

## Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Votre médecin vient de diagnostiquer une « Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne » ou « HPN ». L'hémoglobinurie désigne la présence d'hémoglobine dans les urines à la différence de l'hématurie qui désigne la présence de globules rouges dans ces dernières. Elle est due à la destruction des globules rouges dans le sang appelée « hémolyse » qui libère l'hémoglobine dans le sang qui est ensuite éliminée par les reins. Dans l'HPN, la destruction des globules rouges est liée à la perte d'expression de 2 protéines de la surface des globules rouges qui normalement les protègent.

La moelle osseuse fabrique tous les jours des millions de cellules sanguines. Les globules rouges transportent l'oxygène grâce à l'hémoglobine contenue dans ces derniers vers tous les organes. L'hémoglobine n'est normalement jamais libre dans le sang. Les globules blancs assurent les défenses de l'organisme contre les infections. Les plaquettes sont essentielles dans le processus de coagulation du sang et pour arrêter les saignements. Les « cellules souches hématopoïétiques » qui s'auto-renouvellent permettent d'assurer cette fabrication toute la vie. En cas d'HPN, une mutation du gène PIGA survient dans une ou plusieurs cellules souches présentes dans la moelle osseuse entraînant la perte d'expression de certaines protéines à la surface des cellules sanguines. Deux de ces protéines protègent les globules rouges contre la destruction par le complément, un autre système de défense contre les bactéries capable de créer des trous dans ces dernières et de le détruire. Les globules rouges HPN sont donc détruits par le complément dans le sang entraînant une anémie par destruction et l'hémoglobinurie. Cette hémolyse quand elle est importante induit aussi un risque de caillots sanguins, potentiellement très grave car touchant souvent les vaisseaux digestifs et du cerveau. La seule façon de bloquer l'hémolyse est de bloquer le système du complément.

L'HPN survient dans 95% des cas du fait d'une aplasie médullaire associée même si celle-ci n'est pas visible sur la prise de sang. Les mutations du gène PIGA sont une façon pour les cellules souches de la moelle osseuse d'échapper à la réponse immunitaire anormale. L'aplasie peut survenir avant, après ou plus rarement en même temps que l'HPN.

L'HPN n'est le plus souvent responsable de symptômes que lorsque les cellules HPN représentent plus de 50% des cellules du sang (on parle de clone HPN pour désigner l'ensemble de ces cellules mutées).

Il s'agit d'une maladie rare (environ 800 patients traités en France). L'HPN n'est ni contagieuse ni héréditaire. Un suivi est nécessaire à vie.

### Les notes de votre médecin

#### Les signes de la maladie

Le début peut être brutal ou progressif, le diagnostic est parfois fortuit sur un bilan systématique. Il y a 3 grands types de symptômes : • ceux liés à l'anémie (baisse de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges), qui se traduit par une pâleur, une fatigue, un essoufflement ou des palpitations à l'effort, • ceux liés à l'hémolyse (destruction des globules rouges qui libère de l'hémoglobine dans le sang et les urines), qui se traduit par des urines foncées parfois rouge porto, un teint jaune des yeux et de la peau (ictère) et des contractions anormales des muscles des vaisseaux sanguins qui induisent des douleurs abdominales, des difficultés à avaler (dysphagie) ou parfois des troubles de l'érection (entre autre) • ceux liés aux caillots (thromboses) qui sont variables selon l'organe touché : maux de tête intenses, douleurs abdominales sévères, douleurs dans la poitrine avec gêne respiratoire ou douleurs dans les mollets. La survenue de symptômes évoquant un caillot nécessite une consultation en urgence.

Une infection augmente la synthèse des protéines du complément et favorise les crises d'hémolyse.

#### Le diagnostic

Le diagnostic de l'HPN, évoqué sur la prise de sang devant une anémie avec signes d'hémolyse repose sur une prise de sang qui permet de caractériser la perte d'expression de certaines protéines sur les cellules du sang caractéristique de la maladie. Compte tenu de l'aplasie médullaire associée on fait également dans les 6 mois qui suivent le diagnostic une ponction de moelle osseuse (myélogramme) au niveau de l'os du sternum ou du bassin car il existe un risque d'évolution vers d'autres maladies. Réalisée sous anesthésie locale, celle-ci consiste à aspirer avec une aiguille une petite quantité de moelle, pour l'étudier au microscope.

# Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (suite)

## Les recommandations au quotidien

Connaître les symptômes de la maladie et des complications (infections, thromboses) qui nécessitent de consulter en urgence. Avoir toujours sa carte patient sur soi et une copie de son ordonnance. Vivre le plus normalement en s'adaptant à ses capacités personnelles.

## Participer à un essai clinique

La meilleure façon de faire progresser la prise en charge d'une maladie est de traiter les patients dans le cadre d'essais thérapeutiques. Si votre médecin vous propose de participer à un essai clinique, il vous en expliquera le but, le déroulement, les bénéfices attendus, les risques potentiels, et vous remettra une notice d'information. Participer à un essai suppose que vous donniez au préalable votre consentement par écrit. Les études de registre permettent également de collecter des informations importantes car elle rassemble les données d'un grand nombre de patients et permettent leur suivi à long terme.

## Association de patients :

- Aplasie HPN France : <https://hpnfrance.com/>  
Centre de Référence Maladie Rare :  
-CeRAMIC, Centre de Référence des Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles :  
<https://aplasiemedullaire.com/centre-de-reference/>

## Vos contacts utiles

- Secrétariat/rendez-vous :
- Consultation infirmière :
- Consultation psychologue :
- Assistante sociale :
- En cas d'urgence :

## Le traitement

L'évolution de la maladie est variable d'une personne à une autre. Lorsque le clone HPN est de petite taille et qu'il n'y a pas de signes d'hémolyse importante, une simple surveillance peut suffire. Si la destruction des globules rouges est importante responsable d'une anémie nécessitant des transfusions ou associée à un risque important de thrombose (caillot) un traitement est nécessaire.

Le traitement repose sur les anti-compléments : plusieurs sont disponibles mais en 1<sup>ere</sup> intention on ne propose que les anti-C5 (Eculizumab et Ravulizumab) qui sont des anticorps monoclonaux qui bloquent la destruction des globules rouges en bloquant la formation terminale du complément en inhibant la molécule C5. Ces derniers sont administrés par voie intraveineuse en hôpital de jour ou en hospitalisation à domicile toutes les 2 (Eculizumab) ou 8 (Ravulizumab) semaines. Bloquer le C5 augmente le risque d'infection par une bactérie le méningocoque qui peut être responsable d'infections très graves : il est donc obligatoire d'être vacciné avant le traitement, de prendre un traitement antibiotique préventif en continu et de consulter en cas de fièvre quand on reçoit ce traitement. En cas de thrombose, il est parfois nécessaire de les débiter en urgence en hospitalisation en association aux anticoagulants. Le traitement doit être poursuivi sans interruption tant que l'HPN est présente.

Dans environ 25 à 30% des cas, une hémolyse persiste sous anti-C5 altérant la qualité de vie des patients et nécessitant parfois des transfusions. Dans ce cas des inhibiteurs proximaux du complément qui bloquent des molécules en amont du C5 sont disponibles : le pegcetacoplan (antiC3) qui s'administre en sous cutané 2 à 3 fois par semaine, l'iptacoplan (antifacteur B) en comprimé 2 fois par jour et le danicoplan (anti facteur D) en comprimés également 3 fois par jour mais en association avec les antiC5. Leur utilisation nécessite une validation par le Centre de Référence. Le choix de l'une ou l'autre de ses molécules est réalisé par le médecin référent en fonction du profil de chaque patient. Comme les antiC5 ils augmentent le risque d'infection à méningocoque, mais également à d'autres bactéries nécessitant d'élargir les vaccinations avant instauration et de consulter en cas de fièvre. Ces traitements ne doivent jamais être arrêtés brutalement et sans avis de l'hématologue référent du fait d'un risque d'hémolyse brutale pouvant induire une anémie aigue sévère, une défaillance rénale et des thromboses. Le risque de malformations induit par ces traitements si ce traitement est pris pendant la grossesse n'est pas connu, ils ne sont donc pas administrés aux femmes enceintes contrairement aux antiC5 dont l'innocuité est bien documentée.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui permet de remplacer les cellules souches mutées n'est plus proposée dans cette maladie car le risque de complications est important dans l'HPN alors que les anti compléments ont permis de transformer le pronostic de cette maladie. La greffe n'est proposée qu'en cas d'aplasie médullaire sévère associée si le patient est éligible ou en cas d'évolution vers une maladie tumorale de la moelle osseuse.

## Le suivi

Quel que soit la prise en charge (surveillance, anti-compléments), un suivi hématologique régulier en consultation et à vie est nécessaire. Le rythme de ce suivi est déterminé en fonction de chaque patient

L'HPN étant associée dans 95% des cas à une aplasie médullaire immunologique, un suivi de la numération pour dépister sa survenue est nécessaire. Par ailleurs, il existe un risque d'évolution vers des maladies tumorales de la moelle osseuse (myélodysplasie ou leucémie aigue) qui justifie de réaliser des ponctions de moelle au cours du suivi.

Une évaluation de la taille du clone est recommandée tous les ans, une disparition du clone peut être observé avec le temps chez 5% des patients environ permettant un arrêt des traitements.