



Hémoglobinurie  
paroxystique  
nocturne :

**Les nouveaux  
enjeux**



## L'HPN c'est quoi ?

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est **une maladie rare et acquise** qui se manifeste par une anémie hémolytique due à une activation incontrôlée du complément, une insuffisance de la moelle osseuse et une thrombose.<sup>1</sup>

**600**  
personnes sont  
touchées en France<sup>2</sup>

**5**  
ans d'errance de  
diagnostic<sup>3</sup>

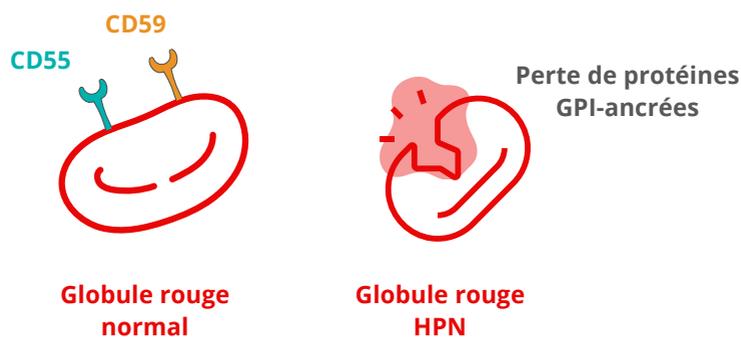
**30 à 40 ans**  
Diagnostic chez  
les jeunes adultes<sup>1</sup>

**20 à 40%**  
des patients atteints  
d'HPN décèdent dans  
les 5 à 6 ans suivant le  
diagnostic en l'absence  
de traitement<sup>1</sup>

## Quelle est l'origine de la maladie ?

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) résulte d'un défaut dans le mécanisme de production des globules rouges - plus précisément **une mutation dans un gène d'une ou de plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s) (CSH) appelé le gène PIGA.**<sup>4,5,6</sup>

Dans l'HPN, les mutations du gène PIGA\* entraînent la **perte de CD55 et CD59**, qui provoque à son tour la **destruction des globules rouges médiée par le complément.**<sup>4</sup>



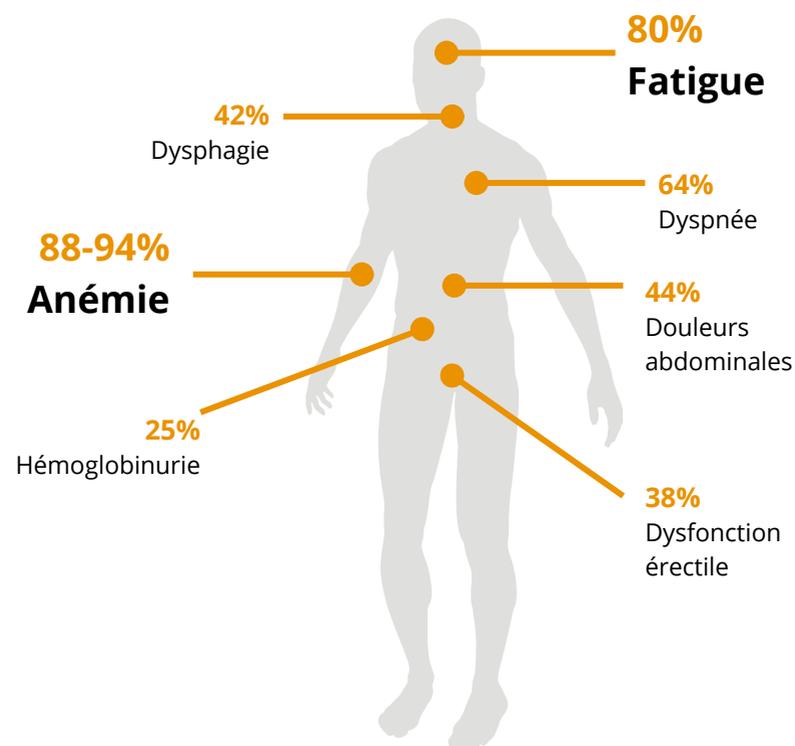
**L'hémolyse des globules rouges HPN** libère dans le plasma l'hémoglobine qu'ils contenaient. Cette libération provoque une anémie modérée à sévère et un ensemble de symptômes et de complications (élévations des taux hémoglobine, thrombose, libération de LDH\*\* et de bilirubine).<sup>4</sup>

Pour en savoir plus sur l'origine de l'HPN



## Quels impacts pour le patient ?

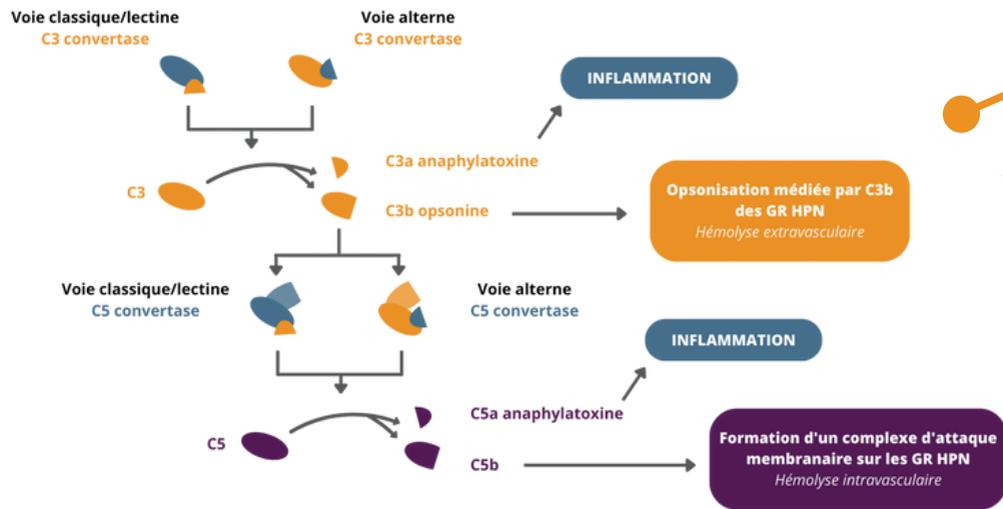
L'HPN est responsable de nombreux signes et symptômes, qui peuvent compliquer sérieusement le quotidien des patients.<sup>7</sup>



Source : Image adaptée de Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922-9.

\* PIGA : phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A ; \*\*LDH : lactate déshydrogénase

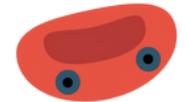
# Hémolyse intravasculaire et extravasculaire dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne<sup>4</sup>



L'**hémolyse extravasculaire** qui est la destruction des globules rouges dans le foie ou la rate par opsonisation et phagocytose.<sup>8</sup>



L'**hémolyse intravasculaire** qui est la destruction de globules rouges dans le système circulatoire dû à une lyse directe.<sup>8</sup>



Source : Image adaptée de Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primer. 2017 May 18;3:17028.

\*HEV : Hémolyse ExtraVasculaire

Découvrir les mécanismes en jeu dans l'HPN et le rôle du C3 et du C5 dans la cascade du complément



## Des symptômes peuvent persister pour les patients HPN<sup>10,11</sup>



<sup>10,11</sup>  
**HÉMOLYSE /  
ANÉMIE  
RÉSIDUELLE**



<sup>10,11</sup>  
**TRANSFUSIONS  
DE GLOBULES  
ROUGES**



<sup>12</sup>  
**FATIGUE**



<sup>9</sup>  
**SYMPTÔMES  
VASCULAIRES  
MAJEURS**

## Classification simplifiée\* proposée dans l'étude de Debureaux et al.<sup>10</sup>

La réponse au traitement se classe selon 4 catégories qui se définissent comme :

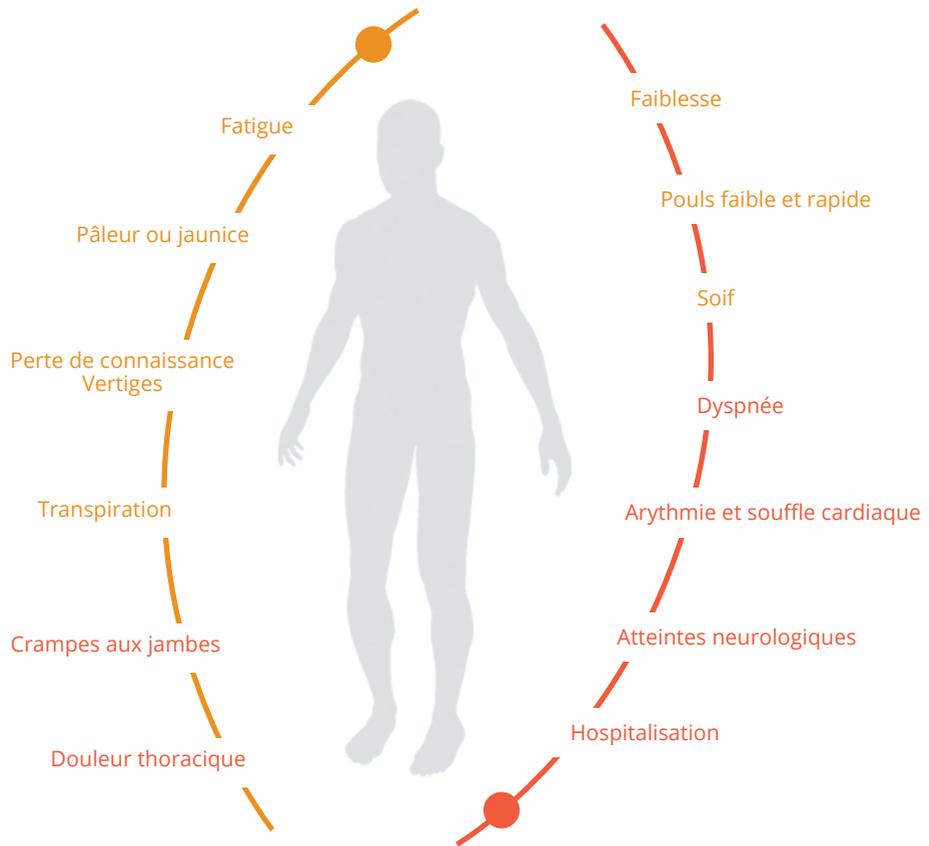
- Une **réponse complète/majeure** : indépendance transfusionnelle et pas d'anémie<sup>10</sup>
- Une **bonne réponse** : indépendance transfusionnelle et anémie légère (10-12 g/dL)<sup>10</sup>
- Une **réponse partielle** : anémie persistante (8-10 g/dL) et transfusions occasionnelles (≤ 2 transfusions de globules rouges en 6 mois)<sup>10</sup>
- Une **réponse mineure / pas de réponse** : anémie persistante maintenant les besoins en transfusions de globules rouges<sup>10</sup>

\*Classification simplifiée de l'étude de Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2018;10:1157.<sup>10</sup>



# L'anémie chronique est un fardeau clinique important et a un impact sur la qualité de vie des patients.<sup>13-15</sup>

## L'anémie peut avoir des conséquences cliniques importantes<sup>14,15</sup>



... entre autres

## Manifestations cliniques de l'anémie liées au taux d'hémoglobine<sup>16 \*</sup>

Limite Inférieure de la Norme (LIN)	
<b>Légère</b> <b>11 - &lt; LLN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Généralement <b>asymptomatique</b></li> <li>• Symptômes tels que la fatigue, la faiblesse et une peau pâle ou jaunâtre peuvent apparaître</li> </ul>
<b>Modérée</b> <b>8 - &lt; 11</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lorsque l'anémie s'aggrave</b>, les symptômes peuvent inclure évanouissements, vertiges, pouls faible et rapide, une respiration rapide, etc.</li> </ul>
<b>Sévère</b> <b>&lt; 8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Les symptômes touchent de nombreux systèmes de l'organisme</b></li> <li>• Crampes musculaires pendant l'exercice, dyspnée, lésions neurologiques et symptômes cardiaques</li> <li>• Certaines formes d'anémie peuvent être fatales en l'absence de traitement</li> </ul>

Hémoglobine (g/dL)  
sur la base des niveaux pour les femmes non enceintes

Source : Image adaptée de World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 7]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>

L'hématocrite (proportion de globules rouges dans le sang total) peut être utilisé comme un autre outil de diagnostic pour évaluer l'anémie.<sup>17,18</sup>

\*La prévalence et l'ampleur des signes et des symptômes varient selon les individus.  
LIN : Limite Inférieure de la Norme



## L'anémie chronique à l'origine de complications diverses



### Troubles cognitifs

Des résultats nettement inférieurs aux tests cognitifs, notamment en ce qui concerne la mémoire verbale et les fonctions exécutives, indiquent un risque accru de troubles cognitifs légers.<sup>19,20</sup>



### Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une complication fréquente de l'anémie hémolytique. L'hémolyse intravasculaire entraîne une déplétion en oxyde nitrique (NO), une dysrégulation endothéliale et musculaire lisse, et une vasculopathie, caractérisée par une hypertension progressive.<sup>24</sup>



### Complications cardiaques

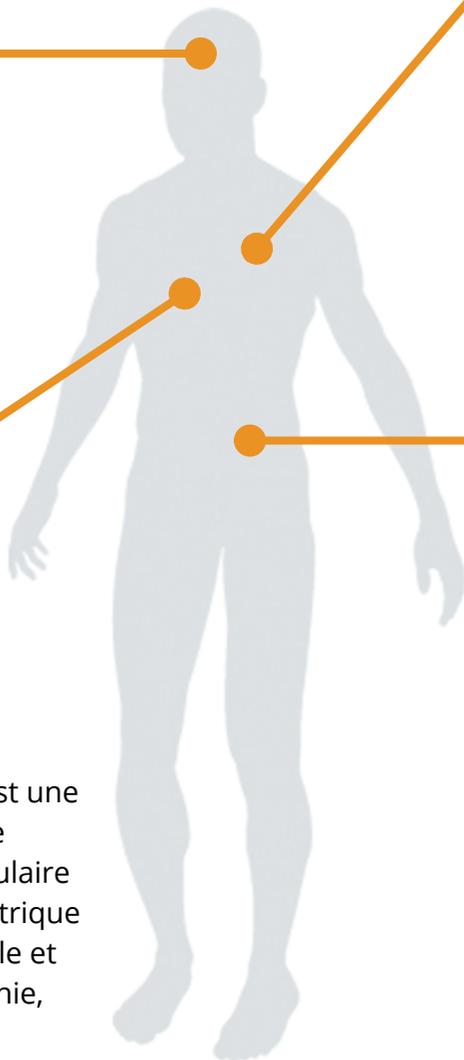
Angine de poitrine, arythmie ou insuffisance cardiaque.<sup>21</sup> Les mécanismes liant l'anémie et l'insuffisance cardiaque sont multiples et complexes, mais on pense qu'ils impliquent une carence en fer et une production défectueuse d'érythropoïétine, qui peuvent être aggravées par une maladie rénale sous-jacente et des cytokines pro-inflammatoires.<sup>22</sup>



### Insuffisance rénale

Le dysfonctionnement ou l'atteinte rénale est une complication médicale fréquente et progressive chez les patients atteints d'HPN, qui contribue également à la mortalité chez ces patients.<sup>23</sup>

Les lésions rénales peuvent résulter d'une thrombose microvasculaire, de l'accumulation de dépôts de fer ou des deux.<sup>4</sup>





## Anémie chronique et dépendance transfusionnelle à l'origine d'une surcharge en fer<sup>8,25</sup>

Une surcharge ferrique peut survenir chez les patients qui subissent des transfusions multiples.<sup>8,25</sup>



L'organisme ne peut excréter efficacement l'excès de fer, qui se dépose dans les tissus parenchymateux et les cellules réticulo-endothéliales, causant des dommages progressifs au foie, au cœur, au système endocrinien, au cerveau et aux articulations.<sup>8,26</sup>

Chez les patients atteints d'anémie chronique réfractaire ou héréditaire avec dépendance transfusionnelle (>2 unités par mois pendant plus d'un an), une augmentation de la ferritine sérique a été observée avec des cas d'anomalies de la fonction hépatique, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement endocrinien et de décès.<sup>8,26</sup>



## La gravité de l'anémie en cours dans l'HPN est corrélée à la fatigue du patient et à sa qualité de vie<sup>27</sup>



La fatigue est le symptôme le plus fréquemment rapporté par les patients atteints d'HPN.<sup>28</sup>

Les données recueillies auprès de patients atteints de cancer et souffrant d'anémie indiquent que les gains les plus importants en termes d'amélioration de la fatigue sont observés lorsque le taux d'hémoglobine passe de 11 à 12 g/dL.<sup>29</sup>

HPN : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne



## La fatigue peut persister dans le temps chez certains patients HPN avec impact sur leur qualité de vie <sup>12,28</sup>



La fatigue, mesurée à l'aide du questionnaire FACIT-F [10], est un symptôme important et handicapant associé à l'HPN qui impacte lourdement la vie des patients au quotidien (vie personnelle comme professionnelle).<sup>13,28</sup>

Les patients ont signalé des niveaux cliniquement importants de fatigue et une détérioration de l'état de santé.<sup>13,28</sup>

FACIT : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy ;  
HPN : Hémoglobininurie Paroxystique Nocturne



Comment définiriez-vous la qualité de vie dans l'HPN ?

## Discuter de la qualité de vie avec votre patient



Identifier les conséquences et l'impact de la maladie sur la vie quotidienne du patient, ainsi que les altérations dans divers domaines tels que la forme physique, le moral, la vie professionnelle/scolaire,...



Questionnaire d'auto-évaluation

## Une étape majeure dans la prise en charge des patients HPN

- L'HPN est une maladie rare : les **protéines C3 et C5 du complément** jouent un rôle clé dans sa physiopathologie.<sup>4</sup>
- **Une anémie résiduelle** peut persister chez certains patients HPN.<sup>11</sup> L'**hémolyse extravasculaire** en est la **cause principale**.<sup>11</sup>
- Les **symptômes résiduels** de certains patients HPN peuvent impacter leur **qualité de vie**.
  - L'**anémie chronique** est un fardeau clinique important et est à l'origine de complications diverses.<sup>4,13-15,19-24</sup>
  - L'anémie chronique et la dépendance transfusionnelle sont à l'origine d'une **surcharge en fer**.<sup>8,25</sup>
  - La **fatigue** peut persister dans le temps chez certains patients HPN.<sup>12,28</sup>

Pour les patients le nécessitant, il est primordial de parvenir à :

- limiter l'impact des signes de l'anémie chronique ;<sup>10</sup>
- l'indépendance transfusionnelle à des niveaux d'Hb proches de la normale ;<sup>11,30</sup>
- un taux de réticulocytes  $\leq 100$  à  $150$  G/L ;<sup>30</sup>
- un taux de LDH  $\leq 1.5$  ULN.<sup>30</sup>

## Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne : les nouveaux enjeux



Indépendance transfusionnelle<sup>10,30</sup>



Normalisation du taux d'Hb<sup>10,30</sup>



Normalisation du taux de réticulocytes<sup>10,30</sup>

Des enjeux cruciaux  
pour les patients atteints d'HPN

## Références

1. Röth A, et al. Screening and Diagnostic Clinical Algorithm for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Expert Consensus. *Eur J Haematol*. 2018 Jul;101(1):3-11.
2. Hémoglobinurie paroxystique nocturne - MaRIH - Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques [Internet]. MaRIH. [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://marih.fr/pathologies/hemoglobinurie-paroxystique-nocturne/>
3. Petropoulou AD, et al. ECLIPSE: a French Study Concerning the Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2010;116(21):5134
4. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 May 18;3:17028.
5. Brodsky RA. How do PIG-A mutant paroxysmal nocturnal hemoglobinuria stem cells achieve clonal dominance? *Expert Rev Hematol*. 2009 Aug 1;2(4):353-6.
6. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J ichi, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3699-709.
7. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922-9.
8. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s3.
9. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we'll treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022 Jan;196(2):288-303.
10. Debureau PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Oct;56(10):2600-2.
11. Risitano AM, Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: Next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2018 Aug;93(4):564-77.
12. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol*. 2022;101(2):251-63.
13. Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, Wilson K, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective. *Hematology*. 2022 Dec 31;27(1):1140-51.
14. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153-70.
15. National Institutes of Health. In Brief: Your Guide to Anemia. 2021 Sep;NIH Publication No. 11-7629. Available from: [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/blood/anemia-inbrief\\_yg.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/blood/anemia-inbrief_yg.pdf)
16. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 7]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>
17. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
18. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990 [cited 2024 Feb 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>
19. Schneider ALC, Jonassaint C, Sharrett AR, Mosley TH, Astor BC, Selvin E, et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Jun;71(6):772-9.
20. Dlugaj M, Winkler A, Weimar C, Dürig J, Broecker-Preuss M, Dragano N, et al. Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;49(4):1031-42.
21. Badireddy M, Baradhi KM. Chronic Anemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534803/>
22. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Interv Aging*. 2013;8:111-22
23. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-9.
24. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010;149(3):414-25
25. Waheed A, Kuter DJ. Iron overload after complement inhibitor treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2021;96(7):E235-7.
26. Gao C, Li L, Chen B, Song H, Cheng J, Zhang X, et al. Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Apr 22;8:513-7.
27. Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K, et al. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol*. 2022;101(9):1905-14.
28. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol*. 2022 Oct;109(4):351-63
29. Kanakura Y, Kinoshita T, Nishimura J ichi. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: From Bench to Bedside. 2017.
30. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.

Pour toute demande d'information médicale, veuillez-nous envoyer un email à [medinfo.fr@sobi.com](mailto:medinfo.fr@sobi.com).

Pour toute remarque relative à la qualité de l'information délivrée par les délégués Sobi France, veuillez nous envoyer un email à [charte@sobi.com](mailto:charte@sobi.com).

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Sobi France ayant pour finalité (i) de planifier, mener, rapporter et suivre les interactions avec vous, dans le respect de la Charte et du Référentiel de certification de l'activité d'information promotionnelle établi par la Haute Autorité de Santé (HAS), ainsi que la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Sobi France, (ii) de vous fournir des informations pertinentes et personnalisées sur nos produits, nos aires thérapeutiques, nos formations et notre service clients en fonction de vos centres d'intérêts (par email, courrier, téléphone), (iii) d'effectuer une évaluation de vos préférences nous permettant d'adapter nos moyens de communications à votre égard en fonction de votre profil et/ou de votre segment, et (iv) de vous proposer de participer à des études de marché ou des enquêtes. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à être retiré de notre base « prospect » sans avoir à vous justifier. Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part de Sobi France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale de Sobi France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Sobi France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'opposition et ne peuvent donner lieu à effacement que sous conditions, notamment après que la conservation des informations en cause ne soit plus considérée comme nécessaire. Vous pouvez exercer vos droits auprès du Délégué à la protection des données : [RDP.FR@sobi.com](mailto:RDP.FR@sobi.com) ou Immeuble Pacific 11-13 Cours Valmy 92800 Puteaux.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : [www.sobifrance.fr](http://www.sobifrance.fr).

© 2024 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) - Tous droits réservés.

NP-33391 - Février 2024