

ASSOCIATION HPN-FRANCE / APLASIE MEDULLAIRE

2e journée nationale d'information des patients et de leur entourage,
17 mai 2014, Paris

I – Actualités sur l'HPN et l'Aplasia Médullaire, où en est la recherche? Pr Gérard SOCIE, chef du pôle Hématologie-Immunologie-Oncologie Centre de référence Maladie Rare Aplasia/HPN, université Paris VII AP-HP Hôpital St-Louis, Inserm U1160, Paris

L'HPN et l'aplasie médullaire idiopathique sont les deux faces d'une même maladie non congénitale et non transmissible. Certains patients ne sont atteints que de l'une de ces formes. D'autres voient alternativement une forme l'emporter sur l'autre. L'Aplasia Médullaire se caractérise par une insuffisance médullaire : la moelle osseuse, qui abrite les cellules-souches hématopoïétiques - à l'origine des cellules sanguines - est appauvrie ou vide. L'HPN, quant à elle, peut se présenter soit sous la forme d'une cassure (ou hémolyse) des globules rouges avec une faible part d'aplasie soit sous la forme d'une aplasia associée à une faible hémolyse. La maladie est rare car issue d'une succession d'évènements peu probables. Elle est également difficile à étudier dans la mesure où la moelle, déserte, offre peu à observer. Malgré ces handicaps, la recherche fondamentale a, ces dernières années, permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans cette maladie.

A - Plusieurs faits établis concernant l'aplasie médullaire idiopathique

- Il ne s'agit pas d'une affection du micro-environnement. Les loges qui abritent les cellules-souches ne sont pas atteintes.

Ces cellules-souches ne portent pas la maladie en elles-mêmes. Elles sont détruites par d'autres cellules, les lymphocytes T du propre système immunitaire du malade. On a affaire à une maladie auto-immune.

La destruction des cellules-souches se fait soit directement, par contact avec les lymphocytes T, soit indirectement, par l'intermédiaire de médiateurs.

Traitement: la greffe de moelle et le traitement par immunosuppresseurs restent les deux traitements de référence. Des aplasies médullaires graves ou modérées peuvent, parfois, évoluer en maladies malignes comme une leucémie aigüe ou une myélodysplasie. C'est la raison pour laquelle il est préconisé de réaliser régulièrement un myélogramme – la répartition en pourcentage des différentes espèces de cellules présentes dans la moelle -, pour voir l'état de la moelle, et d'établir un caryotype afin de dépister toute évolution vers une myélodysplasie ou une leucémie.

B – Plusieurs faits établis concernant l'HPN

- Les globules rouges possèdent à leur surface des sortes d'ancres appelées GIP, PIG en anglais, chacune coiffée d'une protéine. Celle-ci est fondamentale pour protéger les globules rouges d'une attaque du complément, une fraction de notre système immunitaire. Or, il arrive que certains globules subissent une mutation de leur ADN qui affecte un gène impliqué dans la structure de l'ancre, le gène PIG-A. La protéine inhibitrice du complément ne s'exprimant pas, celui-ci attaque ces globules rouges. Détruits, ils larguent leur hémoglobine dans le sang. Lorsque les cellules souches hématopoïétiques mutantes, à l'origine des globules rouges déficients, sont en faible nombre dans la moelle, l'organisme parvient sans peine à neutraliser cette hémoglobine libre. Mais si les cellules mutées prolifèrent, le phénomène de cassure (ou hémolyse) prend de l'ampleur et l'organisme est vite dépassé. Anémié, le malade subit aussi un dysfonctionnement des muscles lisses (dystonie) à l'origine de troubles dysphagiques, de douleurs abdominales et de troubles de l'érection. Le risque de thrombose est également augmenté.

- Pour qu'une HPN se déclare, il faut la survenue de deux événements: la mutation chez les cellules souches du gène PIG-A (qui contrôle l'ancre GIP) et l'augmentation du nombre de cellules mutées. Ce second événement se produit lorsque les cellules saines disparaissent. C'est précisément ce qui arrive avec l'aplasie médullaire idiopathique. Les cellules souches non mutantes de la moelle osseuse subissent une attaque immunologique ciblée. La lignée mutante, ou clone, étant épargnée, son pourcentage parmi les cellules souches augmente. Cette conjonction d'évènements explique la rareté de l'HPN.

Les crises hémolytiques sont difficiles à prévoir. Plusieurs facteurs déclenchant ont néanmoins été identifiés: une infection qui provoque l'activation du complément (la fièvre génère la production d'interleukine 6), le stress qui entraîne la production d'hormones, les catécholamines, elles-aussi responsables de l'activation du complément, la grossesse qui bouleverse le système immunitaire, plus généralement tout phénomène responsable d'une activation du système immunitaire, comme une insolation, par exemple...

Traitement: **L'éculizumab (Soliris®) est le traitement de référence.**

II – Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et aplasie médullaire **Régis PEFFAULT DELATOUR, centre de référence Maladie rare** **Aplasie/HPN .** **Université Paris VII, AP-HP Hôpital St-Louis, Paris**

Avec l'aplasie médullaire idiopathique, les cellules souches présentes dans la moelle osseuse, à l'origine des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes), se raréfient (pan-cytopénie). Elles sont remplacées par des cellules graisseuses. Pour autant, cette moelle pauvre ne possède pas de cellules anormales ou de fibroses.

Face à la maladie, deux modes d'action: soit on remplace la moelle détruite, soit on freine le système immunitaire responsable de la pan-cytopénie, pour permettre aux cellules souches de proliférer à nouveau et relancer la fabrication des cellules du sang. Dans le premier cas, on recourt à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, dans le second à des immunosuppresseurs, sérum anti-lymphocytaire – ou SAL- et ciclosporine (Néoral®). Dernièrement, la supériorité du SAL de cheval sur celui du lapin en terme d'efficacité pour le traitement de l'aplasie médullaire a été démontrée sans équivoque.

L'allogreffe, envisagée chez les patients jeunes, implique d'avoir identifié un donneur compatible. Qu'il soit ou non apparenté, celui-ci doit posséder la même carte d'identité immunologique que le receveur (soit une chance sur 18 millions). On prélève des cellules souches dans la moelle ou le sang du donneur, et on prépare ce greffon avant de le transfuser chez le receveur qui a, au préalable, reçu un traitement immunosuppresseur pouvant être associé à une chimio-radiothérapie. Trois à quatre semaines seront nécessaires pour laisser le temps aux nouvelles cellules de se développer. En dehors du rejet, la maladie du greffon contre l'hôte, ou GVH, est la principale complication. Beaucoup plus rare que pour les malades greffés pour une leucémie, elle peut être cutanée – c'est l'effet coup de soleil -, digestive ou hépatique. Ceci explique que le patient reste généralement de 6 à 8 semaines à l'hôpital, et fait l'objet d'une surveillance étroite pendant 6 mois. Des recherches sont actuellement menées au niveau national pour tenter de comprendre les causes de cette maladie du rejet, en s'appuyant sur le réseau CryoStem qui regroupe 2000 patients.

La greffe, traitement de référence de l'aplasie médullaire, doit être pratiquée le plus rapidement possible (100 jours), en particulier chez les patients de moins de 40 ans qui souffrent de formes sévères. Elle offre d'excellents résultats à court, moyen et long terme. S'il n'y a pas de donneur familial ou si le patient a plus de 40 ans, on réalise un traitement immunosuppresseur par SAL. Les résultats, un peu moins bons, restent très satisfaisants (87% de réponses positives). La greffe par donneur non apparenté compatible recruté sur un fichier international constitue une alternative, avec un taux de survie quasi similaire. On observe toutefois un tiers de GVH en plus par rapport à une greffe avec donneur apparenté. L'allogreffe à partir d'un donneur non apparenté incompatible est, en

revanche, une greffe difficile. Plusieurs pistes sont explorées (haploidentique/cordons/mismatch). Ce type de greffe doit impérativement se pratiquer dans un centre expérimenté, et est réservé aux sujets jeunes souffrant de formes très sévères d'aplasies médullaires.

III - HPN – aplasie médullaire et grossesse

Régis PEFFAULT DELATOUR, Centre de référence maladie rare aplasie/HPN .

Université Paris VII, AP-HP Hôpital st-Louis Paris

- **Avant la mise sur le marché de l'Eculizumab (Soliris®)**, HPN et grossesse faisaient mauvais ménage. Deux études portant respectivement sur 43 et 22 femmes rapportent 11,6% et 8% de thromboses chez la mère, 7,2 et 4% de complications graves chez le fœtus, lors de grossesses suivies entre 1965 et 2005 d'une part, entre 1978 et 2008 d'autre part.

L'expérience française qui porte sur 22 grossesses montre que des complications mineures surviennent dans 95 % des cas. Il s'agit de pan-cytopénies, essentiellement une baisse du taux de plaquettes et de globules rouges dans le sang. Dans 8% cas, on assiste à des complications majeures sous forme d'aplasie médullaire sévère. Aucun cas de thrombose n'a, en revanche, été observé au cours de la grossesse. Deux retards de croissance in utero sont à signaler. L'accouchement fut prématuré dans 29% des cas. Des complications survinrent dans 12% des cas. A la naissance 53% des enfants avaient un poids inférieur à 3 kg. 4 évènements thrombotiques graves se produisirent dans les mois qui suivirent l'accouchement, deux cas plus tardifs survenant 7 et 9 mois plus tard, soit 6 cas graves sur 22 grossesses. En résumé, on observe chez les patientes HPN suivies pour une grossesse une aggravation de l'HPN, une mortalité materno-fœtale, des risques de thromboses en pré et post-partum, les anticoagulants (HBPM) s'avérant insuffisants pour prévenir le risque de thromboses.

- Depuis la prescription d'Eculizumab (Soliris®)

L'Eculizumab est une grosse molécule, elle ne franchit pas le cordon ombilical et ne pénètre donc pas dans le sang du fœtus.

Selon l'expérience anglaise qui porte sur un petit nombre de grossesses de patientes HPN, ce traitement donne d'excellents résultats. Ce qui amène les spécialistes européens de cette maladie à préconiser l'usage du Soliris® si la grossesse est ardemment souhaitée, pour réduire les risques d'hémolyse et de thromboses.

En France, entre 2010 et 2013, 7 cas de grossesse sous Soliris® ont été suivis, avec 5 accouchements à terme, 2 naissances prématurées, pas de thromboses. Toutes les femmes ont été transfusées, car le risque d'aggravation de l'aplasie médullaire demeure, même sous Soliris®: la

pan-cytopénie étant inévitable. Il s'agit donc d'une situation à risque nécessitant une discussion approfondie avec le couple, et pour laquelle il est recommandé d'inciter les patientes HPN déjà traitées à poursuivre le Soliris®.

Pour les patientes HPN non traitées, quel est l'effet du Soliris® sur le risque de thromboses ? Faut-il arrêter le traitement après la grossesse ?

Difficile de répondre à ces questions, faute de données suffisantes.

Mais sur les 5 patientes qui ont arrêté le Soliris® après l'accouchement, deux ont fait une thrombose. Des anticoagulants doivent de toute façon être administrés de façon concomitante dès le 2^e trimestre.

Perspectives : une étude franco-britannique portant sur 50 patientes ayant accouché sous Soliris® est en cours. Même si les résultats définitifs ne seront connus qu'en décembre 2014, on peut d'ores et déjà affirmer qu'ils sont encourageants. Cette étude a été rendue possible par l'établissement d'un registre international, **PNH Registry**, qui rassemble de manière anonyme les données concernant 2000 patients issues de 65 pays.

IV - Thrombose et HPN, comprendre la prise en charge.

**Pr Gérard SOCIE, chef du pôle Hématologie-Immunologie-Oncologie
Centre de référence Maladie Rare Aplasie/HPN, Université Paris VII
AP-HP Hôpital St-Louis, Inserm U1160, Paris**

- La survenue de thromboses chez les malades atteints d'HPN est un problème majeur. L'éculizumab (**Soliris®**), traitement de référence pour l'HPN, en réduit-il le risque ? Ce traitement a été, pour la première fois, administré à un patient HPN il y a 10 ans, au Royaume-Uni. Grâce aux données acquises depuis cette date, ainsi qu'aux études de la société française d'hématologie qui portent sur la plus longue série de patients (sur 20-25 années), on a une idée précise des bénéfices apportés par le traitement de l'HPN.

- **Avant le Soliris®**

Le risque de faire une thrombose est de 50% sur 20 ans. En cas d'aplasie médullaire-HPN, il dépasse 30%. Ces thromboses touchent de préférence le foie à 43%, le système nerveux central (31%), les poumons (27%). Dans le premier cas, le plus fréquent, elles surviennent dans les veines sus-hépatiques (maladie de Budd-Chiari). Le second met en jeu des thromboses veineuses cérébrales. Toutes deux sont difficiles à diagnostiquer en raison de leurs symptômes non spécifiques (maux de ventre, de tête) mais peuvent être gravissimes. Sur 363 cas de thromboses recensés entre 1953 et 2006, un quart des patients est décédé.

Il y a plusieurs causes possibles à la survenue d'une thrombose :

- une dégradation de l'endothélium (le tissu cellulaire qui protège la paroi interne des vaisseaux sanguins) indirectement liée à la présence d'hémoglobine libre .
- une atteinte des fibres musculaires lisses.

- une activation de la coagulation qui conduit à la formation d'un caillot, l'agrégation des plaquettes étant liée à l'absence de CD55 et CD59, deux protéines régulatrices du complément situées sur leur surface .
- un déficit de la fibrinolyse, un mécanisme qui s'attaque, en temps normal, aux caillots.

Si l'on connaît bien les facteurs impliqués dans la formation des caillots dans l'HPN, on ne sait pas expliquer pourquoi, en revanche, ils se forment de préférence dans le foie et la tête.

- **Avec le Soliris®**

Ce traitement réduit le risque de thrombose de 92%. Il intervient de façon préventive en empêchant la formation des caillots. Comment? En normalisant l'activation de la coagulation et en agissant sur les facteurs entraînant la dégradation de l'endothélium. Par conséquent, le risque de thrombose est une des indications majeures du Soliris®, même si le patient ne souffre pas d'anémie. Et si une thrombose survient chez un patient sous Soliris®, il faut suspecter une infection (qui expliquerait que le complément soit insuffisamment bloqué par le médicament) et la traiter. Sauf dans certains cas très particuliers, la greffe n'est pas indiquée, même s'il existe un donneur compatible dans la famille.

Quant aux anti-vitamines K, ou anticoagulants, outre le fait que leur régulation soit délicate, ils ne protègent pas les patients HPN des thromboses.

V - HPN/Eculizumab, résultats d'une étude portant sur ce traitement.

Michaël LOSCHI, interne Rouen/Paris

L'HPN est une maladie rare qui touche de 8 à 10000 patients en Europe et en Amérique du Nord. L'âge médian au diagnostic est entre 30 et 40 ans (la moitié des patients nouvellement diagnostiqués se situant en de ça, l'autre moitié au-delà de cette fourchette).

En 2008, au moment de la mise sur le marché de l'Eculizumab (sous le nom de **Soliris®**) la publication de l'évolution de 460 patients français montrait une survie médiane de 22 ans et des complications de type douleurs abdominales, thromboses, infections.

L'évaluation de l'allogreffe chez 211 patients transplantés pour une HPN montre un taux de survie global de 68% 5 ans après la greffe, une valeur qui tombe à 54% chez les patients greffés spécifiquement pour thromboses. La prise de **Soliris®** a pour effet l'effondrement des transfusions, une baisse du taux LDH (taux de lactate déshydrogénase corrélé au risque de thrombose).

Selon une étude **Soliris®** la moyenne de vie est la même que celle de la population générale.

Tous les patients HPN, qu'ils soient ou non sous **Soliris®**, peuvent s'inscrire sur le registre HPN. Il s'agit d'une base de données internationale qui recense toutes les caractéristiques de la maladie au diagnostic, ainsi que les complications potentielles et l'évolution des patients au cours du suivi.

L'inscription de tout patient atteint d'HPN sur ce registre permettrait un

suivi généralisé, une estimation de l'efficacité des traitements sur les différentes complications de l'HPN, sur leur tolérance et sur la survie des patients, une évaluation de la qualité de vie de ces derniers. Le registre HPN facilite et affine l'élaboration de programmes thérapeutiques.

L'étude nationale actuellement menée porte sur 204 patients sous Soliris® ou l'ayant été : 38 d'entre eux sont suivis par l'hôpital St-Louis, 55% sont des femmes. L'âge médian est de 43 ans, celui au moment du diagnostic étant de 33 ans.

- 37,5% avaient un antécédent d'aplasie médullaire traitée,
- 17,6% avaient souffert de thromboses,
- 34,6% présentaient des douleurs abdominales,
- 10,3% des infections répétées,
- 14% une insuffisance rénale (causée par l'hémolyse).
- Le nombre moyen de transfusions sanguines effectuées durant l'année précédant la prise de Soliris® dépassait 8.

Les paramètres biologiques de ces patients au moment du diagnostic étaient connus, notamment le taux d'hémoglobine qui atteignait, en moyenne, 8,9 g/dl.

Quelques mois après le début du traitement par Soliris®, 45% des patients présentaient une réponse complète (taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 11g/dl) pour 39% on obtenait une bonne réponse partielle (Hmg inférieure à 11g/dl mais absence de transfusion), 7% une mauvaise réponse partielle (deux fois moins de transfusions), absence de réponse pour les 9% restant (rythme transfusionnel inchangé). Au terme d'un suivi médian sur 6 ans après diagnostic (inférieur à 6 ans pour la moitié des patients de l'étude, supérieur pour l'autre moitié), le taux de survie est de 99,2%. Le pourcentage de patients ayant souffert de thromboses est passé à 4,5% (17,6% avant le début du traitement par Soliris®), celui de ceux ressentant des douleurs abdominales à 8,2% (34,6% avant le Soliris®). Le nombre moyen de transfusions dans l'année suivant la première injection de Soliris® est de 3,5 (8,2 précédemment).

- Cette étude confirme donc les résultats des études antérieures britanniques :
Une amélioration s'observe sur tous les paramètres cliniques et biologiques.
On observe une diminution du risque de thromboses et une baisse des transfusions.

Perspectives futures: comprendre pourquoi

l'effet obtenu est insuffisant chez certains patients, rechercher comment adapter les doses injectées en fonction des patients.