



CLINIQUE ET BIOLOGIE DE L'HPN

Pr Régis Peffault de Latour, MD, PhD

French reference center for aplastic anemia & PNH

French network for rare immunological & hematological disorders (MaRIH)

Severe aplastic anemia working party of EBMT (SAAWP EBMT)

Hôpital Saint-Louis



Pr Orianne Wagner-Ballon, MD, PhD

Vice-présidente CytHem

Co-coordonnatrice groupe CytHem-HPN

Co-investigatrice principale Observatoire National des clones HPN

Hôpitaux Universitaires Henri Mondor



CONFLITS D'INTÉRÊT



- Expert consultant / orateur pour des symposia pour les laboratoires Alexion, Amgen, Gilead, Jazz, Keocyte, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung & Therakos
- Bourse de recherche des laboratoires Alexion, Amgen, Jazz pharmaceutical, Novartis, Pfizer



- Advisory boards pour Alexion Pharmaceuticals France et conférences Alexion Pharmaceuticals France et Espagne
- Conférences pour Novartis

COMMENT RÉALISER UNE RECHERCHE DE CLONE HPN EN 2025 ?



Y a-t-il une place pour la biologie moléculaire ?

COMMENT RÉALISER UNE RECHERCHE DE CLONE HPN EN 2025 ?



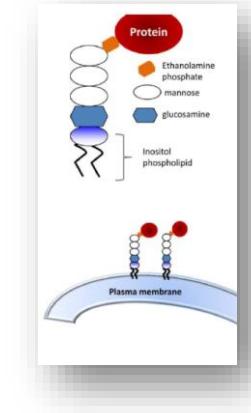
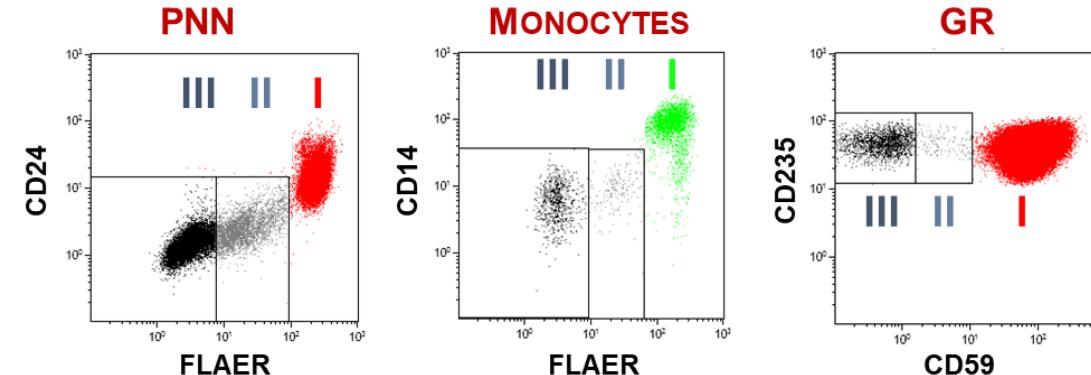
- **Mutation du gène *PIG-A* dans CSH**

→ atteinte de toutes les cellules sanguines matures circulantes

- **Recherche de clone HPN sur le sang par Cytométrie en flux**

→ déficit en protéines GPI-liées
total (cellules de type III) ou
partiel (cellule de type II)

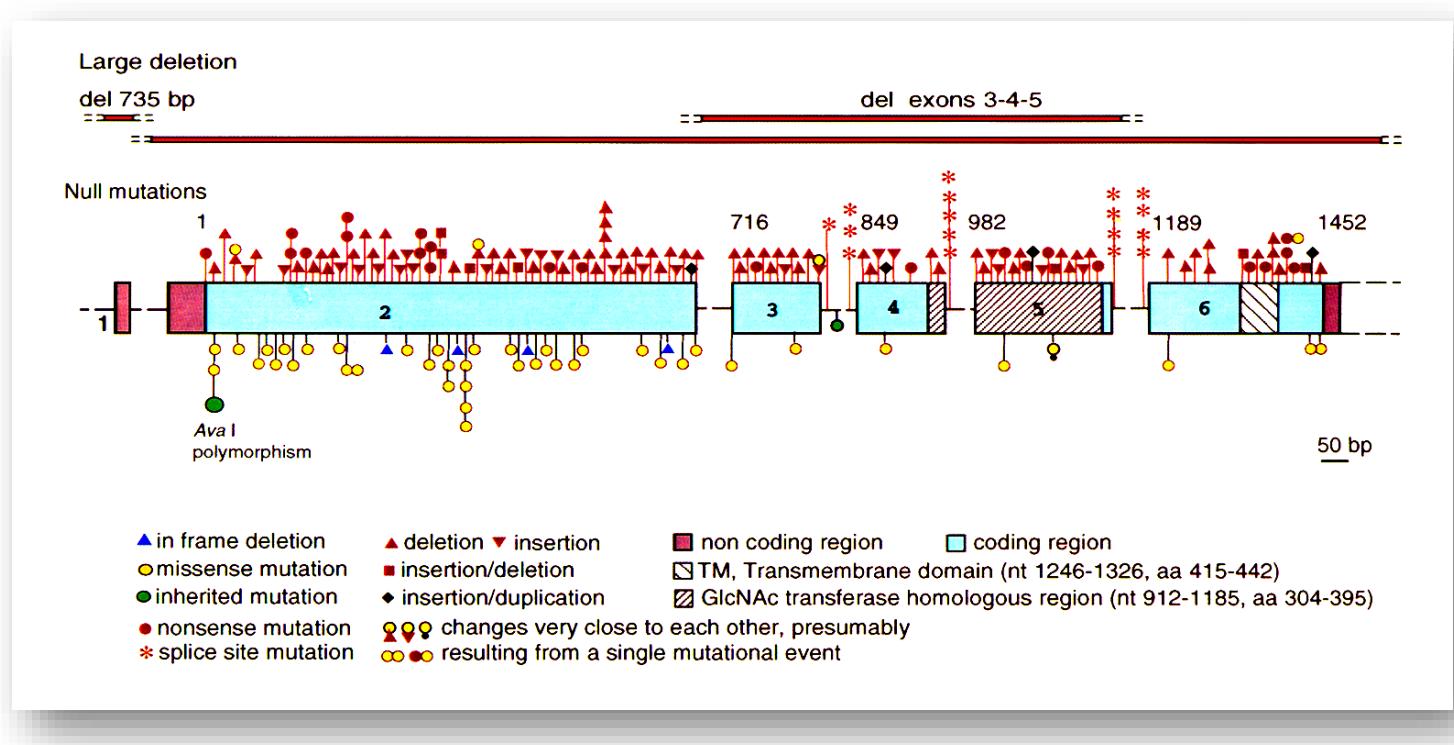
Taille totale clone HPN %
 $= \% \text{ Type III} + \% \text{ Type II}$



Brodsky, Blood, 2014



Y A-T-IL UNE PLACE POUR LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ?



Gène *PIG-A* en Xp22.1 au niveau CSH

- Mutations chez tous les patients HPN (>180 décrites)
- Pas de « hot spots »
- Mutations retrouvées chez les sujets sains

→ Recherche des mutations de *PIG-A* non adaptée pour un diagnostic de routine

YOUNG, ABKOWITZ, LUZZATTO.
ASH Educ Program 2000

QUAND PRESCRIRE UNE RECHERCHE DE CLONE HPN ?



QUAND PRESCRIRE UNE RECHERCHE DE CLONE HPN ?



HÉMOLYSE INTRAVASCULAIRE

- Anémie hémolytique à TDA (ex-test de Coombs) négatif



35% des patients au diagnostic

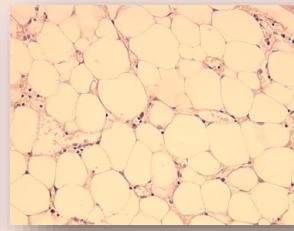
- Hémoglobinurie



26% des patients au diagnostic

INSUFFISANCE MÉDULLAIRE

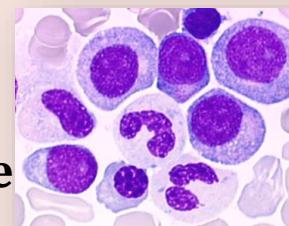
- Aplasie médullaire



40 à 50% des patients atteints d'aplasie présentent un clone HPN

- SMD

- + Hypoplasique
- + Signes d'hémolyse



- Cytopénie(s) inexplicable(s)

- + Signes d'hémolyse
- + Thrombose

THROMBOSE INEXPLIQUÉE



40% des patients atteints d'HPN présentent un événement thromboembolique

- Site inhabituel

- Budd-Chiari (20%)
- thrombose mésentérique, cérébrales, localisations atypiques

- + Signes d'hémolyse

- + Cytopénie(s)

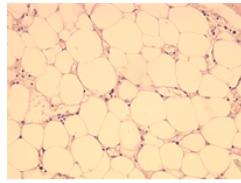
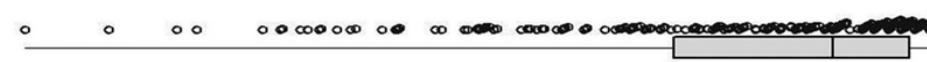
LIEN ENTRE TAILLE DU CLONE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES ?



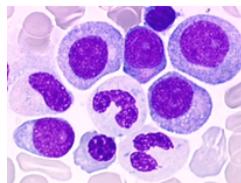
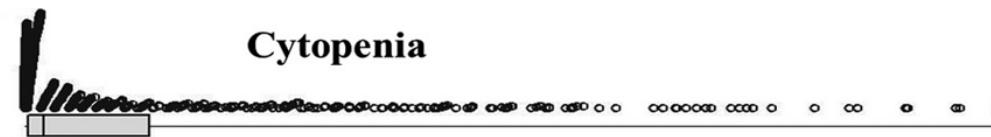
LIEN ENTRE TAILLE DU CLONE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES ?



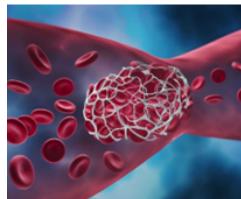
Haemolytic



Cytopenia



MDS



Thrombotic



Taille clone HPN sur les PNN %

Technique de CMF

Routine
(LDD: 10^{-2} sur les PNN)

Haute sensibilité
(LDD: 10^{-4} sur les PNN)

Haute sensibilité
(LDD: 10^{-4} sur les PNN)

Haute sensibilité
(LDD: 10^{-4} sur les PNN)

QUEL SEUIL DE TAILLE DE CLONE HPN CONSIDÉRER ?



Faut-il considérer les clones de taille <1% ?

QUEL SEUIL DE TAILLE DE CLONE HPN CONSIDÉRER ?



Faut-il considérer les clones de taille <1% ?

- Argument diagnostique (acquis versus constitutionnel)
- Suivi (au moins une fois par an)
- Risque thrombotique

FAUT-IL CONSIDÉRER LES CLONES DE TAILLE <1% ?



RECHERCHE DE CLONES HPN EN FRANCE DEPUIS 2010

2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025

Workshop du groupe
français HPN^{AFC}

HPN^{AFC}

Programme de
comparaisons
interlaboratoires



CytHem HPN
Association de Cytométrie
Hématoïlogique francophone
Groupe de travail sur l'Hémoglobulinurie
Paroxystique Nocturne (HPN)

Recherche & quantification
de clone HPN
par cytométrie en flux



HARMONISATION
DES CONCLUSIONS

Diagnostic & suivi

Dr Agathe DEBLIQUIS
Laboratoire d'Hématologie
Groupe Hospitalier
de la Région Mulhouse Sud Alsace

Dr Bernard DRENOU
Service clinique et laboratoire
d'Hématologie
Groupe Hospitalier de la Région
Mulhouse Sud Alsace

Dr Magali LE GARFF-TAVERNIER
Service d'Hématologie biologique
Hôpitaux universitaires
Pitié-Salpêtrière - Charles-Foix

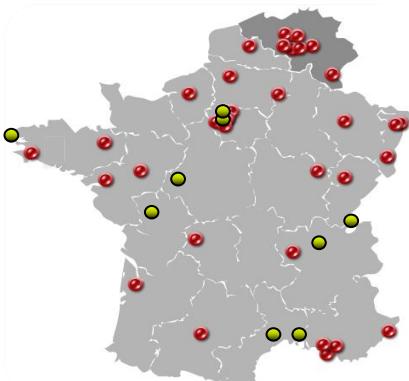
Pr Marie LOOSVELD
Laboratoire d'Hématologie
Hôpital Universitaire de la Timone
Marseille

Pr Orlane WAGNER-BALLON
Département d'Hématologie
et d'Immunologie biologiques
Hôpitaux universitaires Henri Mondor

Travail élaboré avec le Centre de Référence
aplasies médullaires HPN :

Pr Régis PEFFAUT DE LATOUR
Service d'Hématologie
Hôpital Saint-Louis
Dr Flore SICRE DE FONTBRUNE
Service d'Hématologie
Hôpital Saint-Louis

AM APLASIE
MEDULLAIRE centre de référence
ALEXION® AstraZeneca Rare Disease



Debliquis, AJCP 2015
Wagner-Ballon, IJLH 2025

FAUT-IL CONSIDÉRER LES CLONES DE TAILLE <1% ?

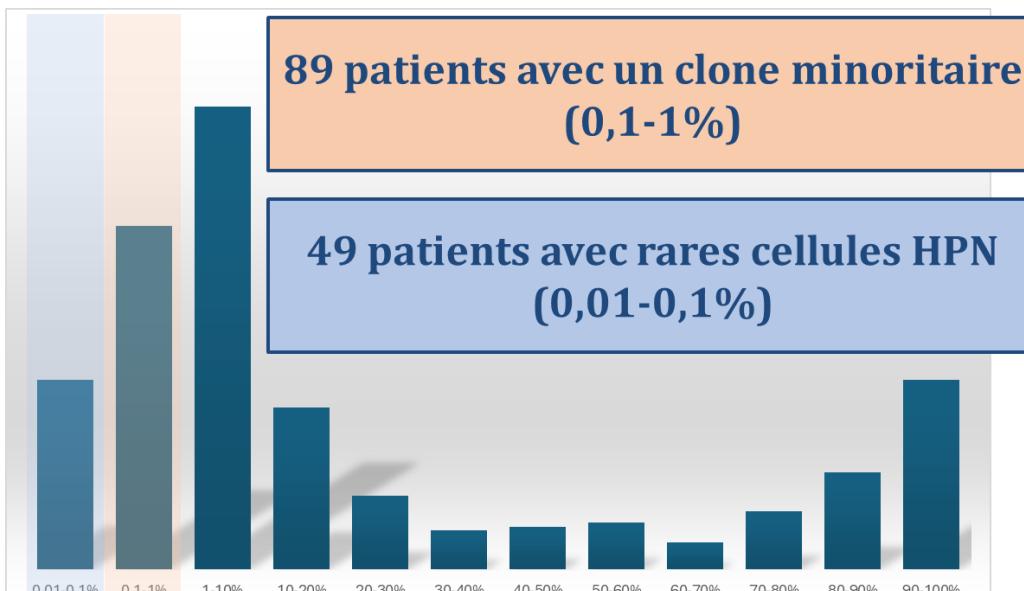


2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025

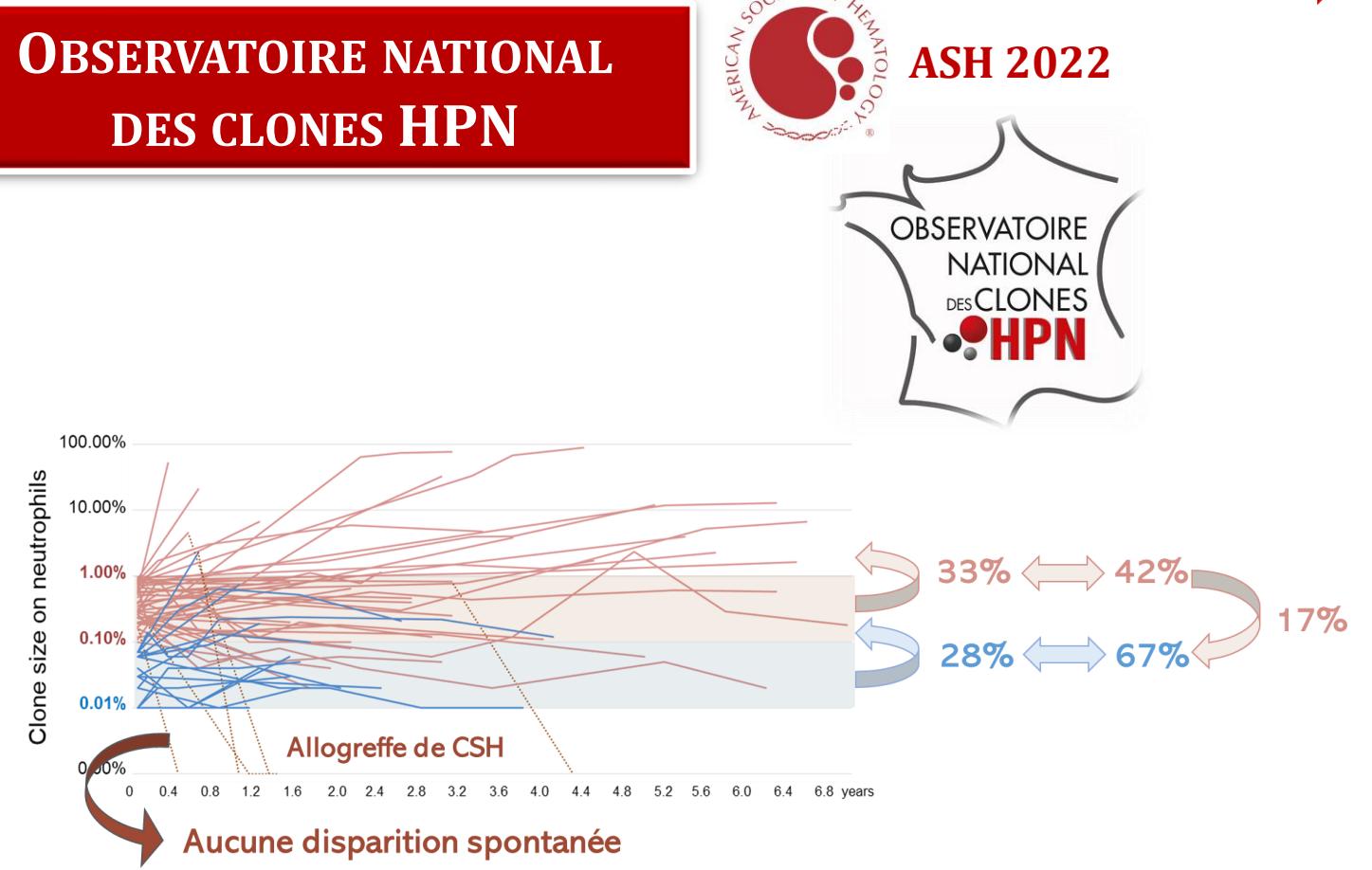


OBSERVATOIRE NATIONAL DES CLONES HPN

n=138



Taille clone HPN sur les PNN (%)



QUELS PATIENTS TRAITER EN 2025 ET QUEL SUIVI ?



Patients with PNH and :

- Transfusions related to intravascular hemolysis;
- Clinical symptoms related to intravascular hemolysis
- Thrombosis,
- Pregnancy (Eculizumab only)

Meningococcal vaccinations & antibiotic prophylaxis

LDH, lactate dehydrogenase;

PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

IVH (LDH<1.5N) and thrombosis control is of outstanding importance

Do not administer several vaccines on the same day > risk of thrombosis and hemolysis

Flu/pneumococcus and haemophilus
→ Recommended without any emergency

PNH = underlying bone marrow failure

- Marrow aspiration / 1–2 years
- Cytopenia and age <40 years:
HLA typing (patients and siblings)

Curative anticoagulation if thrombosis

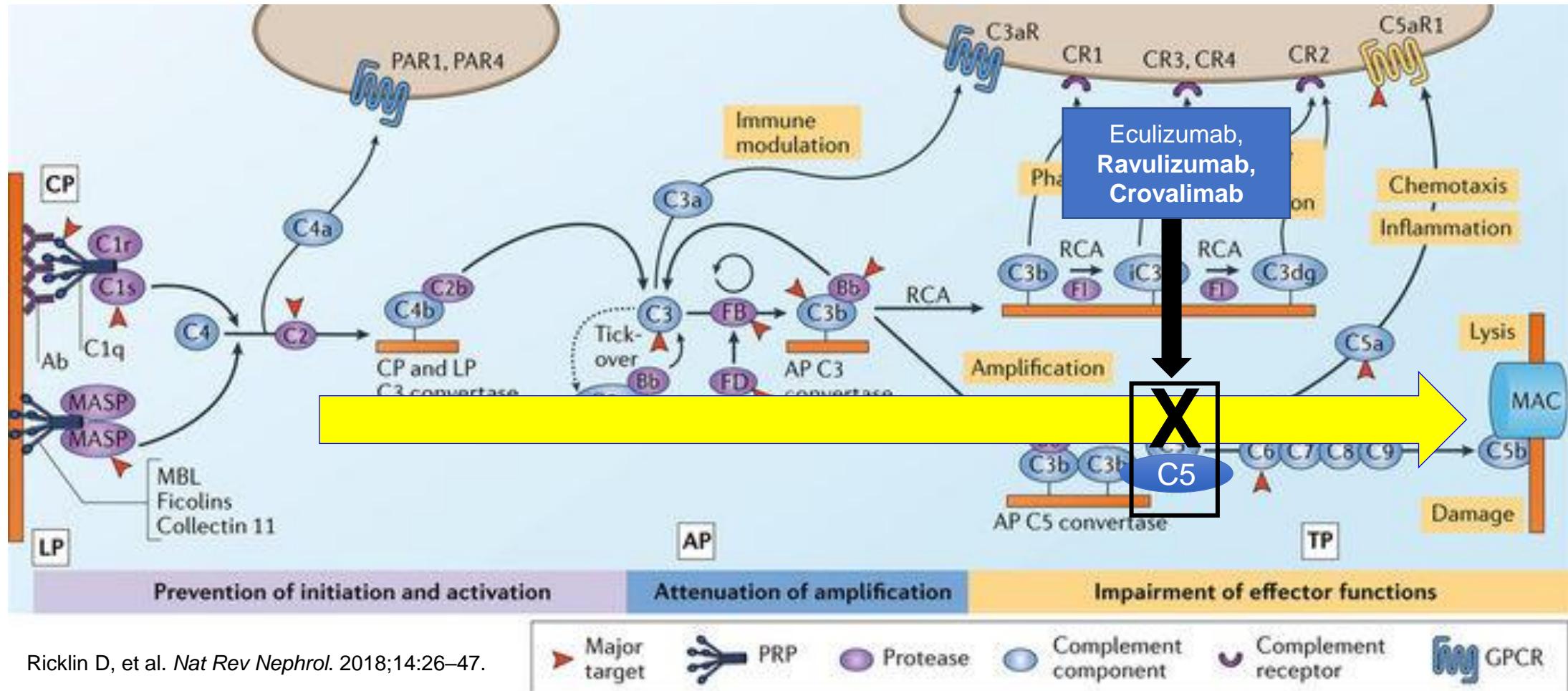
QUELS PATIENTS TRAITER EN 2025 ?

Les anti-C5 sont-ils toujours utilisés en 1^{ère} intention ?



LES ANTI-C5 SONT-ILS TOUJOURS UTILISÉS EN 1^{ÈRE} INTENTION ?

COMPLEMENT INHIBITION IN PNH



Le Pegcetacoplan, LNP023, Crovalimab et Danicopan sont des produits en développement et n'ont pas obtenu à date d'Autorisation de Mise sur le Marché. Eculizumab (Soliris®) a son AMM pour le traitement des patients atteints d'HPN depuis 2007. Ravulizumab (Ultomiris®) a obtenu son AMM en 2019 pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Ravulizumab (Ultomiris®) est non remboursable en date du 8 décembre 2020. Demande d'admission à l'étude.

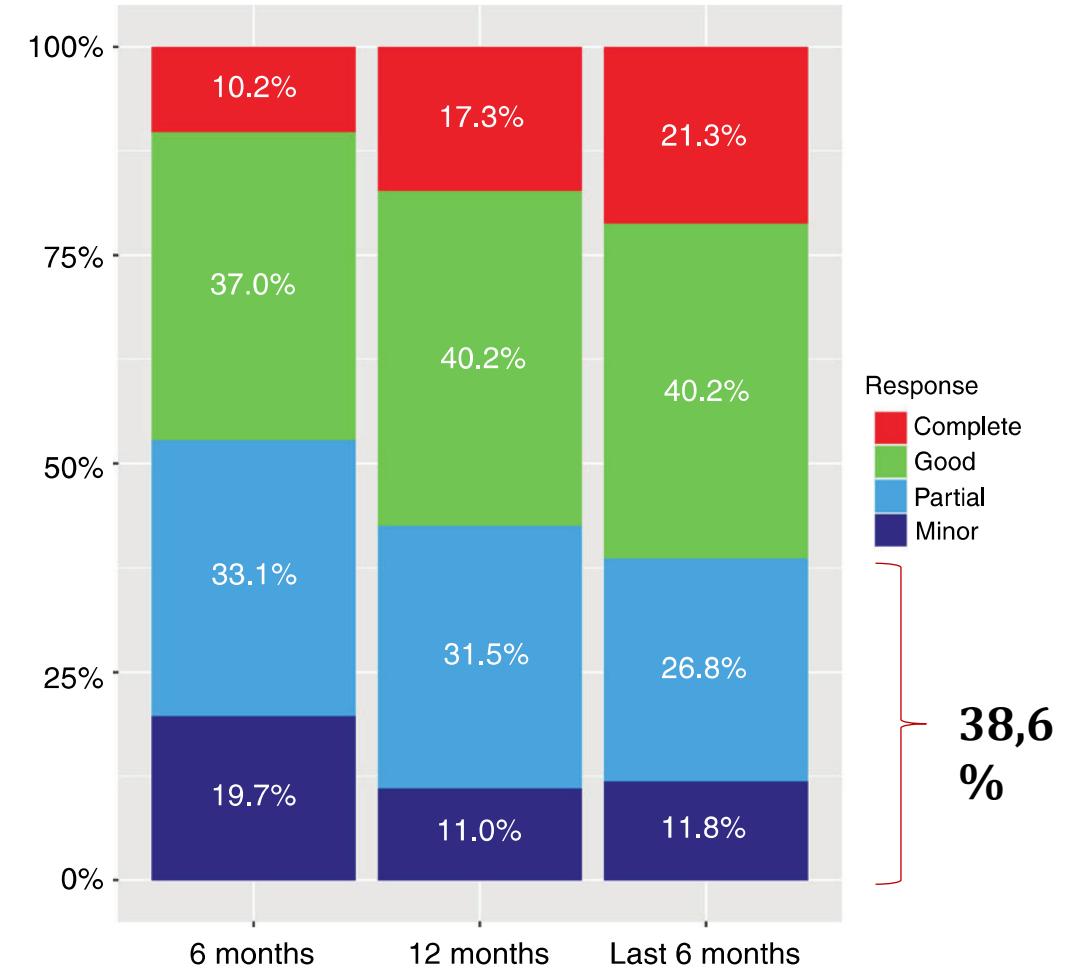
LES ANTI-C5 SONT-ILS TOUJOURS UTILISÉS EN 1^{ÈRE} INTENTION ?



ANTI-C5 IN HEMOLYTIC PNH – LIMITATIONS

International multicentric study:
(Paris, Naples/Avellino, London, Florence,
São Paulo, and Ribeirão Preto)

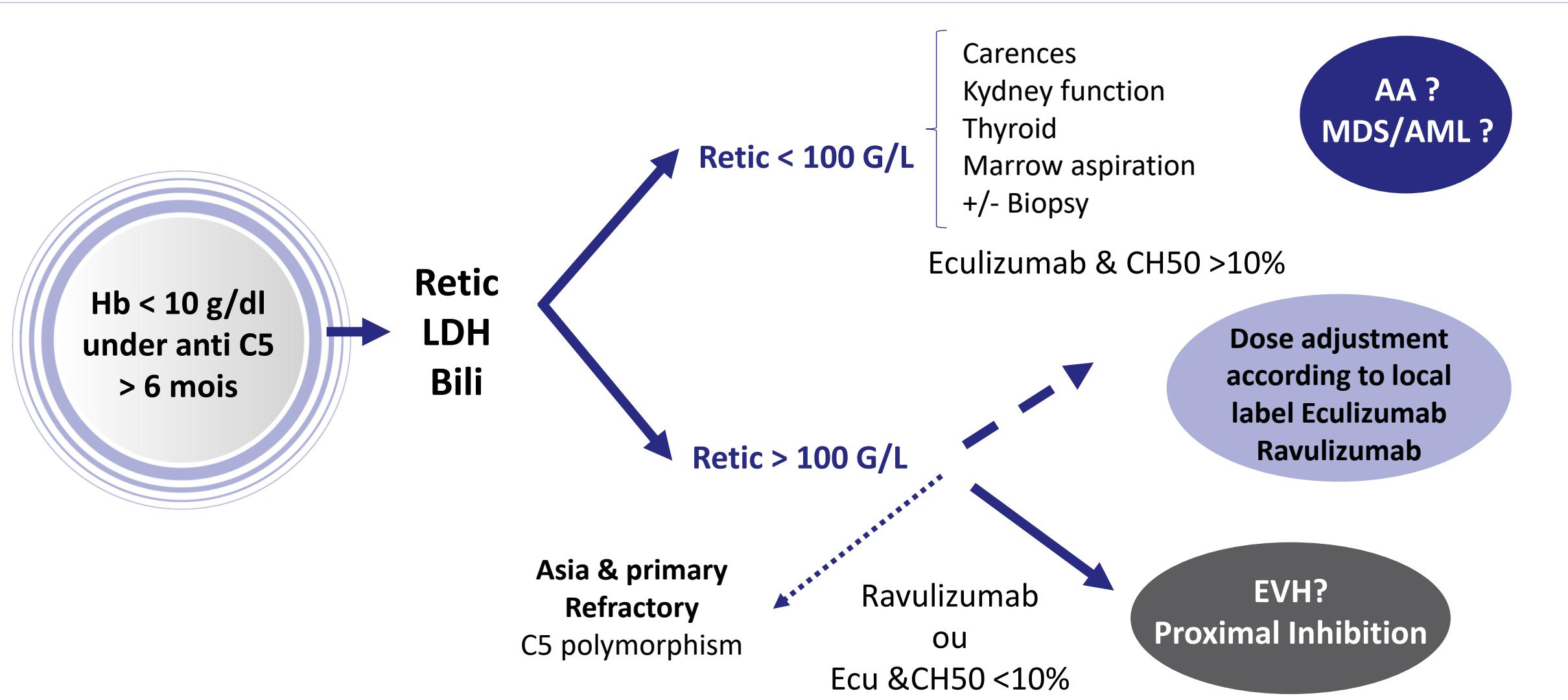
- 160 patients HPN traités par eculizumab
- Median duration **5.8 years** (0.5–14.5) (10% < 18 months)
- Censored for new treatment (35) or BMT (2)
- Dosage:
 - > 900 mg (83%)
 - > 1200 mg (17%)



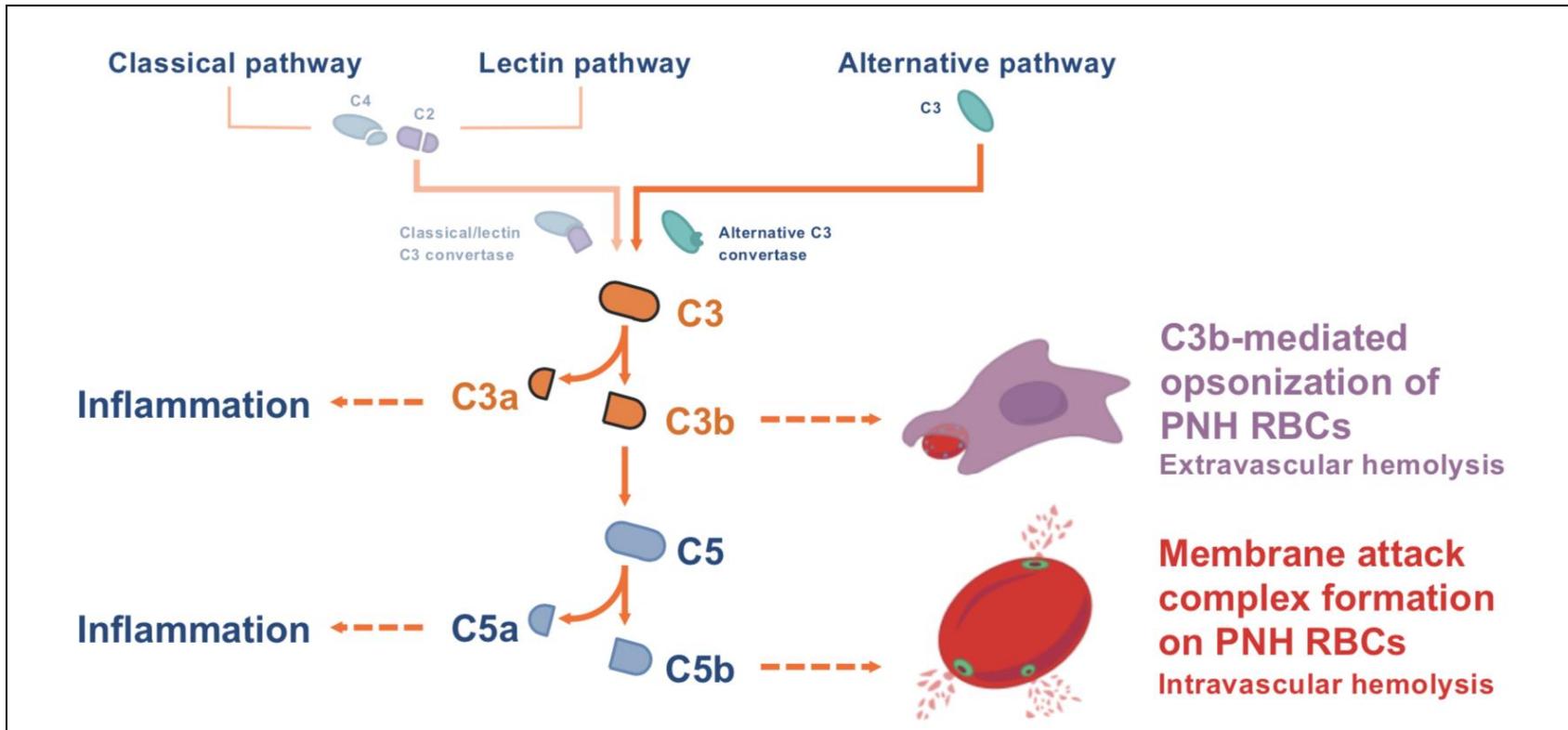
LES ANTI-C5 SONT-ILS TOUJOURS UTILISÉS EN 1^{ÈRE} INTENTION ?



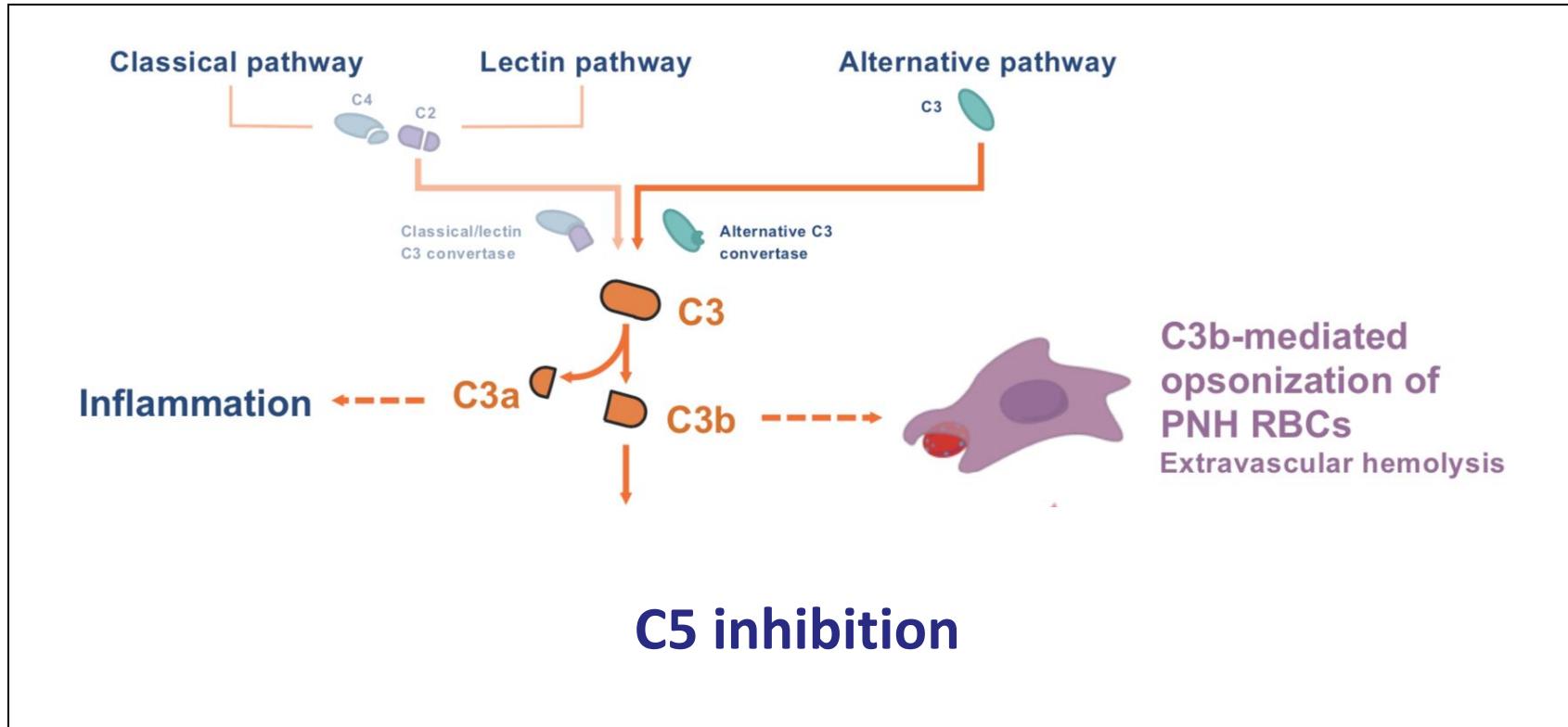
ANTI-C5 IN HEMOLYTIC PNH – LIMITATIONS



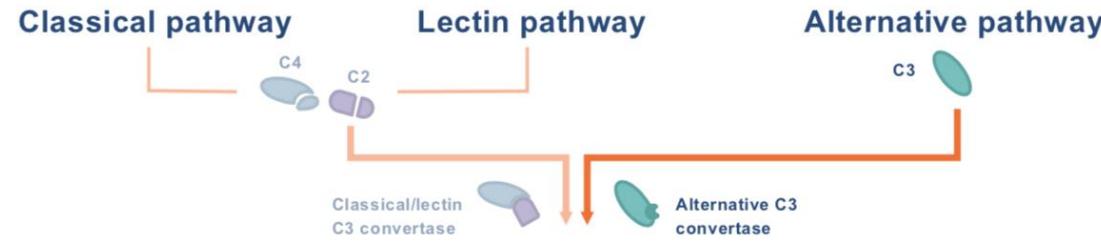
MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE ?



MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE ?



MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE ?



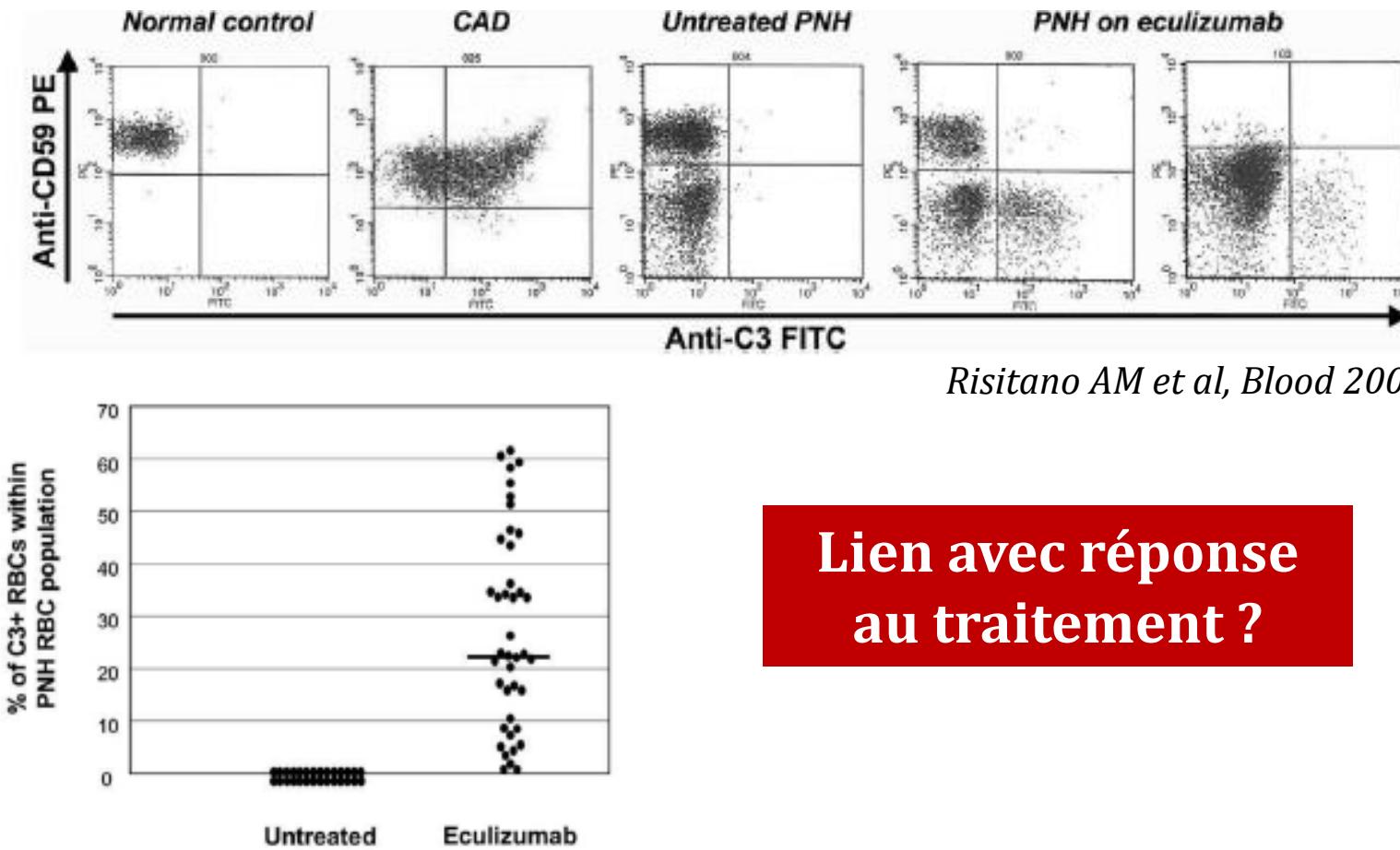
Proximal inhibition

C5 inhibition

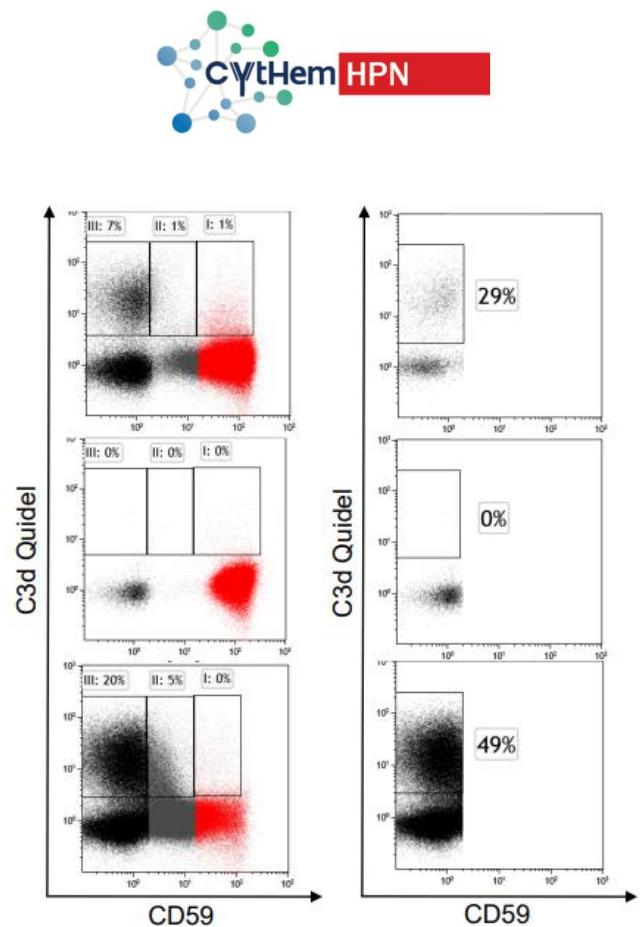
UTILITÉ DE NOUVEAUX TESTS CYTOMETRIQUES ?



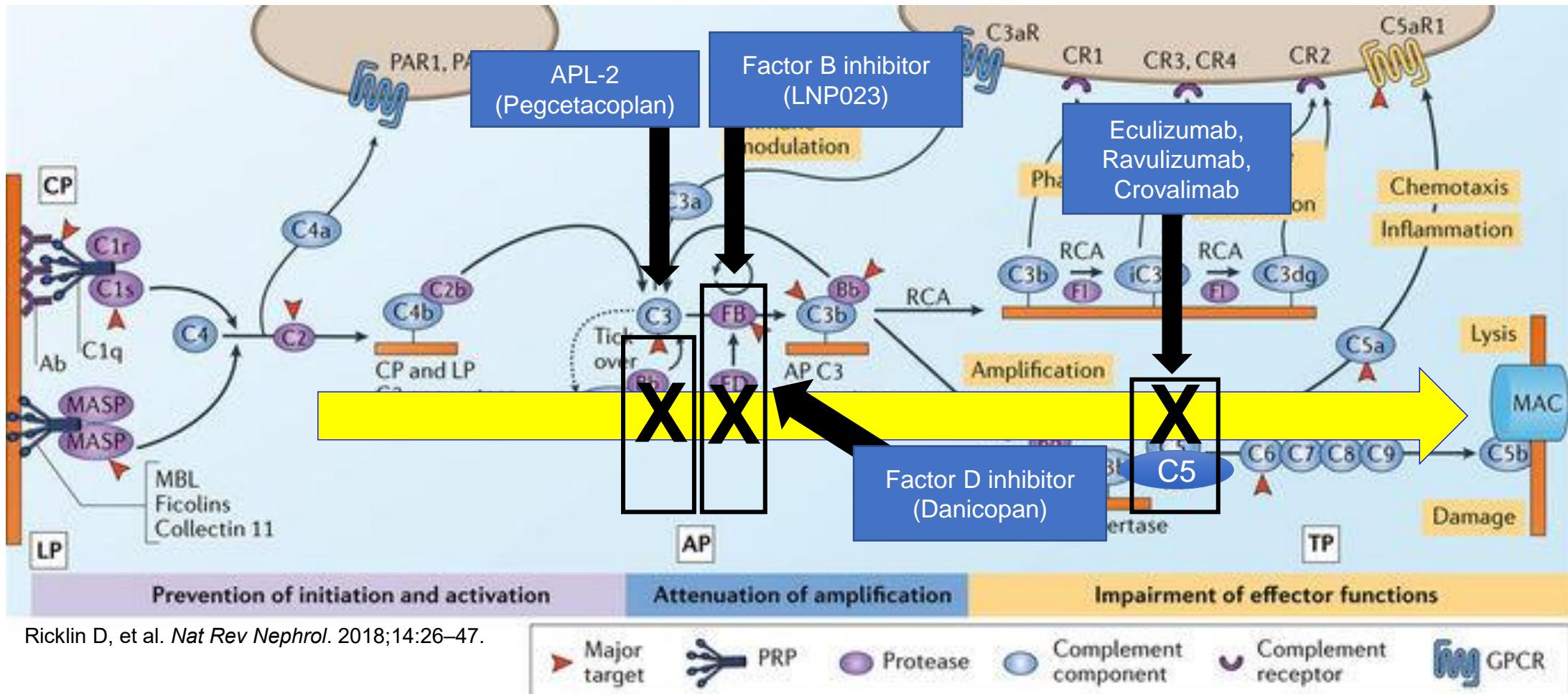
ANALYSE DE LA FRACTION C3 SUR LES HÉMATIES DÉFICITAIRES EN CD59



Lien avec réponse
au traitement ?



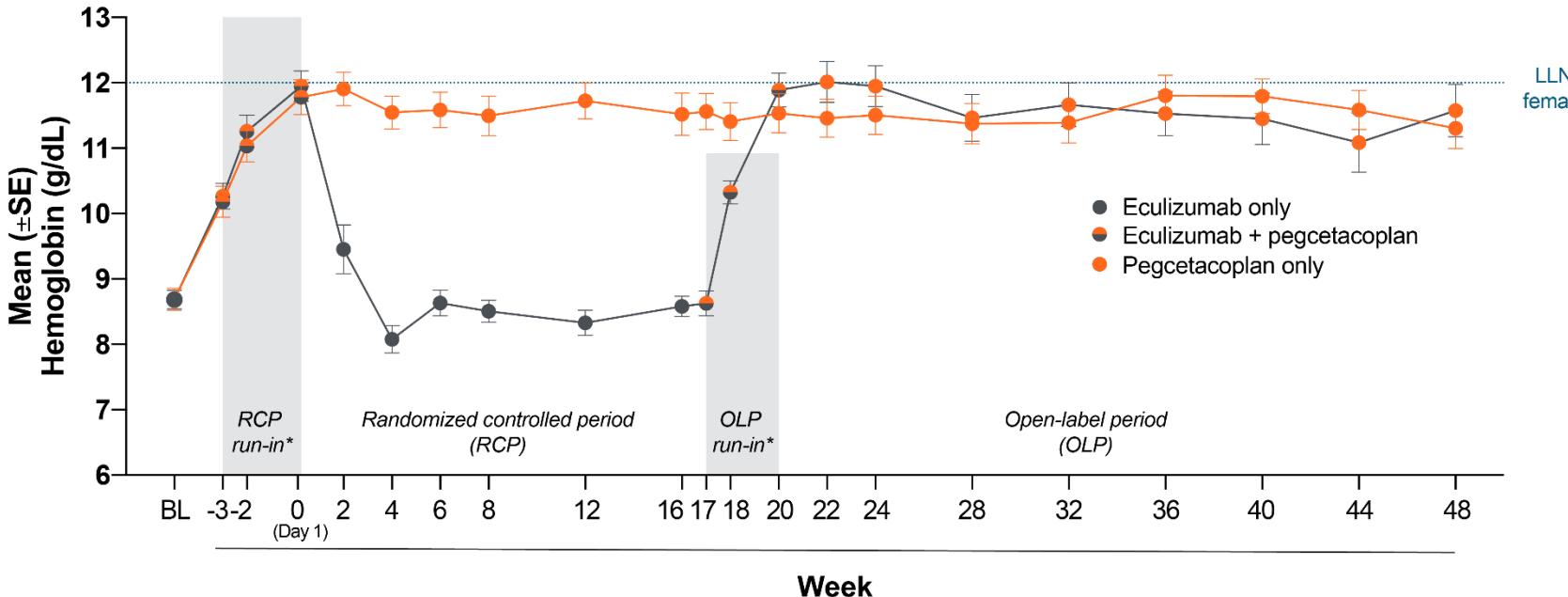
INHIBITEURS PROXIMAUX DANS L'HPN



Le Pegcetacoplan, LNP023, Crovalimab et Danicopan sont des produits en développement et n'ont pas obtenu à date d'Autorisation de Mise sur le Marché. Eculizumab (Soliris®) a son AMM pour le traitement des patients atteints d'HPN depuis 2007. Ravulizumab (Ultomiris®) a obtenu son AMM en 2019 pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Ravulizumab (Ultomiris®) est non remboursable en date du 10 Septembre 2020. Demande d'admission à l'étude.



PEGCETACOPLAN



*Pegcetacoplan run-in periods: 1) before randomization, for both PEG-to-PEG and ECU-to-PEG treatment groups; and 2) before the open-label period, for the ECU-to-PEG treatment group only

All observed/uncensored for transfusion data

Change from Baseline in Hemoglobin Levels (g/dL)		
	Week 16	Week 48
PEG-to-PEG, Mean (SD) n=37	2.73 (1.99)	2.47 (1.72) n=33
ECU-to-PEG, Mean (SD) n=38	-0.15 (0.92)	2.93 (2.09) n=30

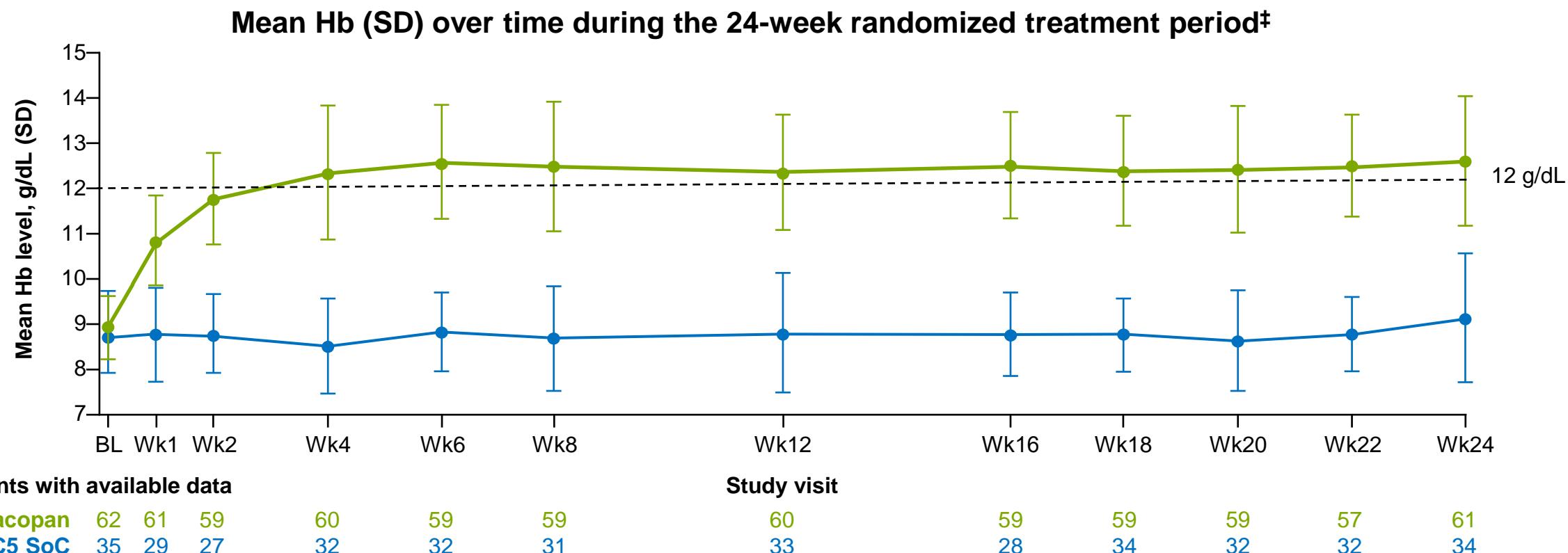
Using all available data regardless of transfusion events.

- Sustained hemoglobin levels in the PEG-to-PEG group from Week 16 through Week 48 (no significant difference in hemoglobin levels between Week 16 and Week 48 in the PEG-to-PEG group; $p=0.14^a$)**
- Significant improvement in hemoglobin levels in the ECU-to-PEG group from Week 16 through Week 48 ($p<0.0001^a$)**

IPTACOPAN



- Adjusted mean Hb change from baseline* (95% CI) was **+3.59 (3.32, 3.86) g/dL** for iptacopan vs **-0.04 (-0.42, 0.35) g/dL** for SoC, with a **difference of +3.63 (3.18, 4.08) g/dL ($P<0.0001^\dagger$)**

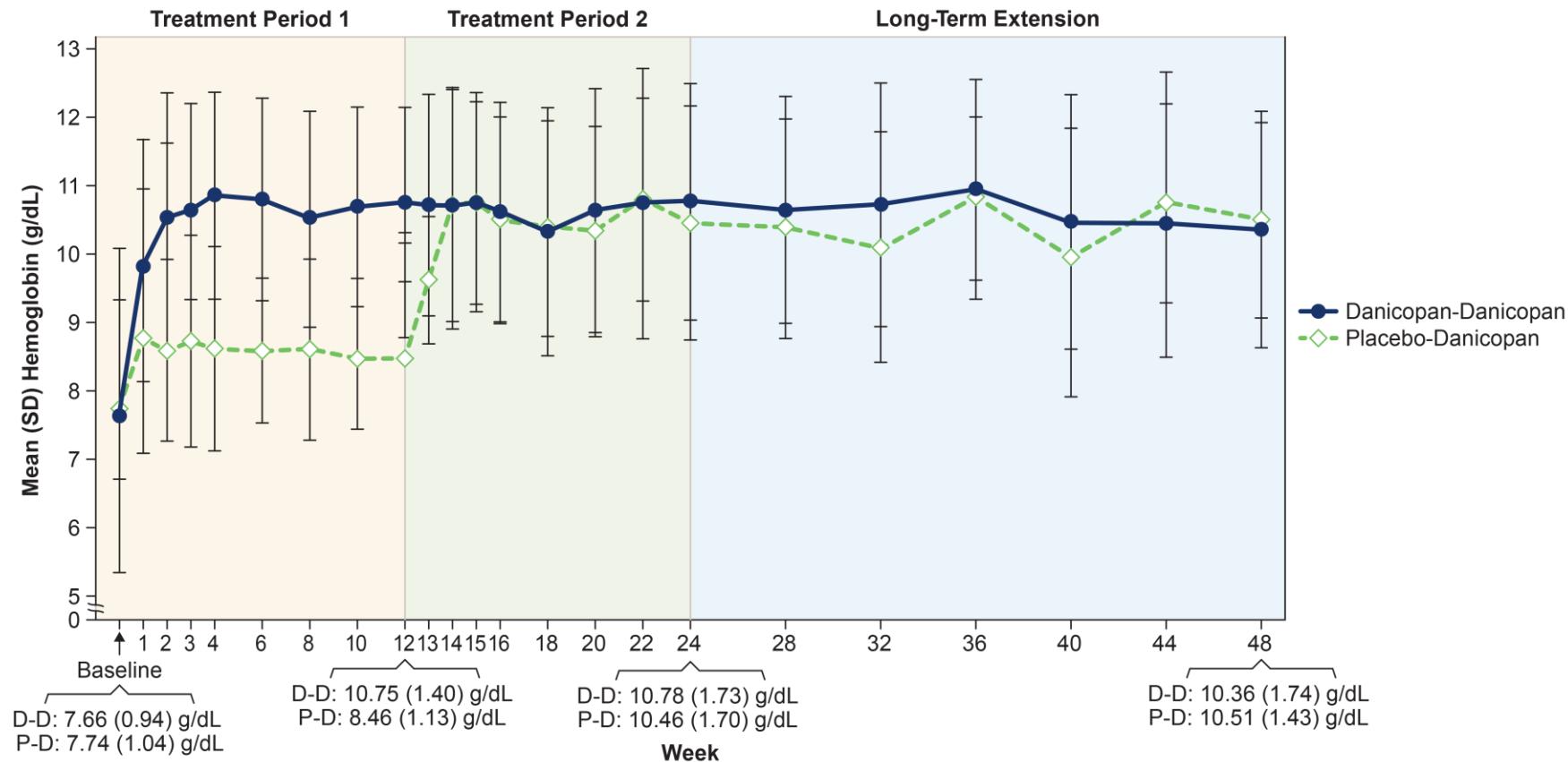


*Between Days 126 and 168 (excluding values within 30 days of RBC transfusion); †A repeated measures model, adjusting for covariates including baseline Hb, was used for comparisons between the treatment arms. P value is two-sided and unadjusted; ‡Includes post-transfusion data. 2/62 patients in the iptacopan arm and 21/35 patients in the SoC arm had RBC transfusions between Days 14 and 168. BL, baseline; Wk, week

DANICOPAN



Danicopan Improved Hemoglobin Levels at Week 12 and Maintained Improvement Through Week 48

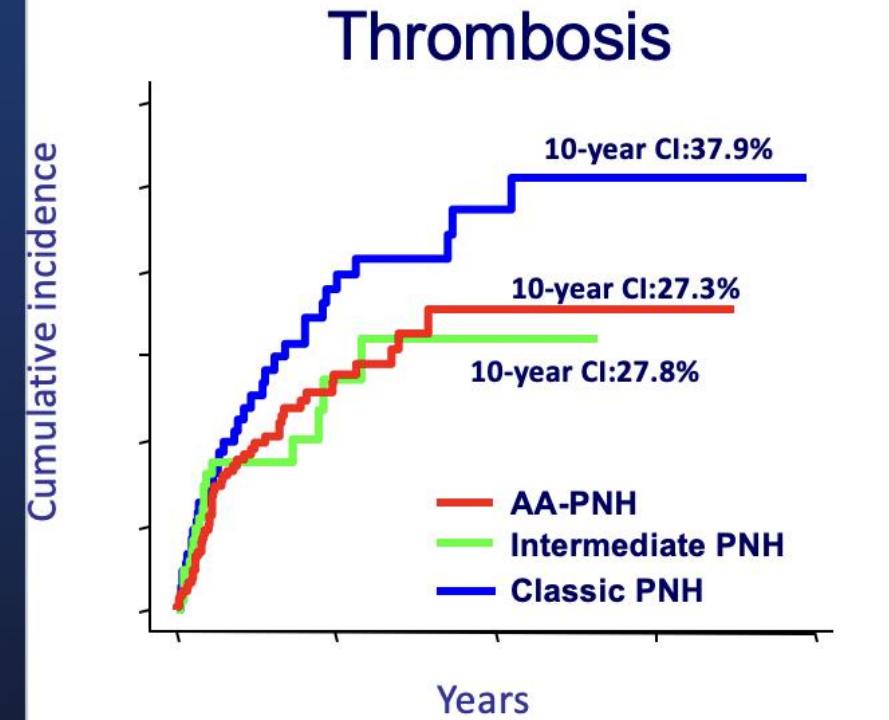


QUEL RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES ?



Possibilité d'identifier les patients à risque ?

Thrombosis Risk Factors	RR	p
Age >55	1.8	.01
Thrombosis (DG)	3.7	<.001
Warfarin (prophylaxis)	5.2	<.001
Transfusions	1.7	.01
IST	0.5	.02



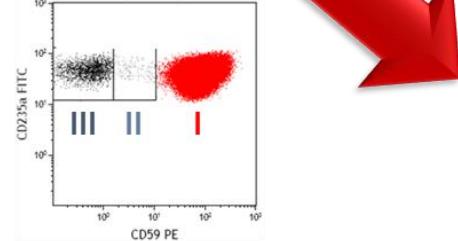
POSSIBILITÉ D'IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE ?



ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ACQUISE

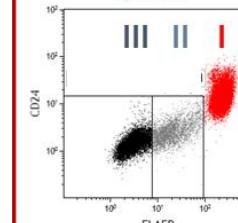


GR

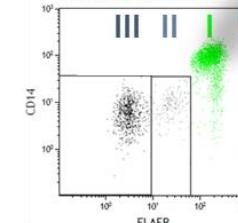


Richards, BJH 2020

PNN



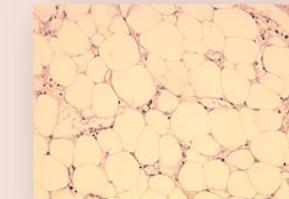
MONOCYTES



THROMBOSES INEXPLIQUÉES



APLASIE MÉDULLAIRE

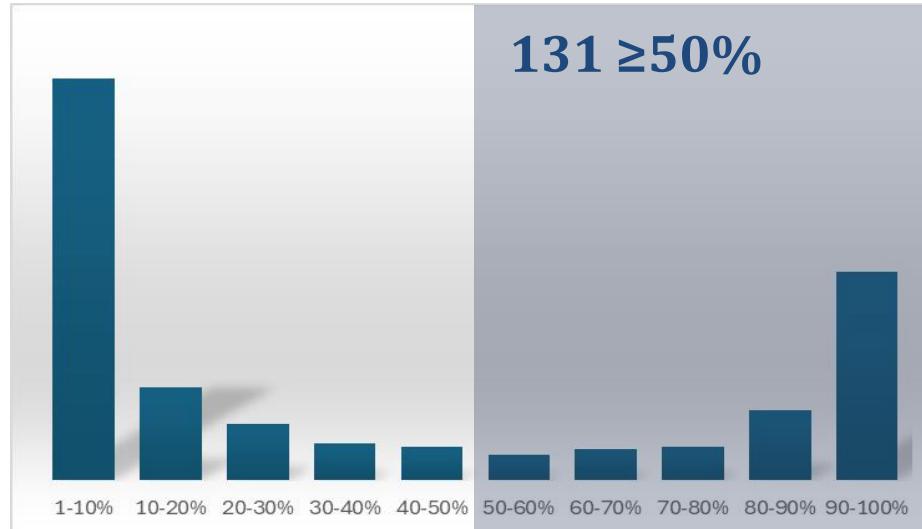


Peffault de Latour, Blood 2008
Parker, Blood 2005
Hillmen, NEJM 1995

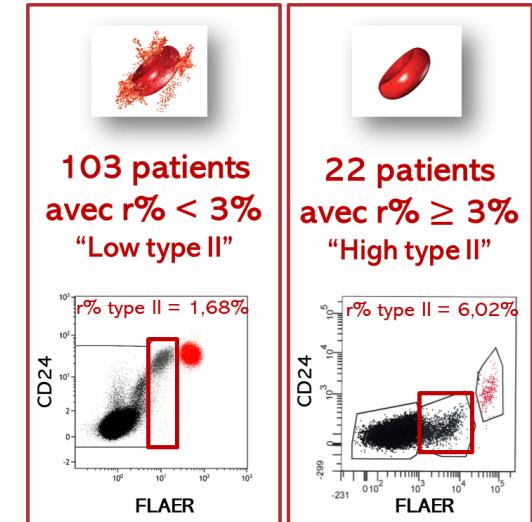
POSSIBILITÉ D'IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE ?



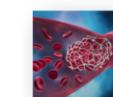
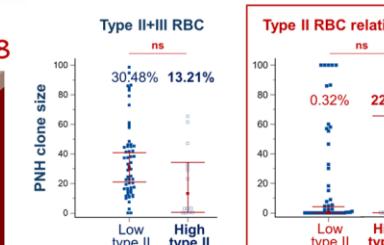
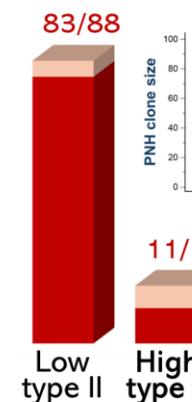
352 PATIENTS AVEC UN CLONE HPN $\geq 1\%$



125 patients validés avec PNN de type II et III évaluables



HÉMOLYSE



THROMBOSE

AU DIAGNOSTIC

6/95

6%

Low type II
High type II

+ SUIVI

8/95

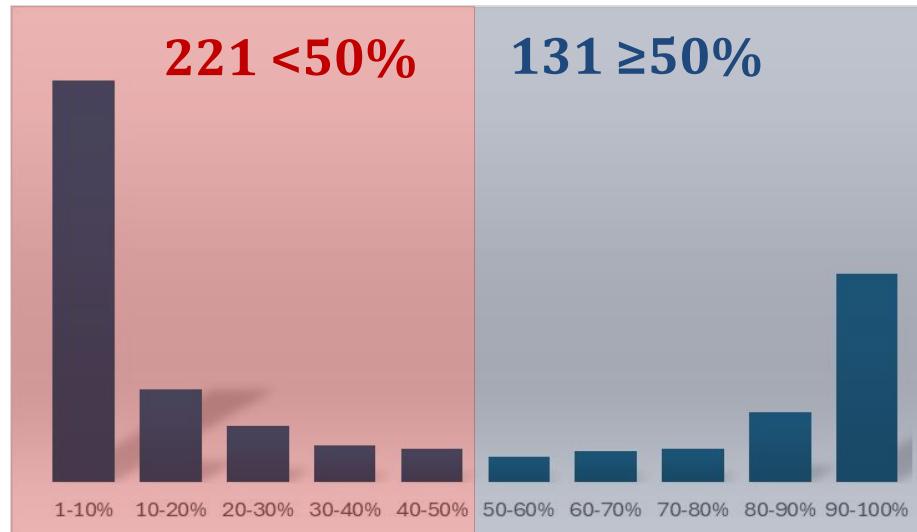
8%
33%

Low type II
High type II

POSSIBILITÉ D'IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE ?



352 PATIENTS AVEC UN CLONE HPN $\geq 1\%$



205 patients validés avec
PNN de type II et III évaluables

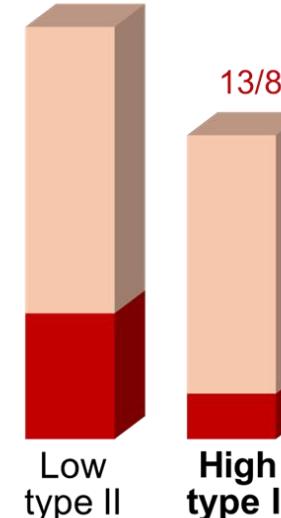


ASH 2024



HÉMOLYSE

36/118



THROMBOSE

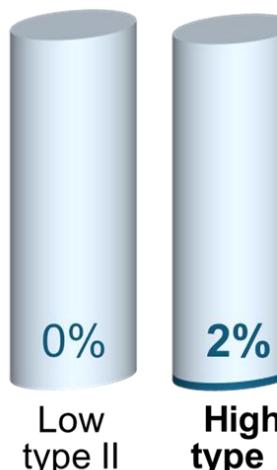
AU DIAGNOSTIC

0/118



+ SUIVI

0/118 2/87



TAKE HOME MESSAGES

- Le diagnostic de l'HPN se fait par cytométrie en flux (*la biologie moléculaire n'a aucun intérêt diagnostique*)
- La recherche de clone HPN se fait devant une insuffisance médullaire, une anémie hémolytique à TDA négatif et/ou une thrombose inexpliquée
- Les inhibiteurs du complément sont indiqués en cas d'hémolyse intravasculaire symptomatique ou de thrombose
- Au moins 40% des malades sont anémiques ou transfusés sous anti-C5
- Les inhibiteurs proximaux permettent d'obtenir une quasi normalisation de l'hémoglobine chez les patients qui présentent une hémolyse extra vasculaire de signification clinique

REMERCIEMENTS

The French Reference Center for aplastic anemia and PNH in Paris



Saint-Louis Hospital



Robert Debré Hospital



Institute of Hematology
IUH St-Louis

**F Sicre, T Leblanc, JH Dalle, M Fahd, A Baruchel, G Socié,
N Vasquez, W. Cuccini, J Soulier (Fanconi team),
C Kannengiesser, E Lainey, L Da Costa (Telomeres team)**
Véronique Frémeaux-Bacchi



Autres co-organisateurs du groupe CytHem-HPN

Magali Le Garff-Tavernier
Agathe Debliquis
Bernard Drenou



Webmaster



CRO CEN



Centres inscrits dans l'Observatoire

CHU Amiens, CHU Angers, CHU Besançon, CHU Avicenne Bobigny, CHU Bordeaux, Hôpital Ambroise Paré Boulogne, CHU Caen, CHU Clermont-Ferrand, CHU Henri Mondor Crétteil, CHU Dijon, CHU Grenoble, CHU Kremlin-Bicêtre, CHU La Réunion, Centre Hospitalier Le Mans, CHRU Lille, CHU Limoges, CHU La Conception Marseille, Institut Paoli Calmettes Marseille, CHU Timone Marseille, CHU Martinique, CHR Metz-Thionville, CHU Montpellier, GHRMSA Mulhouse, CHRU Nancy, CHU Nantes, CHU Nice, CHU Nîmes, CHR Orléans, Hôpital Cochin Paris, Hôpital Lariboisière Paris, Hôpital Necker Paris, CHU Pitie-Salpêtrière Paris, Hôpital St-Louis Paris, CHU Poitiers, CHU Reims, CHU Pontchaillou Rennes, CHU Charles Nicolle Rouen, CHU St-Etienne, Laboratoire Cerba St-Ouen, CHU Strasbourg, CHU Toulouse, CHRU Tours, CHU Montpellier

Webmaster



Promoteur
Observatoire

