Livret d'information patient

FOIRE AUX QUESTIONS

PRISE EN CHARGE D'UNE HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE

Publication du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles
Juin 2020

APLASIE MEDULLAIRE centre de référence

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne HPN FRANCE Aplasie Médullaire

centre de référence maladies rares

MaRIH Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Avant-propos

Un diagnostic d'HPN (Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne) a été posé chez vous, chez votre enfant ou l'un des membres de votre famille : c'est une pathologie rare et donc généralement inconnue du grand public.

Ce document, élaboré par le Centre de Référence des Aplasies Médullaires est destiné à répondre à vos questions sur cette maladie et sa prise en charge.

Nous vous conseillons de lire attentivement ce livret et de ne pas hésiter à poser toutes vos questions à votre hématologue référent.

L'équipe du Centre de Référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

Pr Régis Peffault de Latour, Hôpital Saint-Louis, Paris
Dr Flore Sicre de Fontbrune, Hôpital Saint-Louis, Paris
Dr Thierry Leblanc, Hôpital Robert-Debré, Paris
Isabelle Brindel, Hôpital Saint-Louis, Paris

Sommaire

Qu'est-ce que la moelle osseuse ? 6

Qu'est-ce que l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne ou HPN ? 7

Définition 7

Lien entre HPN et aplasie médullaire 8

Les symptômes de l'HPN 8

Le diagnostic de l'HPN 9

Les traitements de l'HPN 9

Le suivi d'un patient atteint d'HPN 11

Description des actes nécessaires au cours de la prise en charge de l'HPN 11

Myélogramme 11

Biopsie de moelle 12

La pose d'un cathéter central 12

Les autres traitements prescrits 13

Les traitements à éviter 14

La prise en charge psychologique et sociale 15

Les essais cliniques 16

Glossaire 17

Foire aux Questions 21

Coordonnées du centre de référence 26

L'HPN est une pathologie des cellules du sang qui associe une anémie par destruction des globules rouges (anémie dite hémolytique) et un risque de formation inappropriée de caillots sanguins dans les vaisseaux (thrombose). Ces deux symptômes sont la conséquence de la perte d'expression par les cellules du sang (globules rouges, globules blanc et plaquettes) d'un certain nombre de protéines normalement présentes à leur surface.

C'est une pathologie acquise (elle apparait au cours de la vie et n'est pas transmissible à la descendance) et non cancéreuse.

Elle s'associe le plus souvent à une aplasie médullaire immunologique qui peut être symptomatique ou non. L'aplasie médullaire est caractérisée par le fait que l'organisme fabrique trop peu de cellules sanguines à cause d'une défaillance de la moelle osseuse. Elle peut se déclarer avant, en même temps ou après l'HPN.

Dans de très rares cas, elle peut s'associer à un autre type de maladie de la moelle osseuse.

Qu'est-ce que la moelle osseuse ?

La moelle osseuse est contenue à l'intérieur de tous les os. C'est une "usine" qui fabrique toutes les « cellules » du sang à partir des « cellules souches hématopoïétiques» (CSH). C'est dans la moelle osseuse que les CSH résident, se multiplient et se différencient (maturation) en cellules du sang. Le terme « médullaire » ici se rapporte à la moelle osseuse (et non à la moelle épinière).

Les éléments du sang produits par la moelle osseuse sont :

- **Les globules rouges** qui sont chargés du transport de l'oxygène, grâce à l'hémoglobine qu'ils contiennent, et à sa distribution dans les tissus de l'organisme. Le taux d'hémoglobine est le meilleur reflet de la quantité de globules rouges dans le sang. L'Hémoglobine ne doit pas être libre dans le sang et pour cette raison elle est contenue dans les globules rouges.

- **Les globules blancs ou leucocytes** qui permettent à l'organisme de se défendre contre les infections. Il y a différentes types de globules blancs, comme les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les lymphocytes. Les PNN sont particulièrement importants pour la défense contre les infections bactériennes et mycotiques (dues à un champignon) et les lymphocytes combattent plutôt les infections virales.

- **Les plaquettes,** qui préviennent les saignements en participant à la formation du caillot (coagulation du sang).

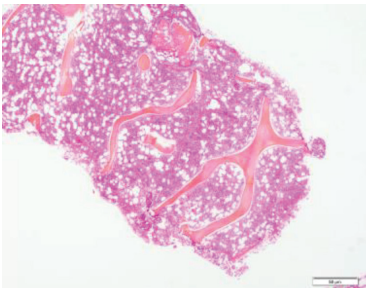
La moelle fabrique ces différentes cellules grâce à des cellules "spécialisées", les CSH, capables de se multiplier, de s'auto-renouveler et de se différencier en globules rouges, globules blancs et plaquettes. Les CSH s'auto-renouvellent dans la moelle osseuse permettant d'assurer l'hématopoïèse (production des cellules du sang) pendant toute la vie.

Valeurs normales Hommes ou Femmes adultes	
Hémoglobine :	12 à 16 g/dl (plus élevée chez l'homme que chez la femme et l'enfant)
Globules Blancs :	4 à 10 G/L
Polynucléaires Neutrophiles :	1,5 à 7 G/ L
Plaquettes :	150 à 400 G/L

Dans le cas de l'HPN, la destruction des globules rouges a lieu dans le sang périphérique et la moelle osseuse essaie de compenser l'anémie résultante en produisant plus de globules rouges. Cela se traduit par une augmentation des réticulocytes, qui sont les globules rouges qui viennent de sortir de la moelle : on parle alors d'anémie régénérative.
La destruction des globules rouges se traduit sur les analyses de sang par une augmentation de la bilirubine libre (ou non conjuguée) et des LDH, et par une diminution de l'haptoglobine.

En cas d'aplasie médullaire, la population des cellules souches hématopoïétiques présente dans la moelle est réduite. De ce fait, la production de cellules sanguines est diminuée, dans des proportions variables en fonction de la sévérité de l'aplasie. Quand une aplasie s'associe à l'HPN, la moelle osseuse produit moins de globules rouges pour compenser la destruction ce qui a tendance à aggraver l'anémie.

Exemples de résultats de la biopsie ostéo-médullaire de patients ayant une HPN hémolytique « pure » (à gauche) ou une HPN associée à une aplasie (à droite) :

Moelle normale	Moelle désertique dans le cas d'une aplasie médullaire : le tissu hématopoïétique normal est remplacé par de la graisse
	

Qu'est-ce que l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne ou HPN ?

Définition

L'HPN est caractérisée par l'apparition dans le sang de cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes) ayant perdu l'expression à leur surface d'un certain nombre de protéines. Ces cellules dérivent toutes d'une ou de plusieurs cellules souches de la moelle raison pour laquelle on parle d'un « clone » HPN. La perte de ces protéines est due à une mutation acquise d'un gène qui supprime la synthèse d'une molécule (dite GPI) permettant l'ancrage de certaines protéines à la membrane des cellules. Quand cette mutation survient dans une CSH, il va se produire une multiplication de ces cellules (formation d'un clone) qui va être responsable de l'HPN. Il s'agit d'une mutation acquise : l'HPN n'est pas une maladie génétique (pas de transmission à la descendance). Ces cellules ne sont pas cancéreuses.
La perte de ces protéines de surface rend les cellules HPN et en particulier les globules rouges hypersensibles à des protéines du sang appelées protéines du complément.

Le système du complément fait partie du système immunitaire. Il a en particulier la capacité de détruire les bactéries ou des cellules ciblées en créant des trous dans leur membrane. La première étape de la formation du complexe d'attaque membranaire qui va créer ces trous dans la membrane est l'activation de la protéine C5. Les globules rouges hypersensibles vont ainsi être détruits par le complément dans les vaisseaux sanguins : on parle d'hémolyse (« hémo » le sang et « lyse » destruction) intravasculaire. L'hémolyse est responsable d'une anémie régénérative (la moelle fonctionne donc les réticulocytes sont élevés). La destruction des globules rouges libère dans le sang de l'hémoglobine libre qui perturbe le fonctionnement normal de l'organisme et qui passe dans les urines (hémoglobinurie) en leur donnant parfois une couleur rouge porto. Si cette hémolyse est très importante elle peut entrainer un dysfonctionnement des reins du fait de l'accumulation d'hémoglobine dans ces derniers.
La libération d'hémoglobine libre dans le sang est à l'origine de troubles du tonus de certaines cellules musculaires (spasmes œsophagiens, douleurs abdominales, trouble de l'érection par exemple) du fait d'interférence avec certaines molécules comme le monoxyde d'azote (NO).

Il s'associe enfin à l'hémolyse une augmentation importante du risque de formation de caillots dans les vaisseaux : on parle de risque de thrombose (un thrombus est un caillot).

L'HPN est très rare chez l'enfant (moins de 5% des cas d'HPN surviennent à l'âge pédiatrique).

Lien entre HPN et Aplasie Médullaire

L'HPN survient presque toujours dans un contexte d'aplasie médullaire que l'aplasie soit au premier plan ou non. Dans environ 20 à 30% des cas l'aplasie ne nécessitera jamais de traitement mais si on observe une baisse discrète du chiffre de polynucléaires ou de plaquettes. Environ 30% des patients chez qui le diagnostic d'HPN est porté développeront une aplasie médullaire qui nécessitera un traitement au cours de leur suivi.
A l'inverse, un clone HPN asymptomatique est présent chez 20% des patients au diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique. Le plus souvent, il s'agit d'un clone très minoritaire qui n'est pas associé à des symptômes spécifiques. Ce clone doit être suivi régulièrement : au cours de l'évolution d'une aplasie médullaire idiopathique (traitée ou non), 25 à 30% des patients développeront une HPN hémolytique.
Ces deux pathologies sont ainsi intimement liées.
Beaucoup plus rarement, elle est associée à des maladies malignes de la moelle : syndrome myélodysplasique ou syndrome myéloprolifératif.

Les symptômes de l'HPN

Les symptômes de l'HPN sont variés et peu spécifiques ce qui explique le délai souvent important entre le début des symptômes et le diagnostic de cette maladie rare (600 cas en France environ).

Les symptômes de l'HPN surviennent chez les patients qui ont un clone de taille importante (> 30% et le plus souvent > 50%) responsable d'une hémolyse active.

L'anémie (baisse du taux d'hémoglobine) provoque une fatigabilité, un essoufflement à l'effort voire au repos lorsqu'elle est très prononcée, une accélération des battements du coeur, une pâleur, des malaises et parfois des maux de tête. Les symptômes sont plus prononcés chez les personnes âgées, fragiles ou ayant d'autres pathologies. Elle peut survenir brutalement en particulier en cas d'infection concomitante, elle peut être mal tolérée et justifier une transfusion rapidement.

L'**hémoglobinurie** se traduit par une coloration rouge porto des urines qui est plus marquée le matin ; elle peut être absente ou intermittente.

L'**ictère** (coloration jaune des conjonctives et de la peau) peut être dû soit à une hémolyse importante, soit à une atteinte hépatique (thrombose de veines hépatiques en particulier).

Les **douleurs abdominales** peuvent être liées à des thromboses ou à une « dystonie » liée à l'excès d'hémoglobine libre. Les autres signes de dystonie sont les troubles de la déglutition lors des repas (douleurs oesophagiennes), les troubles de l'érection.

Une **gêne respiratoire** est possible, souvent d'origine multifactorielle (anémie notamment).

La **fatigue** est souvent au premier plan, elle aussi multifactorielle.

Les **maux de tête** peuvent être dus à l'anémie mais doivent faire rechercher des thromboses quand ils sont persistants ou très intenses.

Les **thromboses** peuvent toucher des artères et des veines de tous les organes mais plus particulièrement les vaisseaux digestifs et cérébraux. Les symptômes cliniques en rapport avec les thromboses sont, en fonction de l'organe concerné: un oedème douloureux (gonflement) d'un membre, des maux de tête, une gêne respiratoire brutale, des douleurs abdominales, des diarrhées, des saignements digestifs, etc… Certaines thromboses rares dans la population générale sont inhabituellement fréquentes dans l'HPN : notamment les thromboses des veines sus-hépatiques (appelées syndrome de Budd Chiari), les thromboses des veines cérébrales (thrombophlébites cérébrales), les thromboses des vaisseaux digestifs (thromboses mésentériques) et les thromboses des veines du derme (au niveau de la peau). Ces thromboses sont parfois difficiles à diagnostiquer justifiant une prise en charge dans des services spécialisés.
Le risque de thrombose dépend de la taille du clone : il est très faible en dessous de 10%, faible en dessous de 30%, modéré entre 30 et 50 % , significativement plus important au-dessus de 50%.

Le diagnostic de l'HPN

Le diagnostic de l'HPN peut être fait soit au cours du suivi systématique d'une aplasie médullaire soit devant des signes spécifiques.

La numération retrouve :

- Une anémie régénérative (réticulocytes élevés) sauf si une aplasie s'y associe empêchant la moelle de se régénérer.
- Des globules blancs et des plaquettes normaux ou abaissés.

Le reste du bilan retrouve des signes d'hémolyse (LDH élevées, bilirubine libre élevée).

Le diagnostic est fait sur une prise de sang simple et repose sur la mise en évidence par une technique de cytométrie de flux des cellules ayant perdu l'expression de certaines protéines à leur surface. La proportion de cellules déficientes est calculée sur deux types de globules blancs (PNN et monocytes) et permet de déterminer la taille du clone (exprimée en %). En fonction de la technique utilisée, on considère que le résultat est positif s'il est supérieur à 1 ou 5%.

Au diagnostic d'HPN, une évaluation de la moelle est réalisée pour rechercher une aplasie sous-jacente par un myélogramme couplé à un caryotype. Une biopsie de moelle peut être nécessaire si on observe une baisse importante des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles ou des réticulocytes.

Les traitements de l'HPN

Le traitement spécifique de l'HPN repose sur le blocage de la voie du complément qui permet d'empêcher la destruction des globules rouges. Ce traitement permet de réduire l'hémolyse et le risque de thrombose. La réduction des besoins en transfusions, de la fatigue et des complications sévères améliore la qualité de vie des patients. Ce traitement a permis d'améliorer nettement l'espérance de vie des patients qui est désormais

proche de celle des individus de même âge et sexe. Il n'a pas d'effet sur l'aplasie médullaire elle-même.

La prise en charge de l'HPN de l'enfant est calquée sur celle de l'adulte ; seules les indications de greffe peuvent être différentes.

Un traitement est nécessaire si :

- l'hémolyse nécessite des transfusions en culots globulaires,
- une thrombose survient,
- le clone est de taille importante et associé à des signes d'hémolyse afin de prévenir la survenue d'une thrombose.

Ce traitement, l'Eculizumab, est administré par perfusions intraveineuses hebdomadaires pendant 5 semaines puis tous les 15 jours ; il doit être poursuivi toute la vie.

De nouveaux traitements spécifiques de l'HPN sont en cours d'évaluation qui diffèrent de l'Eculizumab soit par leurs durées d'action, soit par leurs mécanismes d'action, soit par leurs voies d'administration.

Le risque d'**infection à méningocoques** est augmenté avec ce type de traitement. Ces infections étant potentiellement mortelles ou responsables de complications graves, la vaccination contre les 5 types les plus fréquents de méningocoques (A, C, Y, W135 et B) est nécessaire, avant de débuter le traitement, puis tous les 3 ans. Une antibiothérapie par pénicilline à faible dose quotidienne visant à prévenir ces infections (prophylaxie) est nécessaire tout le temps du traitement car un risque persiste malgré la vaccination. En cas de fièvre, associée à des céphalées, des frissons ou des malaises une consultation médicale en urgence est impérative. Une carte d'urgence destinée aux patients traités est remise au début du traitement afin que cette information soit disponible pour le service d'urgence ou le médecin consulté.

L'hémolyse et les thromboses dans l'HPN sont favorisées par certaines situations inflammatoires qui augmentent la synthèse des protéines du complément comme : les infections ou les interventions chirurgicales profondes. Ces situations ne doivent donc pas faire retarder le traitement et peuvent parfois nécessiter d'avancer la date de la perfusion ou de réaliser une perfusion supplémentaire.

Les **autres traitements** pouvant être nécessaire en cas d'HPN sont :

- Les transfusions de culots globulaires en cas d'anémie symptomatique,
- Un traitement chélateur (capteur) du fer en cas de surcharge liée aux transfusions (hémochromatose) afin d'éliminer le fer en excès,
- Les anticoagulants si une thrombose est survenue : ceux-ci sont poursuivis à vie pour les thromboses profondes,
- L'acide folique qui est nécessaire à la production des globules rouges : une carence survient fréquemment dans les anémies hémolytiques chroniques.

Si une aplasie médullaire sévère survient le traitement est similaire à celui d'une aplasie médullaire idiopathique sans HPN associé. En fonction de l'âge du patient, de la sévérité de l'aplasie et de l'existence d'un donneur compatible, seront proposés soit une allogreffe de moelle osseuse, soit un traitement immunosuppresseur (sérum anti lymphocytaire et/ou ciclosporine), soit des traitements stimulant l'hématopoïèse (androgènes ou agonistes du récepteur à la thrombopoïétine). Le choix du traitement dépend de la balance entre son efficacité et le risque de complications sévères potentielles à court, moyen et long terme.

Le suivi d'un patient atteint d'HPN

Le suivi est similaire à celui d'un patient atteint d'aplasie médullaire y compris le suivi médullaire régulier. La réalisation d'un myélogramme avec un caryotype tous les 12 à 18 mois est nécessaire pour rechercher l'apparition de signes de dysplasie et/ ou d'anomalies cytogénétiques qui peuvent précéder l'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie. La survenue d'un syndrome myélodysplasique peut justifier une allogreffe de moelle osseuse.

Certaines complications seront plus fréquemment recherchées du fait du risque de thrombose associé à l'HPN.

Certaines situations sont plus à risque de complications :

- Les infections qui sont associées à un risque d'hémolyse aigüe et donc de thromboses,
- Les interventions chirurgicales qui exposent elles aussi à un risque de thrombose accrue,
- La grossesse qui est une période à très haut risque pour la mère et l'enfant et qui nécessite une prise en charge en maternité de niveau 3 et une adaptation des traitements. Une aggravation de l'aplasie est fréquente au cours des grossesses, qui peut s'améliorer spontanément à l'issue de la grossesse ou nécessiter un traitement spécifique.

Certaines situations de la vie courante doivent être mentionnées :

- Les voyages en avion prolongés (> 2-3h) nécessitent une prophylaxie des thromboses par héparine de bas poids moléculaire (injection sous cutanée) en plus des chaussettes de contention,
- La contraception doit être adaptée au risque élevé de thrombose (les oestrogènes sont contre-indiqués),
- Les interventions chirurgicales peuvent selon leur nature favoriser les thromboses et donc nécessiter de réaliser l'intervention après une injection d'Eculizumab et/ou sous couvert d'une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire.

Aucun vaccin n'est contrindiqué par l'HPN mais certains traitements de l'aplasie médullaire (sérum anti lymphocytaire, ciclosporine, autres immunosuppresseurs et l'allogreffe de moelle osseuse) peuvent contre-indiquer les vaccins vivants atténués (ROR, fièvre jaune, BCG, ...).

Description des actes nécessaires au cours de la prise en charge de l'HPN

Myélogramme

Le myélogramme est réalisé par aspiration de la moelle osseuse (1 à 3 millilitres) au niveau du sternum (adulte) ou des crêtes iliaques postérieures ou antérieures (adulte et enfants) avec une aiguille appelée trocard.
Cet examen est réalisé rapidement sous anesthésie locale (à moins qu'une autre intervention ne nécessite une anesthésie générale chez l'enfant) associée à un morphinique per os. Le gaz Meopa (protoxyde d'azote) peut être utilisé comme anesthésique adjuvant. Il est désagréable et impressionnant pour le patient mais dure moins d'une minute et cette sensation disparait presque immédiatement.
Il peut être réalisé au niveau du sternum (sauf chez l'enfant) ou des épines iliaques antérieures ou postérieures (bassin) même en cas de taux de plaquettes très bas, de prise d'aspirine ou d'anticoagulants.
Le prélèvement est étalé sur une lame pour analyse cytologique (c'est le frottis de moelle, qui permet

d'analyser la répartition et l'aspect des cellules). Un examen cytogénétique (étude des chromosomes) est réalisé par ailleurs. Lorsque l'aspiration est pauvre (fréquemment dans l'aplasie médullaire), on ne peut conclure définitivement car on ne voit que ce que l'on a aspiré : c'est pourquoi il faut toujours compléter le bilan par une biopsie ostéo-médullaire pour affirmer le diagnostic d'aplasie médullaire.

Biopsie de moelle

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est nécessaire lorsque l'on suspecte une aplasie médullaire associée à l'HPN afin de débuter un traitement spécifique.
C'est le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic d'aplasie médullaire car il permet d'évaluer la richesse réelle de la moelle osseuse et d'éliminer d'autres pathologies que le myélogramme seul ne peut exclure.
Il s'agit d'un examen anatomopathologique : la biopsie doit être fixée dans un bloc de paraffine, l'os doit être décalcifié puis des lames doivent être préparées et colorées pour l'analyse au microscope. Ces différentes étapes demandent du temps et le résultat n'est connu qu'après une semaine en général.

A l'exception de situations diagnostiques difficiles, il n'est pas nécessaire de répéter cet examen lors du suivi.

La biopsie de moelle osseuse est réalisée sous anesthésie locale (injection cutanée, sous cutanée, intramusculaire) au niveau des crêtes iliaques postérieures ou antérieures chez l'adulte et sous anesthésie générale chez l'enfant. Le gaz Meopa peut être utilisé comme anesthésique adjuvant. Ce geste est le plus souvent réalisé au lit en hôpital de jour ou au cours d'une hospitalisation mais doit être réalisé dans des conditions d'asepsie stricte. Il dure une quinzaine de minute en général. Si cela vous angoisse, n'hésitez pas à demander des explications et éventuellement un traitement pour vous détendre. Dans certains services, des psychologues pratiquent l'hypnose pour encadrer ce type d'examen.

Cet examen nécessite un compte de plaquettes > 50 G/L (ce qui peut nécessiter une transfusion) et ne peut être réalisé sous anticoagulants ou antiagrégants.

La pose d'un cathéter central

En cas d'aplasie médullaire nécessitant un traitement par sérum anti-lymphocytaire (SAL), ou une allogreffe, un cathéter veineux central sera nécessaire pour le bon déroulement du traitement. Chez l'enfant la pose d'un cathéter central est le plus souvent systématique en début de prise en charge afin de limiter la douleur liée aux ponctions veineuses répétées.
Un cathéter veineux central est un tube fin flexible, biocompatible qui est placé dans une veine profonde de l'organisme : typiquement il s'agit d'une veine jugulaire (du cou) avec ensuite un cathéter qui est poussé dans la veine cave supérieure jusqu'à l'entrée du coeur (oreillette droite). Il est posé en fonction des services soit au lit du patient après installation d'un champ stérile soit au bloc opératoire par un anesthésiste (choix systématique chez l'enfant).
Ce dispositif peut rester en place plusieurs mois. Il permet, en plus de l'administration de médicaments, d'effectuer des prises de sang sans piqure. Le cathéter est protégé par un pansement, que votre infirmièr(e) (IDE) refera selon le protocole de l'hôpital. Au domicile, un(e) IDE formé(e) pour ce geste pourra venir effectuer ce soin une fois par semaine. Le cathéter ne doit pas être mouillé ou manipulé par un non professionnel du fait de risque d'infections entre autre.

En dehors de la phase aigüe, chez de rares patients qui gardent des besoins transfusionnels ou des traitements intraveineux une chambre implantable

(boitier sous la peau) peut être mise en place. A la différence du cathéter, avec ce dispositif il est possible de prendre une douche normalement une fois la cicatrisation obtenue .Ce dernier peut être laissé en place plusieurs années.

Les autres traitements prescrits

Vous trouverez ci-dessous les indications, modalités de prise et les effets indésirables les plus fréquents des principaux médicaments utilisés dans l'aplasie médullaire.

Acide folique

L'acide folique (vitamine B9) est nécessaire à la production de cellules médullaires en grande quantité. Une carence en acide folique provoque une anémie ou une pancytopénie. En cas d'anémie hémolytique chronique (dans l'HPN), un traitement par acide folique est prescrit au long cours pour éviter une carence liée à l'augmentation des besoins. Ce médicament n'est en revanche pas indiqué dans les autres aplasies médullaires.

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

La thrombopoïétine est une hormone qui stimule la prolifération des cellules souches et la production de plaquettes. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont des petites molécules qui activent le récepteur de la thrombopoïétine. Elles sont utilisées en hématologie pour traiter les thrombopénies de cause immunologique et ont montré leur efficacité dans le traitement des aplasies médullaires acquises.

Androgènes

Les androgènes sont des traitements hormonaux qui sont utilisés pour le traitement des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Leur prise peut entraîner une virilisation avec des modifications de la voix (voix plus rauque), une hyperpilosité, et plus rarement des douleurs musculaires. Chez l'homme elle peut favoriser une hypertrophie de la prostate. Ce traitement nécessite de surveiller le bilan hépatique, le bilan lipidique et au long cours de faire des imageries (scanner ou IRM) régulières du foie.

Antibiotiques

Ces médicaments préviennent ou traitent les infections dues aux bactéries. La baisse des polynucléaires neutrophiles expose aux infections bactériennes : en cas de fièvre, une antibiothérapie est alors systématiquement nécessaire par voie intraveineuse ou orale en fonction de la sévérité et/ou du germe identifié.
La pénicilline est utilisée au long cours à faible dose pour prévenir certaines infections : cela ne vous rend pas résistant aux antibiotiques et plusieurs études ont montré l'absence d'effets secondaires notables.

Chélateurs du fer

Ce sont des médicaments qui permettent d'éliminer le fer en excès dans le corps quand des saignées ne sont pas possible (hémoglobine trop basse le plus souvent). Le corps humain n'est pas capable de se débarrasser du fer en excès. Trois molécules existent dont le mode d'administration (sous cutané ou oral) et les effets secondaires sont différents. Le choix sera individualisé à chaque patient.

Ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur qui bloque l'activation de certains lymphocytes. Elle permet donc de bloquer l'action des lymphocytes responsables de l'aplasie médullaire idiopathique. Son action est dépendante de la concentration sanguine : elle doit donc être prise régulièrement à heure fixe (2 prises par jour à 12h d'intervalle). Le dosage doit être fait juste avant la prise. Il ne faut pas diminuer ou arrêter brutalement la ciclosporine au risque d'observer une rechute de l'aplasie médullaire. En cas d'effets secondaires, il faut en parler avec votre hématologue.

Ses principaux effets secondaires sont :

- une toxicité rénale lorsque l'on est surdosé ou déshydraté : il faut donc bien s'hydrater surtout en période de forte chaleur et contacter votre médecin en cas de vomissements importants ou de diarrhée abondante. Si votre analyse de sang montre une élévation importante de la créatinine, il faut contacter votre médecin et ne pas prendre la prise suivante sans avis médical.
- une hypertension artérielle qui peut nécessiter un traitement spécifique.
- une hyperpilosité à forte dose qui s'atténue progressivement avec la diminution des doses au cours du traitement. Il faut pour les femmes en particulier éviter absolument le rasage et l'épilation par crème ou manuelle du fait d'une aggravation du phénomène à la repousse et d'un risque de complications hémorragiques et infectieuses. Si les plaquettes sont > 70 G/L et les PNN > 1 G/L, on peut proposer une épilation laser.
- Une hypertrophie gingivale. L'hygiène bucco-dentaire doit être rigoureuse. Rarement un traitement antibiotique est nécessaire. Cet effet secondaire s'atténue rapidement dès qu'on commence à baisser la ciclosporine.

Attention, il ne faut pas consommer de pamplemousse (frais ou en jus) au cours du traitement par la Ciclosporine. En effet, le pamplemousse en diminue l'efficacité.

Sérum anti lymphocytaire (SAL)

Le sérum anti lymphocytaire est constitué d'anticorps obtenus par injection de lymphocytes humains à un animal (cheval ou lapin). Les anticorps obtenus sont ainsi dirigés contre les lymphocytes T. Injecté chez le patient, le SAL induit donc une destruction des lymphocytes T. La perfusion se fait par voie intraveineuse très lente pour limiter les réactions (fièvre, frissons, éruption cutanée, gêne respiratoire, baisse ou augmentation de la tension artérielle). Des corticoïdes sont administrés aussi pour éviter les réactions. Tous ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. Ces anticorps peuvent provoquer plus tardivement (3 semaines en moyenne) une « maladie sérique » raison pour laquelle les corticoïdes sont poursuivis jusqu'à 4 semaines environ après la perfusion. Le SAL, qui détruit les « mauvais » lymphocytes (responsables de la destruction de la moelle) comme les bons est responsable d'une lymphopénie (diminution du nombre de lymphocytes dans le sang) qui augmente le risque d'infections rares et spécifiques dites opportunistes. Les autres cellules du sang (globules rouges, neutrophiles, plaquettes) ont souvent tendance à baisser aussi pendant les jours qui suivent la perfusion justifiant une hospitalisation de plusieurs semaines pour ce traitement.

Vaccins

Les vaccins sont utilisés pour induire la production d'anticorps et prévenir une infection. Les patients traités par inhibiteur du complément (Eculizumab) sont à haut risque d'infections à méningocoques : deux vaccins sont donc utilisés pour limiter le risque d'infection à ces germes. Les vaccins doivent être réalisés avant le début du traitement puis tous les 3 ans (§ traitement de l'HPN).

Les traitements à éviter

De façon générale, un avis de votre hématologue est préconisé avant la prise de nouveaux médicaments.

Certains médicaments sont contre-indiqués sauf avis hématologique contraire

- les anticoagulants si les plaquettes sont inférieures à 50 G/L,
- l'aspirine qui augmente le risque de saignement si les plaquettes sont < 30G/L,
- les anti-inflammatoires qui en plus d'augmenter le risque hémorragique sont toxiques pour le rein et diminuent l'immunité

Enfin toutes les préparations à base de plantes qui peuvent interagir avec vos traitements (risque de surdosage ou sous dosage) et peuvent être contaminées par des agents infectieux.

La prise en charge psychologique et sociale

L'HPN et l'aplasie médullaire sont des pathologies chroniques : quels que soient les manifestations et le traitement, elles nécessitent un suivi au long cours. Le diagnostic a donc toujours un retentissement important et difficile sur la vie des patients et leur entourage. Si une hospitalisation est nécessaire, la vie professionnelle ou scolaire du patient et de sa famille va s'en trouver bouleversée.

La prise des traitements, les examens complémentaires et le suivi en hôpital de jour (HDJ) peuvent eux aussi interférer avec la vie quotidienne et professionnelle.
Le traitement peut nécessiter des absences professionnelles itératives et justifier une adaptation des horaires professionnels.
Le traitement par Eculizumab peut être une contrainte et limite la durée des séjours à l'étranger du fait de son coût et des difficultés à obtenir ce traitement à l'étranger. Au sein de l'union européenne, il est possible dans certains pays de faire le traitement sur place si un séjour de longue durée est envisagé (mais doit être organisé très en amont du séjour ou du voyage).
L'arrivée de traitement à durée de vie plus longue ou s'administrant par voie sous-cutanée devrait permettre d'améliorer la qualité de vie et le déplacement des patients sur ces points.

Des psychologues sont à la disposition des patients et de leur famille au sein des services d'hématologie s'ils le souhaitent. Un suivi en ville par la suite peut aussi être proposé.

Les patients dont le traitement nécessite une hospitalisation prolongée et donc un arrêt de leur activité professionnelle peuvent bénéficier de diverses aides notamment si un complément d'indemnités est nécessaire ou pour faire face à leurs obligations familiales.

De même, les parents d'un enfant malade peuvent être aidés pour pouvoir l'accompagner au mieux. Cette aide peut prendre la forme d'un soutien financier quand un des parents s'arrête de travailler pour accompagner son enfant. Rencontrer précocement une assistante sociale vous aidera à faire le point sur votre situation et vos besoins.
Les patients nécessitant un traitement régulier en HDJ ou à domicile peuvent bénéficier d'un aménagement de leur temps de travail. Il en est de même pour les parents d'enfants justifiant ce type de suivi.
Les enfants peuvent bénéficier d'aide à leur scolarité (école à l'hôpital en cas d'hospitalisation prolongée, cours par correspondance à domicile si le retour à l'école n'est pas possible) ou d'aménagement des examens. N'hésitez pas à demander les coordonnées de la personne responsable dans le service qui vous prend en charge.
Un complément d'information détaillé est disponible sur le site Orphanet « Vivre avec une maladie rare » [(1)] relayé sur le site Aplasie Médullaire.
Prendre contact avec l'association de patients (HPN FRANCE) vous permettra d'échanger avec d'autres personnes atteintes de la même maladie que vous et qui font face aux mêmes difficultés que vous et pourront vous informer et vous accompagner. Vous retrouverez ses coordonnées en fin de livret.

(1) https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

Les essais cliniques

Il pourra vous être proposé de participer au cours de votre traitement ou de votre suivi à un protocole de recherche clinique appelé également essai clinique. Ces essais visent à améliorer la prise en charge des patients. Les essais thérapeutiques sont ceux qui font le plus peur aux patients qui ont parfois l'impression d'être pris pour des « cobayes ». Les essais cliniques sont très réglementés (loi française et directive européenne. Chaque essai clinique doit recevoir, avant de débuter, l'accord d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et pour les essais thérapeutiques, un suivi d'experts indépendants (ne participant pas à l'essai) est le plus souvent proposé ; le patient (ou les parents pour un enfant mineur) doit donner son accord écrit de participation appelé « consentement » après avoir obtenu toutes les informations nécessaires sous forme d'un document très détaillé (formulaire d'information) et d'informations orales délivrées par un médecin investigateur de la recherche. Le patient (ou les parents pour un enfant mineur), est libre d'accepter ou de refuser de participer à un protocole de recherche et en cas d'acceptation, il peut secondairement retirer son accord à tout moment sans que cela n'affecte la qualité de sa prise en charge.

En pratique, participer à un protocole thérapeutique permet :

- éventuellement de bénéficier de progrès thérapeutiques de façon précoce (avant leur commercialisation),
- d'avoir un suivi optimal puisque la surveillance clinique et biologique est le plus souvent renforcée par rapport aux standards de prise en charge,
- de vérifier l'efficacité réelle d'un traitement en s'affranchissant des biais d'évaluation liés au médecin et au patient,
- d'avoir la certitude que le nouveau traitement proposé présente toutes les garanties de sécurité nécessaires et qu'une surveillance de l'étude est réalisée (pour les essais thérapeutiques un comité indépendant s'assure régulièrement que des effets secondaires inattendus ne sont pas observés ou qu'il n'existe pas une différence d'efficacité inacceptable entre deux groupes de traitements par exemple).

Le développement de nouveaux traitements dans le cadre d'essais cliniques est donc en réalité une garantie de sécurité pour les patients. C'est aussi une nécessité pour améliorer la prise en charge des futurs patients, mais aussi de ceux qui ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles. Enfin c'est important pour la prise en charge optimale de tous : si vous bénéficiez des traitements considérés comme les plus efficaces actuellement, c'est grâce à des patients qui ont accepté d'entrer dans les essais qui ont permis de le démontrer. Vous pouvez ainsi à votre tour participer à la recherche médicale garante de la poursuite des progrès et la participation active des patients est tout particulièrement importante dans les maladies rares.

Dans cet objectif, le centre de référence a mis en place un observatoire national (RIME) afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des Aplasies Médullaires et l'HPN quelle que soit leur cause. Pour ce faire, une non opposition du patient est requise pour enregistrer les données clinico-biologiques et un consentement est demandé si des échantillons biologiques sont conservés pour la recherche. Vous trouverez toutes les informations sur le site internet www.aplasiemedullaire.com.

Glossaire

Anémie : c'est la diminution du taux d'hémoglobine en dessous du taux normal en fonction de l'âge et du sexe. Elle provoque une fatigabilité, un essoufflement à l'effort voir au repos lorsqu'elle est très prononcée, une accélération des battements du coeur, une pâleur, des malaises et parfois des maux de tête.

Auto-immunité : c'est le fait de développer une réponse immune contre des antigènes de son propre organisme. Normalement le système immunitaire est éduquer pour ne reconnaître que ce qui est étranger (le non soi) et tolérer le soi. Quand une maladie est liée à la survenue d'une réponse immune anormale contre le soi on parle de maladie auto-immune (exemple : certains diabètes, les hypo ou hyper-thyroïdies, le purpura thrombopénique immunologique, certaines anémies hémolytiques etc).

Allo-immunisation : c'est le fait de développer une réponse immunitaire (anticorps par exemple) contre des antigènes d'un autre individu (le non soi lié à la diversité génétique). Après des transfusions par exemple, des allo-anticorps peuvent apparaitre et être dirigés contre les globules rouges et les plaquettes. Ceux dirigés contre les globules rouges (RAI) sont recherchés systématiquement avant toute transfusion et le produit délivré sera adapté aux résultats. Ceux dirigés contre les plaquettes, plus rares, peuvent induire des réactions après transfusion et/ou une baisse des rendements transfusionnels et une enquête sera alors faite.
Certains anticorps peuvent être dirigés contre les antigènes HLA et être responsables d'une baisse des rendements transfusionnels après les transfusions de plaquettes ou poser des problèmes en cas de greffe de moelle. Ces anticorps peuvent apparaître après les grossesses chez les femmes puisque les enfants ne sont qu'à moitié compatibles avec leur mère.

Aplasie : développement insuffisant d'un organe. En hématologie, souvent utilisé comme forme abrégée d'aplasie médullaire mais aussi comme pour désigner la baisse des globules blancs qui fait suite à une chimiothérapie ce qui peut parfois prêter à confusion.

Cellules souches « hématopoïétiques » : ce sont les cellules qui assurent le renouvellement de la moelle osseuse et la production des cellules du sang tout au long de la vie. Elles sont localisées dans la moelle osseuse. Les CSH ont la capacité de renouveler la moelle osseuse lorsqu'on les transfère d'un individu à un autre permettant ainsi les greffes de moelle.

Cellules du sang : elles sont produites dans la moelle osseuse à partir des cellules souches qui ont la capacité de se diviser et de se renouveler. Après s'être divisées, certaines vont se différencier pour donner les différentes lignées du sang. On distingue les cellules lymphoïdes (lymphocytes) et les cellules myéloïdes (globules rouges, polynucléaires et macrophages, plaquettes) mais toutes sont originaires des mêmes cellules souches hématopoïétiques. Les polynucléaires, les macrophages et les lymphocytes forment le système immunitaire. Ils ont chacun un rôle différent mais coopèrent entre eux. Ils sont donc tous essentiels.

Clone : un clone est un ensemble de cellules dérivant de la même cellule. Lorsqu'une cellule acquiert une mutation, toutes les cellules qui en dérivent porteront cette mutation. Si une autre mutation apparaît dans l'une de ces cellules, celles qui en dériveront formeront un sous clone. Par définition les cellules tumorales sont clonales, mais tous les clones ne sont pas des tumeurs. C'est le cas des cellules de l'HPN qui sont clonales mais non tumorales.

Complément : le système du complément est un ensemble de protéines du sang ayant un rôle dans l'immunité. Certaines de ces protéines sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des agents infectieux, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter une réaction auto-immune (contre le soi). Les protéines C5 à C9 en s'assemblant forment le « complexe d'attaque membranaire » qui est capable de détruire certains agents infectieux en faisant un trou dans leur membrane. Ce sont des protéines dites de l'inflammation : en cas d'infection ou de syndrome inflammatoire, leur synthèse augmente.
Les protéines CD55 et CD49 à la surface des cellules du sang protègent ces dernières contre la destruction par le « complexe d'attaque membranaire ».

Géno-identique : c'est le fait d'être compatible avec son frère ou sa soeur en vue d'une greffe de moelle. Cela signifie qu'on partage les mêmes allèles pour le système HLA (gènes de compatibilité pour les greffes de moelle ou d'organe).

Génotype : il représente les informations données par toute ou partie de nos gènes.

Hémochromatose : c'est le fait d'avoir un excès de fer dans les tissus.

Hémogramme (ou NFS : numération formule sanguine) : c'est l'examen biologique qui permet d'analyser le nombre et les caractéristiques des cellules du sang.

Hémolyse : c'est la destruction des globules rouges (« hémo » sang et lyse « destruction »).

Hétérozygote : c'est le fait d'avoir deux copies différentes d'un même gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est dominante, la mutation n'est présente que sur un allèle.

HLA : ce sont l'ensemble des gènes de compatibilités d'organes. Chacun de nous a deux exemplaires des gènes du HLA : l'ensemble de ces gènes constitue un haplotype. Chacun hérite de 2 haplotypes : un provenant de la mère, un du père. Ils sont étudiés pour identifier un donneur compatible (intra-familial=géno-identique ou dans le fichier de donneurs volontaires = phéno-identique) ou à moitié compatible (haplo-identique). Cette analyse peut être réalisée à partir de la plupart des cellules de l'organisme mais est le plus souvent réalisée sur les lymphocytes du sang.

Homozygote : c'est le fait d'avoir deux copies identiques d'un gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est récessive, il faut que les deux allèles soient mutés pour être atteint. Ces deux allèles anormaux peuvent porter une mutation identique en cas de consanguinité.

Lymphopénie : baisse des lymphocytes sanguins (< 1,5 G/L). Les patients avec une lymphopénie profonde sont exposés à des infections dites opportunistes en particulier virales (zona, infection à cytomégalovirus) ou parasitaire (pneumocystose) que l'on ne développe pas lorsque le système immunitaire fonctionne normalement.
Le sérum anti-lymphocytaire est responsable d'une lymphopénie sévère mais transitoire.

Maladie auto-immune : le système immunitaire est normalement éduqué pour reconnaître ce qui est différent de nous (organisme étranger, cellule infectée par un virus ou cellule tumorale). Lorsque notre système immunitaire s'attaque à nos propres cellules, on parle de maladie auto-immune.

Moelle Epinière : elle fait partie du système nerveux central et contient en particulier les cellules nerveuses responsables de la motricité des membres.

Moelle Osseuse : c'est le tissu qui produit toutes les cellules du sang. Elle est située dans tous les os du corps. Les os « plats » dont le bassin sont les plus riches en moelle osseuse. Elle contient les cellules souches « hématopoïétiques » et les précurseurs des cellules matures qui sont issus des cellules souches.

Neutropénie : c'est la baisse des polynucléaires neutrophiles en deça de la normale (1.7 G/L). Une neutropénie expose à un risque important d'infections quand les neutrophiles sont inférieurs à 0.5 G/L.

Pancytopénie : il s'agit de la diminution concomitante de l'hémoglobine, des neutrophiles et des plaquettes. Elle est le plus souvent liée à une diminution de production par la moelle.

Phénotype : il s'agit de nos caractéristiques réelles. Le génotype et le phénotype peuvent être corrélés ou non. Lorsqu'on est porteur d'un allèle muté mais que l'on n'exprime pas la pathologie on parle de phénotype silencieux. La corrélation entre le génotype et le phénotype est variable : par exemple 2 enfants d'une même famille porteurs des mêmes mutations peuvent avoir une expression clinique différente.

Syndrome de Budd Chiari : c'est le nom donné à une atteinte du foie liées aux thromboses des veines sus-hépatiques (veines situées au-dessus du foie qui se « jettent » dans la veine cave). Il est rare mais particulièrement fréquent chez les patients ayant une HPN, en particulier en l'absence de traitement par Eculizumab. Il se manifeste par des anomalies du bilan hépatique, des douleurs, une augmentation de la taille du foie et éventuellement de la rate, une ascite et éventuellement dans les formes graves des signes de dysfonctionnement sévère du foie. Le diagnostic repose sur l'étude des veines sus-hépatiques par doppler (échographie), scanner injecté ou IRM injecté. C'est une complication grave qui nécessite une prise en charge en urgence dans un service d'hépatologie spécialisé. Les anticoagulants sont le 1er traitement, mais l'Eculizumab doit être débuté le plus tôt possible quand il survient dans le contexte de l'HPN.

Tests génétiques : Ils sont réalisés sur le sang ou la peau (plus fiables dans les pathologies de la moelle car des anomalies additionnelles peuvent apparaitre dans le sang et mimer ou masquer une pathologie génétique). Il s'agit de la recherche de mutation ou de délétion d'un gène connu pour être responsable par exemple d'une aplasie constitutionnelle. Seules les mutations présentes dans toutes les cellules de l'organisme sont d'origine génétique (mutations germinales). Toutes les variations génétiques ne sont pas responsables de maladie : il faut donc que l'anomalie observée soit déjà connue comme associée à une maladie génétique et/ou que les conséquences sur la fonction du gène soit certaines. Dans certains cas, seules des analyses approfondies impliquant d'autres membres de la famille permettent de trancher.

Thrombopénie : c'est la baisse du chiffre de plaquettes en deçà de la normale (< 150 G/L). Le risque d'hémorragie devient très important quand les plaquettes sont en deçà de 20 G/L. Une intervention chirurgicale nécessite des plaquettes supérieures à 50 G/L (100 G/L pour la neurochirurgie ou la chirurgie ophtalmologique) ce qui peut nécessiter une ou des transfusions pré-opératoire.

Thrombose : c'est la formation anormale d'un caillot dans un vaisseau, artère ou veine, qui empêche le sang de circuler normalement dans un organe. Une thrombose peut être responsable d'une pathologie sévère (embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thromboses hépatiques et digestives).

FOIRE AUX QUESTIONS

1 L'HPN est-il une maladie transmissible ?

Non, l'HPN est une maladie acquise non transmissible à son entourage ou à sa descendance.

2 L'HPN peut-il guérir spontanément ?

Exceptionnellement, il a pu être observé une disparition du clone HPN chez certains patients permettant parfois d'arrêter le traitement par Eculizumab. Cette situation reste cependant exceptionnelle, et la plupart des patients auront une HPN toute leur vie.

3 Y a-t-il un risque à prendre de l'amoxicilline ou de l'oracilline à vie ?

Non, à la dose prescrite en prévention, ces antibiotiques ne sont pas associés à la sélection de germes résistants, à des effets indésirables ou à des complications spécifiques.

4 Faut-il avoir un régime alimentaire particulier ?

Y a-t-il des aliments interdits du fait de l'HPN et/ou de l'Eculizumab ? Non aucun régime alimentaire n'est préconisé du fait de l'HPN ou de l'Eculizumab. Les anticoagulants oraux parfois nécessaires chez les patients atteints d'HPN nécessitent par contre un régime pauvre en vitamine K.

5 Y a-t-il un risque à aller en altitude sous Eculizumab ?

Non, l'altitude peut par contre entrainer une moins bonne tolérance de l'anémie car l'oxygène se raréfie. Au cours des voyages en avions, l'altitude très élevée combinée à l'immobilité augmente le risque de thrombose et des mesures de prévention doivent être prises (bas de contention pour les voyages de moins de 3h, anticoagulation préventive et bas de contention pour les voyages de plus de 3h).

6 Quels sont les facteurs déclenchant l'hémolyse ?

L'hémolyse est favorisée par tout ce qui va augmenter la synthèse des protéines du complément c'est-à-dire les infections, les autres syndromes inflammatoires (chirurgie importante), et parfois d'autres stimuli du système immunitaire. Aucun aliment ne favorise l'hémolyse liée à l'HPN. De même le stress psychologique n'a pas de retentissement sur l'hémolyse, mais il peut contribuer à la sensation de fatigue.

7 Peut-on décaler ou supprimer une injection d'Eculizumab ?

Le traitement de par son efficacité bloque la destruction des globules rouges HPN mais ne les fait pas disparaitre, leur proportion a donc tendance à augmenter sous traitement. Si le traitement est décalé de plus de 48h le risque qu'une hémolyse importante se produise une fois l'anticorps complètement éliminé du sang est donc élevé. Ceci peut entraîner des complications aigües : anémie sévère mal tolérée, thrombose ou insuffisance rénale aigüe.

8 L'Eculizumab perd-il de son efficacité en cas de traitement prolongé ?

De façon générale, l'efficacité de l'Eculizumab ne s'atténue pas avec le temps et la durée du traitement. Une perte de la réponse ou une mauvaise réponse initiale sont cependant observées chez certains patients : de nouveaux traitements sont à l'étude pour ces patients.

9 De nouveaux traitements seront-ils bientôt disponibles ?

De nouveaux médicaments sont en cours de développement à des phases plus ou moins avancées. Certains médicaments ont une cible similaire à celle de l'Eculizumab (la molécule C5 du complément) mais un mode d'administration ou une durée de vie différente. D'autres agissent sur d'autres protéines du système du complément. Les études en cours sont nécessaires pour s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité : la plupart de ces molécules ne seront pas disponibles en dehors d'étude cliniques avant plusieurs années.

10 L'Eculizumab à durée de vie longue sera-t-il accessible à tous les patients HPN ?

Le Ravulizumab dès lors que les autorités de santé l'auront accepté sera accessible à tous les patients HPN nécessitant un traitement. Il existe par contre des situations (grossesses, thromboses sévères inaugurales par exemple) au cours desquelles l'Eculizumab sera préféré pour des raisons de sécurité du patient.

11 Y a-t-il encore une place pour l'allogreffe de moelle osseuse chez les patients atteints d'HPN ?

L'allogreffe de moelle n'est plus proposée aux patients atteints d'HPN hémolytique y compris en cas de thromboses au vu des bons résultats du traitement par Eculizumab et des risques de complications après allogreffe chez ces patients. En cas d'évolution vers une aplasie médullaire sévère ou de survenue d'une myélodysplasie elle pourra être proposée en fonction de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur compatible.

12 Une infection est-elle une contre-indication à l'injection d'Eculizumab ?

En cas d'infection, il n'est pas recommandé de décaler le traitement car l'infection favorise l'hémolyse (augmentation de la synthèse des protéines du complément). Dans certains cas, une injection supplémentaire d'Eculizumab peut même être nécessaire. La cause de l'infection doit cependant être recherchée et un traitement antibiotique administré dans l'hypothèse d'une infection à méningocoque dans l'attente des résultats des examens.

13 Quels sont les symptômes qui doivent justifier une consultation en urgence ?

Les principales urgences sont la fièvre et les frissons surtout en cas de maux de tête (symptômes dont l'association évoque une infection à méningocoque même si elle n'est pas spécifique), les signes d'anémie importante (fatigue intense, pâleur, palpitations, malaise), les signes de thrombose (céphalées d'intensité ou de durée inhabituelle, douleur dans la poitrine, douleurs abdominales intenses ou prolongées, douleur dans un mollet) ou les saignements inhabituels.

14 Peut-on empêcher la survenue d'une aplasie médullaire ?

Une aplasie médullaire survient dans 25 à 30% des cas chez les patients présentant une HPN hémolytique. Il n'y a pas de facteurs environnementaux, alimentaires ou médicamenteux qui favorisent cette dernière. La grossesse est par contre une période à risque chez les femmes atteintes d'HPN : une aplasie médullaire modérée ou sévère peut survenir pendant la grossesse, elle peut se résoudre ou non à l'issue de cette dernière.

15 Une grossesse est-elle possible sous Eculizumab ?

La grossesse et l'allaitement sont possibles sous Eculizumab. Cependant les grossesses des femmes HPN restent plus à risque que celles des femmes non HPN. Du fait de l'HPN il existe un risque plus élevé de retard de croissance intra-utérin, de thrombose avant et après l'accouchement et de complications hémorragiques. La survenue, l'aggravation ou la récidive d'une aplasie médullaire peut aussi être favorisée par la grossesse. Dans tous les cas ces grossesses doivent être accompagnées par l'hématologue pour limiter les risques.

16 L'Eculizumab favorise-t-il la survenue de verrues ou de lésions lié à l'HPV (*Human papilloma virus*) ?

Les HPV sont des virus qui peuvent être responsable de verrues bénignes, de condylomes génitaux, de lésions précancéreuses du col utérin et du cancer du col utérin chez la femme. L'infection par ces virus se fait pendant l'enfance (verrues) ou à l'occasion des premiers rapports sexuels (lésions génitales). Il n'y a pas de lien établi entre Eculizumab et survenue de lésions liées à l'HPV. Les immunosuppresseurs (ciclosporine) favorisent par contre le développement des lésions liées à l'HPV. La vaccination contre les HPV responsables des lésions génitales cancéreuses avant les premiers rapports sexuels est le meilleur moyen de les prévenir : elle est actuellement recommandée chez les jeunes adolescents des deux sexes.

17 L'Eculizumab augmente-t-il le risque de développer certains cancers ?

L'analyse des données épidémiologiques après plus de dix ans d'utilisation de l'Eculizumab ne montre pas d'augmentation du risque de cancer solide ou de maladie maligne de la moelle.

Notes

Notes

Coordonnées du centre de référence

Le centre de référence a pour mission d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'Aplasie Médullaire et HPN grâce à l'information des patients et des médecins, l'éducation, la mise en place de protocole de recherche, de diagnostic et de traitement.

Pour tout renseignement, vous pouvez contacter :

Le centre de référence des Aplasies Médullaires

- Tél : 01 42 49 96 39
- Adresse mail : cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr
- Site internet : www.aplasiemedullaire.com

L'association de patients

Association HPN France - Aplasie Médullaire
www.hpnfrance.com

Autres sites :

Orphanet

www.orpha.net

Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques MaRIH

marih.fr

Cette carte est destinée à être remplie et conservée sur vous pour permettre d'informer les professionnels de santé sur votre pathologie et des coordonnées de votre médecin référent.

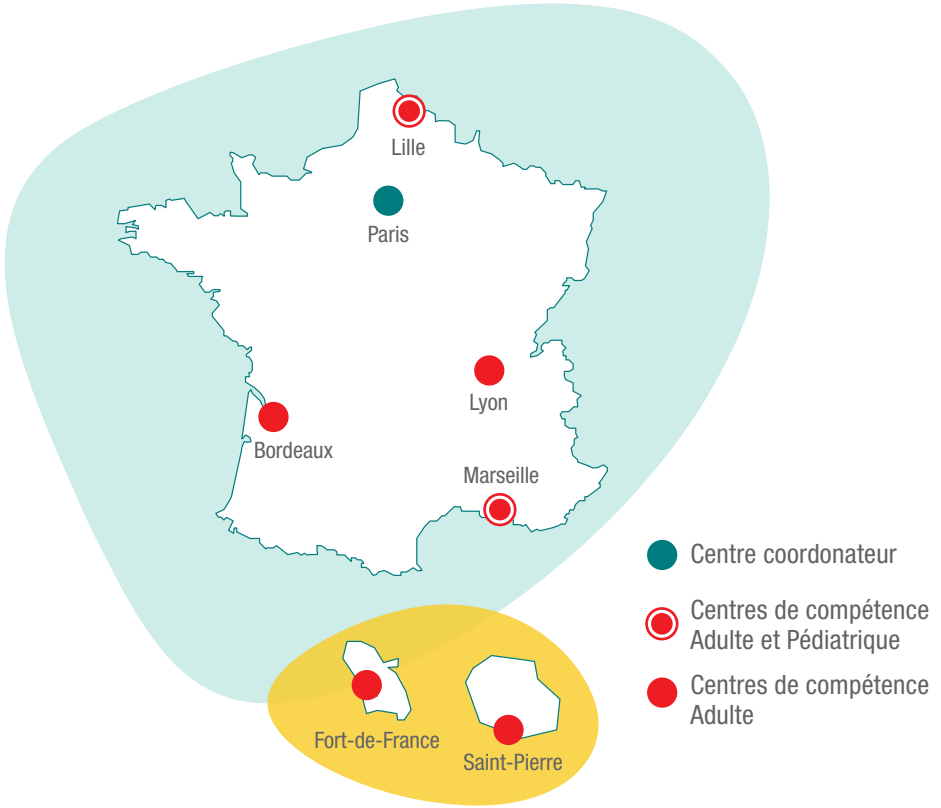
CENTRE DE RÉFÉRENCE DES APLASIES MÉDULLAIRES ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES

Service d'Hématologie Greffe

Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefau
75010 Paris

Service d'Hématologie Pédiatrique

Hôpital Robert-Debré
48, boulevard Sérurier
75019 Paris



APLASIE MEDULLAIRE centre de référence

Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne HPN FRANCE Aplasie Médullaire

MaRIH Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques