: 22 Sep 2020].
- 3 Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308–15.
- 4 Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The National healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62.
- 5 Coviello V, Boggess M. Cumulative incidence estimation in the presence of competing risks. *Stata J* 2004;4:103–12.
- 6 Chiu Y-M, Lai C-H. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2010;19:1250–5.
- 7 Hung G-Y, Lee C-Y, Yen H-J, et al. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. *Transfusion* 2018;58:2712–9.
- 8 Mezaache S, Derumeaux H, Ferraro P, et al. Validation of an algorithm identifying incident primary immune thrombocytopenia in the French National health insurance database. *Eur J Haematol* 2017;99:344–9.
- 9 Maquet J, Derumeaux H, Lapeyre-Mestre M, et al. Validation of hemolytic anemia discharge diagnosis codes in the French Hospital database. *Eur J Intern Med* 2020;79:136–8.

Épidémiologie de l'anémie hémolytique auto-immune : étude nationale populationnelle française

RESUME EN FRANÇAIS :

Cette étude décrit l'incidence de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), la prévalence des maladies associées et les risques de décès, d'hospitalisation pour thrombose et pour infection en comparaison à la population générale. Nous avons inclus tous les patients ayant une AHAï incidente en France entre 2012 et 2017, identifiés via le système national des données de santé. Ils ont chacun été appariés à cinq témoins de même âge et de même sexe, tirés au sort dans la population générale. Les 9 663 patients et 47 700 témoins avaient un âge médian de 69,5 ans et 55,6% étaient des femmes. L'incidence de l'AHAI était de 2,4 pour 100 000 personnes-années. Elle était de 10,5 pour 100 000 personnes-années dans la population de plus de 75 ans. L'AHAI était primaire au diagnostic dans 55,2% des cas. Les incidences cumulées à un an des décès, hospitalisations pour thrombose et pour infection étaient de 20,5%, 6,0% et 22,9% respectivement chez les patients, versus 3,3%, 1,8% et 3,5% respectivement chez les témoins.

TITRE EN ANGLAIS : Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: a nationwide population-based study in France

RESUME EN ANGLAIS :

This study describes the incidence of autoimmune hemolytic anemia (AIHA), the prevalence of associated disorders and the risk of death, hospitalization for thrombosis and for infection compared to the general population. We included all patients with incident AIHA in France between 2012 and 2017, identified in the national health database. Five controls per patient, matched on age and sex, were randomly selected from the general population. The 9,663 patients and 47,700 controls had a median age of 69.5 years and 55.6% were women. The incidence of AIHA was 2.4 per 100,000 person-years. It was 10.5 per 100,000 person-years in the elderly (≥ 75 years old). AIHA was primary at diagnosis in 55.2% of cases. The 1-year cumulative incidences of death, hospitalization for thrombosis and for infection were 20.5%, 6.0% and 22.9% respectively in patients, versus 3.3%, 1.8% and 3.5% respectively in controls.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Anémie hémolytique auto-immune, épidémiologie, incidence, mortalité, thrombose, infection.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR:

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Guillaume Moulis