MERCREDI
12.12.2018

HPN en 2018

Tour d'horizon

Symposium Alexion

ALEXION

Introduction

Pr Regis Peffault de Latour, MD, PhD
Hôpital Saint-Louis, Paris

Programme du symposium

HPN en 2018 : Tour d'horizon	
12h45 > 12h50	**Introduction** *Pr Régis PEFFAULT DE LA TOUR, Hôpital Saint-Louis, Paris*
12h50 > 13h05	**L'HPN, c'est quoi ?** *Pr Ygal BENHAMOU, CHU de Rouen*
13h05 > 13h10	***Questions-réponses***
13h10 > 13h30	**10 ans d'expérience sur la prise en charge de l'HPN** *Pr Régis PEFFAULT DE LA TOUR, Hôpital Saint-Louis, Paris*
13h30 > 13h35	***Questions-réponses***
13h35 > 13h50	**Qu'en est-il de la qualité de vie du patient atteint d'HPN ?** *Dr Louis TERRIOU, CHRU de Lille*
13h50 > 13h55	***Questions-réponses***
13h55 > 14h00	**Conclusion** *Pr Régis PEFFAULT DE LA TOUR, Hôpital Saint-Louis, Paris*

L'HPN, c'est quoi ?

Pr Ygal BENHAMOU
Service de médecine interne et vasculaire, CHU ROUEN
Inserm U 1096

Déclaration de Relations Professionnelles

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec une société commerciale ou je reçois une rémunération ou des redevances ou des octrois de recherche d'une société commerciale :

Affiliation/Financial Relationship	Company
• Grant/Research Support • Consulting Fees/Honoraria	• Abbvie, Ablynx, Alexion, Bayer, BMS-Pfizer, Leo Pharma, Roche Chugai, Sanofi

L'HPN, c'est quoi ?

- L'HPN est une maladie liée à **l'expansion clonale d'une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s) ayant acquis une mutation somatique** du **gène PIG-A (Phosphatidylinositol Glycane de classe A)**
- **Situé sur le chromosome X (Xp22.1),** le gène PIG-A est **impliqué dans la synthèse du glycosylphosphatidylinositol (GPI).** Il code une des sous-unités de l'enzyme impliquée dans la 1ère étape de la biosynthèse de l'ancre GPI

Le **GPI sert d'ancre à de nombreuses protéines**, **dont CD55 et CD59 qui régulent l'activité du complément.** Une mutation somatique du gène PIG-A résulte donc en un **déficit, partiel ou total, en CD55 et CD59 à la surface** des cellules sanguines : **érythrocytes, leucocytes et plaquettes**

Rosse WF, et al. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program) 2004; 48-62

HPN et règles pour le diagnostic en cytométrie en flux

- Il est recommandé de réaliser l'analyse sur les **polynucléaires neutrophiles** (PNN) **et au moins 1 autre lignée cellulaire** parmi lesquelles :
  - **Les monocytes :** l'analyse des monocytes peut permettre de confirmer le résultat obtenu sur les PNN
  - **Les érythrocytes/globules rouges (GR)**
    - Se limiter à la seule analyse des GR n'est pas recommandé du fait de la sous-estimation de la taille du clone HPN liée à l'*hémolyse chronique* et/ou aux *transfusions*
    - Ne pas tester les GR en 1ère intention (pas pour le diagnostic)
    - Si possible, effectuer l'analyse à distance d'une transfusion
    - L'analyse des GR reste pertinente si présence d'un clone HPN (pour le suivi)

Borowitz MJ, et al.(2010). Guidelines for the diagnosis and monitoring of PNH and related disorders by flow cytometry. *Clin Cytometry*, 78B : 211-230

HPN et règles pour le diagnostic en cytométrie en flux

Gating GPA + GRs

Patient 1 :
GRs normaux avec une expression normale des CD59 (cellules de type I)

Patient 2 :
Clone HPN avec un déficit total en CD59 (cellules de type III)

Patient 3 :
Clone HPN avec cellules
- Totalement déficitaires en CD59 (type III)
- Partiellement déficitaires en CD59 (type II)

GPA = Glycophorine A

L'HPN, c'est quoi ?

Gendron N, et al. *Ann Biol Clin.* 2017

L'HPN, c'est ça

GR normal
GR HPN
Activation du complément
Hémolyse/Hémoglobine libre
NO↓
Thrombose
Insuffisance rénale
Hypertension pulmonaire
Douleurs abdominales
Dyspnée
Dysphagie
Fatigue
Hémoglobinurie
Dysfonction érectile

L'HPN, c'est ça

Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry

Hubert Schrezenmeier,[1] Petra Muus,[2] Gérard Socié,[3] Jeffrey Szer,[4] Alvaro Urbano-Ispizua,[5] Jaroslaw P. Maciejewski,[6] Robert A. Brodsky,[7] Monica Bessler,[8] Yuzuru Kanakura,[9] Wendell Rosse,[10] Gus Khursigara,[11] Camille Bedrosian,[11] and Peter Hillmen[12]

Schrezenmeier H, et al. *Haematologica.* 2014

L'HPN, c'est ça

Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry

Hubert Schrezenmeier,[1] Petra Muus,[2] Gérard Socié,[3] Jeffrey Szer,[4] Alvaro Urbano-Ispizua,[5] Jaroslaw P. Maciejewski,[6] Robert A. Brodsky,[7] Monica Bessler,[8] Yuzuru Kanakura,[9] Wendell Rosse,[10] Gus Khursigara,[11] Camille Bedrosian,[11] and Peter Hillmen[12]

Schrezenmeier H, et al. *Haematologica.* 2014

L'HPN, c'est qui ?

Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry

Hubert Schrezenmeier,[1] Petra Muus,[2] Gérard Socié,[3] Jeffrey Szer,[4] Alvaro Urbano-Ispizua,[5] Jaroslaw P. Maciejewski,[6] Robert A. Brodsky,[7] Monica Bessler,[8] Yuzuru Kanakura,[9] Wendell Rosse,[10] Gus Khursigara,[11] Camille Bedrosian,[11] and Peter Hillmen[12]

Table 1. Patients' demographics and clinical characteristics at enrollment into the International PNH Registry.

Parameter	Patients (n=1610)
Age, years, median (range)	42 (3-99)
Females, n (%)	857 (53.2)
Age at disease start, years, median (range)	32 (3-87)
Disease duration, years, median (range)	4.6 (<1-47)

- **Prévalence :**
  2 cas / million d'habitants

Schrezenmeier H, et al. *Haematologica.* 2014

L'HPN, c'est comment ?

Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry

G. Socié,[1] H. Schrezenmeier,[2] P. Muus,[3] I. Lisukov,[4†] A. Röth,[5] A. Kulasekararaj,[6] J. W. Lee,[7] D. Araten,[8] A. Hill,[13] R. Brodsky,[9] A. Urbano-Ispizua,[10] J. Szer,[11] A. Wilson[12] and P. Hillmen, on behalf of the PNH Registry

(n=702)

HPN classique (hémolytique)

Hb < 12 g/dL et/ou thromboses
Neutrophiles > 1,5 G/L et
Plaquettes > 120 G/L

(n=691)

Formes intermédiaires

(n=375)

Aplasie – HPN (2 ou 3 lignées)

Hb < 10 g/dL, Plq < 80 G/L, Neutro < 1 G/L

Socié G, et al. *Intern Med J.* 2016

L'HPN, c'est comment ?

Table 3 Cumulative incidence of mortality†, follow up after disease diagnosis

	Study population	Haemolytic PNH	AA-PNH syndrome	Intermediate classification	Insufficient data	*P*-value†
Patients, *N*	2339	698	374	685	582	
Patients with event after disease start, *n* (%)‡	121	35	44	14	28	
Time point						
5 years	3.25% (*n* = 1401)	2.60% (*n* = 480)	10.97% (*n* = 85)	1.31% (*n* = 406)	2.35% (= 430)	<0.001
10 years	5.24% (*n* = 799)	4.50% (*n* = 299)	18.36% (*n* = 34)	2.28% (*n* = 192)	4.07% (*n* = 274)	
15 years	6.74% (*n* = 474)	5.96% (*n* = 181)	23.73% (*n* = 22)	3.04% (*n* = 114)	5.39% (*n* = 157)	
20 years	8.33% (*n* = 276)	7.51% (*n* = 109)	29.12% (*n* = 8)	3.84% (*n* = 57)	6.80% (*n* = 102)	

Socié G, et al. *Intern Med J.* 2016

L'HPN, c'est quand ?

- **Femme 20 ans, végétalienne stricte depuis l'enfance sans supplémentation régulière. Depuis quelques semaines, dyspnée d'effort puis de repos…**
- **Biologie de ville :**
  - Hb : 2,6 g/dL, VGM : 138 fl
  - Réticulocytes : absents
  - PNN : 1,3 G/L
  - Plaquettes : 13 G/L
- **Réalisation d'un bilan dans le service :**
  - **Vit B12 effondrée**
  - LDH : 1300 UI/L, Haptoglobine < 0,1
  - Pas de schizocytes, test direct à l'antiglobuline négatif

L'HPN, c'est quand ?

- **Pancytopénie *dans un contexte de carence sévère en vitamine B12 avec hémolyse intramédullaire***
- **Persistance de la pancytopénie malgré la correction de la carence en B12**

→ Recherche HPN positive

L'HPN, c'est quand ?

HÉMOLYSE INTRAVASCULAIRE

- **L'anémie hémolytique à test de Coombs négatif doit faire rechercher une HPN[1] :**
  - Une anémie est constatée chez 35 % des patients atteints d'HPN au moment du diagnostic[2]
  - 90 % des patients atteints d'HPN présentent une anémie[3]

- **Une hémoglobinurie (urines foncées)[1] :**
  - 26 % des patients atteints d'HPN présentent une hémoglobinurie au moment du diagnostic[2]

1. Borowitz MJ, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. 2010; 78B : 211-230. 2. Parker C, et al. Diagnosis and management of PNH. *Blood* 2005; 106: 3699-3709. 3. Socié G, et al. PNH: long-term follow up and prognostic factors. *Lancet* 1996, 348: 573-577.

L'HPN, c'est quand ?

- **Femme 48 ans, hospitalisée pour extension d'une TVP du membre inférieur droit sous traitement**

- **Biologie dans le service :**
  - Hb : 7,6 g/dL, VGM : 96 fl
  - Réticulocytes : 125 G/L
  - PNN : 1,5 G/L
  - Plaquettes : 214 G/L
  - Test direct à l'anti-globuline négatif
  - Vitamines normales
  - LDH : 750 UI/L - Haptoglobine < 0,1
  - Pas de schizocytes

Anémie hémolytique non auto-immune associée à une neutropénie, et une TVP récidivante

→ Recherche HPN positive

L'HPN, c'est quand ?

N = 195 patients inclus dans les études d'extension de phase 3

Table 2. Sites of pretreatment thromboembolism events

TE sites	Events, no.	Percentage of total
Venous thrombosis		
Deep vein thrombosis	41	33.1
Lower extremity	23	18.5
Other*	18	14.5
Mesenteric/splenic vein thrombosis	23	18.5
Hepatic/portal vein thrombosis	21	16.9
Pulmonary embolus	8	6.5
Cerebral/internal jugular thrombosis	7	5.6
Superficial vein thrombosis	5	4.0
Arterial thrombosis		
Cerebrovascular accident/transient ischemic attack	17	13.7
Myocardial infarction/unstable angina	2	1.6
Total	124†	100

- **30-40 % des patients HPN présentent un ETE**
- **85 % au niveau veineux et 15 % au niveau artériel**
- **La thrombose est la principale cause de décès des patients HPN (40-70 % des décès)**
- **Le risque thromboembolique existe quelles que soient :**
  - La taille du clone
  - L'anticoagulation prophylactique

Hillmen P, et al. *Blood.* 2007

L'HPN, c'est quand ?

- **Mme V, 49 ans, hospitalisée pour angor mésentérique**
- **ATCDs :**
  - Douleurs abdominales itératives à type de crampes et de spasmes depuis 1997 avec bilan gastro-entérologique négatif
  - Découverte d'une HPN en 2001 devant un tableau d'anémie hémolytique (clone 20 %) : traitement symptomatique par transfusion (1 à 2 fois / an)
- **Bilan en urgence :**
  - TDM abdominale : thrombose du tronc cœliaque et artère mésentérique supérieure
  - Hb : 8,4 g/dL ; VGM : 95 ; Plaquettes : 151 G/l; GB : 3,6 G/L
  - LDH : 2942 UI/l ; Haptoglobine < 0,10 ; réticulocytes : 58,5 G/L
- **Bilan spécifique :**
  - Présence d'un clone HPN représentant **96,5 %** des éléments granuleux

→ AVK- ECULIZUMAB

HPN : Suivi cytométrique des patients

- **Chez les patients atteints d'HPN, l'International PNH Interest Group (I-PIG) recommande de réaliser une analyse par cytométrie en flux tous les 6 à 12 mois :**
  - Si la maladie est **stable**, une **évaluation annuelle** est suffisante
  - **Toute évolution des paramètres cliniques et/ou biologiques nécessite un contrôle rapproché**
  - L'augmentation de la taille du clone HPN chez un patient atteint d'une aplasie médullaire peut indiquer une évolution vers une HPN hémolytique

International PNH Interest Group

1. Borowitz MJ, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Part B Clin Cytometry* 2010; 78B: 211-230.

L'HPN, c'est quand pour l'interniste ?

Hémolyse intravasculaire	Mise en évidence par une hémoglobinurie ou une hémoglobinémie élevée	Hémolyse inexpliquée avec l'un des facteurs suivants : - carence martiale - douleur abdominale ou dysphagie - thrombose - neutropénie et/ou thrombopénie	Autre anémie hémolytique acquise : - non infectieuse - sans schizocytes - à test direct à l'antiglobuline négatif
Thrombose atypique	Sites inhabituels : - veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) - autres veines intra-abdominales (porte, spléniques, splanchniques) - sinus cérébraux - veines dermiques	Avec une anémie hémolytique	Avec une cytopénie inexpliquée
Insuffisance médullaire	Aplasie ou hypoplasie médullaire suspectée ou confirmée	Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée	Autres cytopénies d'étiologie inconnue malgré des explorations appropriées

Gendron N, et al. *Ann Biol Clin.* 2017

L'HPN en bref

- **Maladie hématologique polymorphe, invalidante menaçant le pronostic vital**
- **L'hémolyse chronique médiée par le complément est la cause de la morbi-mortalité progressive de l'HPN**
- **La thrombose (veineuse > artérielle) est la principale cause de décès dans l'HPN**
- **La cytométrie en flux est la méthode de référence pour le diagnostic**
- **Le contrôle régulier des LDH comme marqueur d'hémolyse est déterminant pour évaluer l'intensité de l'hémolyse**
- **Importance du suivi de la taille du clone** → Observatoire national

10 ans d'expérience sur la prise en charge de l'HPN

Pr Régis Peffault de Latour, MD, PhD
Hôpital Saint Louis, Paris

Déclaration de Relations Professionnelles

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec une société commerciale ou je reçois une rémunération ou des redevances ou des octrois de recherche d'une société commerciale :

Affiliation/Financial Relationship	Company
• Grant/Research Support • Consulting Fees/Honoraria	• Alexion, Amgen, Jazz pharmaceutical, Keocyte, MSD, Novartis, Roche, Samsung et Therakos

Mr FE. CA.

- **2011 :**
  - 1er épisode de douleur abdominale
  - Taille du clone 30 % (polynucléaires/monocytes)

- **2011-2012 :**
  - Crises hémolytiques régulières accompagnées de douleurs abdominales
  - Transfusions en culots globulaires (hémolyse)
  - Fatigue

Tableau typique

- **Indications de traitement :**
  - Symptômes cliniques d'hémolyse intra-vasculaire
  - Transfusions en culot globulaire (hémolyse)
  - Thrombose

- **Résultats attendus :**
  - Résolutions des signes cliniques
  - Indépendance transfusionnelle
  - Protection / Thromboses

10 ans d'expérience

Loschi M, et al. *Am J Hematol.* 2016

Mr FE. CA.

- **Eculizumab en mars 2012 → 9 mois après :**
  - Disparition des douleurs abdominales
  - LDH 2,5 fois la normale avant chaque cure
  - Diminution mais persistance de besoins transfusionnels
  - Hb : 8 g/dL, Réticulocytes : 240000 G/L, GB : 4000 G/L, Neutrophiles : 1800 G/L, Plaquettes : 155 000 G/L

Que faites-vous ?

1. Augmenter l'éculizumab à 1200 mg ?
2. Débuter une prophylaxie primaire anti-thrombotique par anticoagulant ?
3. Acide folique et supplémentation en fer ?
4. Traitement immunosuppresseur par Sérum anti-lymphocytaire ciclosporine ?
5. Allogreffe de moelle

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - C’est normal ! Jusqu’à 1,5 fois la normale

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - C'est normal ! Jusqu'à 1,5 fois la normale
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - C'est normal ! Jusqu'à 1,5 fois la normale
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++
- Pas d'infections et LDH > 1,5 N
  - Manifestations cliniques ? Poids ?

CH50 et éculizumab libre

Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, et al. *Blood.* 2015

CH50 et éculizumab libre

Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, et al. *Blood.* 2015

CH50 et éculizumab libre

« Low level of free eculizumab (50 microg/mL) significantly associated with unblocked CH50, high indirect bilirubin level and transfusions »

Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, et al. *Blood.* 2015

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - C'est normal ! Jusqu'à 1,5 fois la normale
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++
- Pas d'infections et LDH > 1,5N
  - Manifestations cliniques ? Poids ?
- Transfusé sans aucun des 3 critères ci-dessus
  - L'HPN appartient aux **insuffisances médullaires**
  - Aspiration médullaire avec cytogénétique (AA, MDS & LAM)

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - C'est normal ! Jusqu'à 1,5 fois la normale
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++
- Pas d'infections et LDH > 1,5N
  - Manifestations cliniques ? Poids ?
- Transfusé sans aucun des 3 critères ci-dessus
  - L'HPN appartient aux **insuffisances médullaires**
  - Aspiration médullaire avec cytogénétique (AA, MDS & LAM)
- Toujours rien…
  - Hémolyse extra-vasculaire

Hémolyse extra-vasculaire

C3 opsonisation

Risitano AM, et al. Blood. 2010

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - C'est normal ! Jusqu'à 1,5 fois la normale
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++
- Pas d'infections et LDH > 1,5N
  - Manifestations cliniques ? Poids ?
- Transfusé sans aucun des 3 critères ci-dessus
  - L'HPN appartient aux **insuffisances médullaires**
  - Aspiration médullaire avec cytogénétique (AA, MDS & LAM)
- Toujours rien…
  - Hémolyse extra-vasculaire, polymorphisme du C5, autres ?

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - 2,5 fois la normale… c’est trop !

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - 2,5 fois la normale… c'est trop !
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - 2,5 fois la normale… c'est trop !
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++
- A quand même eu droit à l'aspiration médullaire (…)

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - 2,5 fois la normale… c'est trop !
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++
- A quand même eu droit à l'aspiration médullaire (…)
- **110 kg**

CH50 et éculizumab libre

Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, et al. *Blood.* 2015

Que dois-je regarder dans cette situation ?

- **Hémolyse résiduelle** avant réinjection
  - 2,5 fois la normale… c'est trop !
- Augmentation transitoire de l'hémolyse
  - **Infections** ? Avec ou sans manifestations cliniques
  - LDH +++
- A quand même eu droit à l'aspiration médullaire (…)
- **110 kg**

→ Augmenter l'éculizumab à 1200 mg*

*Posologie hors AMM

Que faites-vous ?

1. **Augmenter l'éculizumab à 1200 mg* ?**
2. Débuter une prophylaxie primaire anti-thrombotique par anticoagulant ?
3. Acide folique et supplémentation en fer ?
4. Traitement immunosuppresseur par Sérum anti-lymphocytaire ciclosporine ?
5. Allogreffe de moelle

*Posologie hors AMM

Mr FE. CA.

- **Eculizumab 1200 mg***
  - Résolution complète des douleurs abdominales
  - LDH inférieurs à 1,5 fois la normale avant réinjection
  - Indépendance transfusionnelle

- **2 ans plus tard, Mr FE. CA. présente une ostéonécrose de hanche (SAL/CSA) et a une indication de prothèse totale de hanche…**

*Posologie hors AMM

Que faites-vous ?

1. Augmenter l'éculizumab à 1800 mg* le mois qui précède la chirurgie ?
2. Débuter une prophylaxie primaire anti-thrombotique par anticoagulant ?
3. Faire la chirurgie juste avant la réinjection d'éculizumab ?
4. La chirurgie est contre-indiquée car le risque de complications thrombotiques est trop élevé ?
5. Faire la chirurgie dans la semaine qui suit l'injection ?

*Posologie hors AMM

Que faites-vous ?

1. Augmenter l'éculizumab à 1800 mg* le mois qui précède la chirurgie ?
2. Débuter une prophylaxie primaire anti-thrombotique par anticoagulant ?
3. Faire la chirurgie juste avant la réinjection d'éculizumab ?
4. La chirurgie est contre-indiquée car le risque de complications thrombotiques est trop élevé ?
5. **Faire la chirurgie dans la semaine qui suit l'injection ?**

→ Pas de données scientifiques

*Posologie hors AMM

Mrs AL. DB.

- **Mars 2014 :** consulte aux urgences pour douleur abdominale
- **ATCD :**
  - 2 crises hémolytiques en novembre 2013 et Janvier 2014 – stress selon son médecin généraliste
- **Biologie :**
  - Hb : 9,5 g/dL, Neutrophiles : 1700 G/L, Plaquettes : 156 000 G/L
  - Hémolyse intravasculaire (LDH 4 fois la normale)

→ Clone HPN positif (55 %) mais aussi Bêta HCG !

Que faites-vous ?

1. Interruption thérapeutique de grossesse ?
2. Anti-douleurs et surveillance simple ?
3. Eculizumab en urgence ?
4. Mise en place d'un traitement anticoagulant prophylactique aussi vite que possible ?
5. Mise en place d'un traitement anticoagulant curatif aussi vite que possible ?

Grossesse et HPN

Grossesse et HPN avant bloqueurs du complément

- 27 grossesses (22 patientes)
- Age médian de diagnostic d'HPN 21,5 ans et de grossesse 27 ans
- Cytopénies constantes
- Pas de thromboses pendant la grossesse, 4 thromboses pendant le post-partum (16 %) dont 2 décès
- 16 (64 %) étaient sous anticoagulation préventive pendant la grossesse et dans le post-partum immédiat

Mortalité : maternelle 8 % / fœtale 4 %

De Guibert S, et al. *Haematologica.* 2011

Grossesse et eculizumab

- **70 grossesses, 57 patientes**
- **Délais de mise sous éculizumab* :**
  - 41 grossesses sous éculizumab
  - 28 grossesses ayant entraînées la prescription d'éculizumab (2ème ou 3ème trimestre)
  - 1 patiente a arrêté l'éculizumab à 12 semaine d'aménorrhée

*Le rapport bénéfice/risque individuel doit être évalué avant une mise sous traitement. Tout début de traitement chez la femme enceinte doit faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour. *Semin Hematol.* 2018

Evolution

- **Résultats[1] :**
  - 62 enfants nés en bonne santé
  - 3 grossesses gémellaires
  - 2 enfants morts nés
  - 6 fausses couches au premier trimestre (8,6 %)

Environ 17 % de fausses couches dans la population générale (3 premiers mois)[2]

1. Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour. *Semin Hematol.* 2018; 2. *National Institute for Health and Care Excellence*, Ectopic pregnancy and miscarriage, clinical guidelines CG154, London NICE, 2012. Available at: http://guidance.nice.org.uk/CG154 (accessed 18 February 2014)

Evolution

- **Augmentation du nombre de transfusions** pendant la grossesse. Retour à l'état antérieur après l'accouchement

Evolution

- **Augmentation du nombre de transfusions** pendant la grossesse
  Retour à l'état antérieur après l'accouchement
- 54 % des patientes ont besoin d'augmenter les doses à partir du 2ème trimestre **(échappement hémolytique)**

Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour. *Semin Hematol.* 2018

Evolution

- **Augmentation du nombre de transfusions** pendant la grossesse. Retour à l'état antérieur après l'accouchement
- 54 % des patientes ont besoin d'augmenter les doses à partir du 2ème trimestre **(échappement hémolytique)**
- 10 patientes ont présenté des **saignements**

Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour. *Semin Hematol.* 2018

Evolution

- **Augmentation du nombre de transfusions** pendant la grossesse. Retour à l'état antérieur après l'accouchement
- 54 % des patientes ont besoin d'augmenter les doses à partir du 2ème trimestre **(échappement hémolytique)**
- 10 patientes ont présenté des **saignements**
- **Thromboses**
  - 2 en post-partum immédiat (une phlébite et une thrombose mésentérique)
  - 2/10 patientes qui ont du arrêté l'eculizumab 12 semaines après l'accouchement (1 thrombose mésenterique & 1 Budd-Chiari)

Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour. *Semin Hematol.* 2018

Evolution

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Richard J. Kelly, M.B., Ch.B., Ph.D., Britta Höchsmann, M.D., Jeff Szer, M.B., B.S., Austin Kulasekararaj, F.R.C.Path., Sophie de Guibert, M.D., Alexander Röth, M.D., Ilene C. Weitz, M.D., Elina Armstrong, M.D., Ph.D., Antonio M. Risitano, M.D., Ph.D., Christopher J. Patriquin, M.D., Louis Terriou, M.D., Petra Muus, M.D., Ph.D., Anita Hill, M.B., Ch.B., Ph.D., Michelle P. Turner, M.S., Hubert Schrezenmeier, M.D., and Regis Peffault de Latour, M.D., Ph.D.

Kelly RJ, et al. *N Engl J Med.* 2015

Que faites-vous ?

1. Interruption thérapeutique de grossesse ?
2. Anti-douleurs et surveillance simple ?
3. **Eculizumab en urgence ?**
4. Mise en place d'un traitement anticoagulant prophylactique aussi vite que possible ?
5. Mise en place d'un traitement anticoagulant curatif aussi vite que possible ?

10 ans d'expérience sur la prise en charge de l'HPN

Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Hematology

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

Research Article

Ten Years of Clinical Experience With Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Flore Sicre de Fontbrune[a], Régis Peffault de Latour[a,b,c,d,*]

Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour. *Semin Hematol.* 2018

Merci !

Participating centers

Hôpital Saint-Louis
centre hospitalo-universitaire et de recherche

APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

MaRIH
Maladies Rares Immunohématologiques

sfh

Excellence in science
EBMT
European Group for Blood and Marrow Transplantation

Qu’en est-il de la qualité de vie du patient atteint d’HPN ?

Dr Louis TERRIOU, CHRU de Lille
Service de médecine interne et immunologie clinique

Déclaration de Relations Professionnelles

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec une société commerciale ou je reçois une rémunération ou des redevances ou des octrois de recherche d'une société commerciale :

Affiliation/Financial Relationship	Company
• Grant/Research Support • Consulting Fees/Honoraria	• Alexion, Novartis

HPN : histoire naturelle

Pays	UK[1]	France[2]	USA[3]	Japon[3]
Nombre de patients	80	220	176	209
Age médian au diagnostic (ans)	**42**	**34,2**	**30**	**45**
Survie médiane (ans)	10	22	23.3	25
Thrombose (%)	39	30,7	31,8	4,3
Aplasie médullaire (%)	29	30	29	37,8
Evolution clonale SMD/LAM (%)	0	7,6	1,7	2,9

1. Hillmen P et al. *N Engl J Med* 1995;333:1253-8; 2. Socie G et al. *Lancet* 1996;348:573-7; 3. Nishimura J et al. *Medicine* 2004;83:193-207.

HPN : histoire naturelle

Signe clinique ou symptôme	Incidence (%)
Thrombose	40 %[1]
Dyspnée	66 %[2]
Insuffisance rénale chronique	65 %[3]
Douleur abdominale	57 %[2]
Anémie	100 %[4]
Fatigue, Dégradation qualité de vie	96 %[2]
Hémoglobinurie	26 %[5]
Dysphagie	41 %[2]
Dysfonction érectile	47 %[2]

1. Hillmen P et al. *N Engl J Med* 1995;333:1253-1258. 2. Meyers G et al. *Blood* 2007;110: ASH Abstract 3683. 3.Hillmen P et al. *Blood* 2007;110: ASH Abstract 3678. 4. Luzzatto L et al. *Int J Hematol* 2006;84:104-112. 5. Dacie JV and Lewis SM. *Ser Haematol* 1972;5:3-23.

HPN : histoire naturelle

Schrezenmeier H, et al. *Haematologica.* 2014; 99(5)

Etiologies de la fatigue

Multifactorielle !

- Anémie
- Trouble du sommeil
- Stress
- Dépression

FSI: Fatigue Symptom Inventory
BPI: Short form Brief Pain Inventory
PSQ: Pittsburgh Sleep Quality Index
STAIS: State-Trait Anxiety Inventory
BDI: Beck Depression Inventory
QoL: EORTC QLQ-C30 global score

Higgins, Stern, Penn State University

Etiologies de la fatigue

Multifactorielle !

- Anémie
- Trouble du sommeil
- Stress
- Dépression

FSI: Fatigue Symptom Inventory
BPI: Short form Brief Pain Inventory
PSQ: Pittsburgh Sleep Quality Index
STAIS: State-Trait Anxiety Inventory
BDI: Beck Depression Inventory
QoL: EORTC QLQ-C30 global score

Higgins, Stern, Penn State University

Fatigue prédite par:

- Douleur
- Trouble du sommeil
- Anxiété / dépression

Facteurs participant à la dégradation de la qualité de vie

- Hémolyse chronique intra-vasculaire
- Anémie
- Dysphagie
- Dyspnée
- Douleurs abdominales et thoraciques
- Dysfonction érectile
- Insuffisance rénale
- Traitement !

HPN : témoignages de patients

- *« On est des funambules… »*

  Une exploration de l'expérience subjective des patients atteints d'aplasie médullaire idiopathique et d'HPN

  Elisabeth Ober,
  Mémoire Master 2 de psychologie PEPS-PACT/Université Lille 3

HPN : témoignages de patients

- **Choix d'une méthode qualitative :** IPA ou Analyse Interprétative Phénoménologique *(Smith & Osborne, 2003)*
  - Maladie rare, nombre de participants limité
  - Approche très adaptée aux recherches exploratoires
  - **Objectif :** permettre aux participants de raconter leur histoire, comprendre en profondeur leur vécu subjectif

- **Recrutement d'une douzaine de participants** *via* l'Association HPN France / AM et les réseaux sociaux
- **Recueil des données** sous la forme d'entretiens très ouverts, transcription et analyse

HPN : témoignages de patients

- **Vulnérabilité, dépossession, impuissance**
  Lutte, obligation de faire face
  Détresse, frustration, colère

- **Incertitude, ambivalence espoir/peur, conscience de la mort**
  Solitude, angoisse des conséquences pour les proches

- **Absence d'explication, de cause, de sens**
  Sentiment d'injustice, d'acharnement, d'absurdité
  « *Pourquoi mon corps s'est-il retourné contre moi ?...* »

- **Fatigue physique et morale**

HPN : témoignages de patients

La fatigue, au cœur de la maladie

- Mentionnée par tous les participants
  Décrite comme une des principales difficultés
- Une fatigue invalidante, qui ne passe pas au repos, présente tout le temps et au long cours = cohabitation permanente
- Difficile à décrire, à partager
  Incompréhension de l'entourage

HPN : témoignages de patients

- **Des <u>sensations physiques</u> caractéristiques**
  - *« Une fatigue aplatissante, anéantissante, douloureuse »*
  - *« Un état d'engourdissement généralisé »*
  - *« Un poids dans le corps qui me stoppe, qui m'empêche d'avancer »*
  - *« Une chape de plomb sur mes épaules »*

- **Une fatigue qui marque un changement pour soi et <u>une différence avec les autres</u>…**
  - *« L'impression d'être plus endormie, plus limitée »*
  - *« Comme si dans ma vie d'avant j'avais fait un effort surhumain »*
  - *« J'aurai plus de difficulté que les autres, je vais devoir forcer plus »*
  - *« Tout le monde est fatigué, mais personne ne l'est comme ça... dans notre cas, ça ne devrait pas être appelé de la fatigue. Il faudrait trouver un autre mot »*

HPN : témoignages de patients

- **…qui a un impact sur la <u>vie intellectuelle et émotionnelle</u>**
  - *« Je suis obligé de me faire violence pour faire les choses »*
  - *« Une fatigue qui demande d'être vigilant tout le temps »*
  - *« La fatigue provoque un déficit de concentration. Je suis obligé de rassembler toute ma concentration quand je suis fatigué »*
  - *« Ca joue un peu psychologiquement »*

- **…et qui demande <u>une ré-organisation de la vie</u>**
  - *« Je dois plus me ménager »*
  - *« Il faut savoir s'écouter pour ne pas dépasser ses limites »*
  - *« Il y a certains moments où je suis vraiment moins efficace, alors je vais aménager mon travail, décaler un rendez-vous »*
  - *« Je programme les choses en fonction »*

Fatigue et qualité de vie : evolution sous traitement par eculizumab

Pilot study: N Engl J Med 2004
N = 11

- **Reduce haemolysis: LDH**
  - Haemoglobinuria
  - Transfusion requirements

TRIUMPH: N Engl J Med 2006
Pivotal Phase III trial, *N = 87*

- **Improvement in anaemia**
  - Hb stabilisation
  - RBC transfusion requirements
- **Fatigue and QoL**

SHEPHERD
Phase III trial, *N = 97*

- **Expand to broader population**
  - Haemolysis: LDH
  - RBC transfusion requirements
- **Fatigue and QoL**

Long-term extension trial Long-term safety, efficacy and effect on thrombosis
N = 195

- **Long-term open-label**
  - Adverse events
  - LDH measurements
  - Thrombotic events

Hb: haemoglobin; RBC: red blood cell

Fatigue et qualité de vie : evolution sous traitement par eculizumab

Hillmen P et al. *N Engl J Med* 2006: 355: 1233-1243

Hb, haemoglobin

Fatigue et qualité de vie : evolution sous traitement par eculizumab

En analyse multivariée : prédiction de l'amélioration du score FACIT en cas de réduction de l'hémolyse >>> à l'amelioration du taux d'Hb

Hillmen P et al. *Blood 2007*; 110: 4123-4128

FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Fatigue et qualité de vie : evolution sous traitement par eculizumab

- **Amélioration du score FACIT > 4 points**
- **Amélioration du taux d'Hb ≥ 1 g/dl**

Brodsky et al. *Blood. 2008*; 111: 1840-1847.

Fatigue et qualité de vie : evolution sous traitement par eculizumab

*$p < 0.001$ at all measured time points; compared with baseline using signed rank test

1. Brodsky RA et al. *Blood 2008;* 111: 1840-1847; 2. Cella D et al. J *Pain Symptom Manage 2002*; 24: 547-561

Fatigue et qualité de vie : evolution sous traitement par eculizumab

Patient-Reported Outcomes and Healthcare Resource Utilization Before and During Treatment With Eculizumab: Results From the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry

Figure 2. Mean (SD) Changes in EORTC QLQ-C30 Scores Before and During Treatment With Eculizumab

Figure 1. Mean (SD) Changes in FACIT-Fatigue Scores by Age Category Before and During Treatment With Eculizumab

European Hematology Association (EHA), 22nd Annual Congress, June 22-25, 2017, Madrid, Spain

CONCLUSION

- **HPN : jeunes adultes, impact sur la survie globale**

- **HPN : Dégradation de la qualité de vie et fatigue pour 96 % des patients**
  75 % des patients auront du mal à faire face à leurs activités quotidiennes !

- **Être à l'écoute des différents facteurs influençant la qualité de vie des patients**

- **Traitement par inhibiteur du complément : amélioration du taux d'Hb, <u>de la fatigue et de la qualité de vie !</u>**

Merci !

Participating centers

Merci !

INVITATION
Association HPN France
Aplasie Médullaire
4ème Journée nationale d'information des patients et de leur entourage
Mieux connaître l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne et l'Aplasie Médullaire, mieux vivre leur prise en charge. Rencontrer des hématologues et des patients souffrant des mêmes pathologies.
Samedi 2 juin 2018
9h00 - 17h00
FIAP Jean Monnet
30 rue Cabanis 75014 Paris
www.hpnfrance.com
Facebook : HPN France - Aplasie Médullaire
Twitter : @HPNFranceAM

Conclusion

Pr Regis Peffault de Latour, MD, PhD
Hôpital Saint Louis, Paris

Take Home Message – L'HPN pour les internistes

Hémolyse intravasculaire	Mise en évidence par une hémoglobinurie ou une hémoglobinémie élevée	Hémolyse inexpliquée avec l'un des facteurs suivants : - carence martiale - douleur abdominale ou dysphagie - thrombose - neutropénie et/ou thrombopénie	Autre anémie hémolytique acquise : - non infectieuse - sans schizocytes - à test direct à l'antiglobuline négatif
Thrombose atypique	Sites inhabituels : - veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) - autres veines intra-abdominales (porte, spléniques, splanchniques) - sinus cérébraux - veines dermiques	Avec une anémie hémolytique	Avec une cytopénie inexpliquée
Insuffisance médullaire	Aplasie ou hypoplasie médullaire suspectée ou confirmée	Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée	Autres cytopénies d'étiologie inconnue malgré des explorations appropriées

Gendron N, et al. *Ann Biol Clin.* 2017

Take Home Message – Prise en charge de l'HPN

- **Exploration d'un patient transfusé sous éculizumab :**
  - → Hémolyse résiduelle
  - → Infections
  - → Insuffisances médullaires
  - → Poids

Take Home Message – Qualité de vie du patient HPN

- **La fatigue reste un sujet majeur chez le patient HPN sur lequel il faut continuer à travailler**

- **Il ne faut pas uniquement se focaliser sur le taux d'Hb → Poursuivre le traitement par inhibiteur du complément, même si l'amélioration de l'Hb est limitée, car il améliore également la fatigue et la QoL**

MERCREDI
12.12.2018

HPN en 2018

Tour d'horizon

Symposium Alexion

ALEXION