



# 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

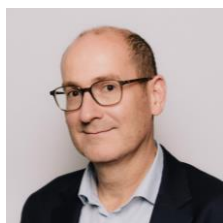
Co-coordonnatrice groupe CytHem-HPN

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 ?



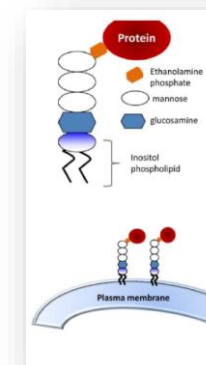
- Mutation du gène *PIG-A* dans CSH

→ atteinte de toutes les cellules sanguines matures circulantes

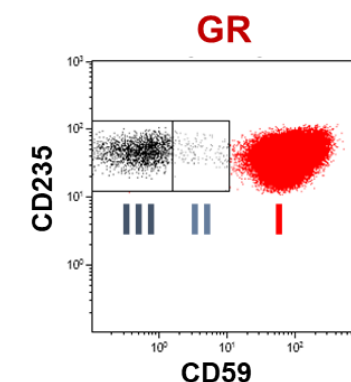
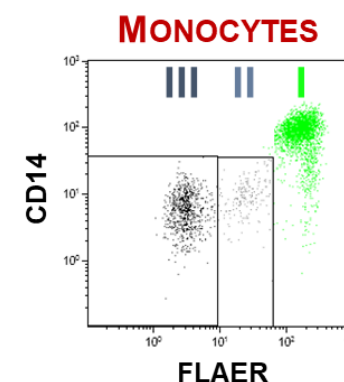
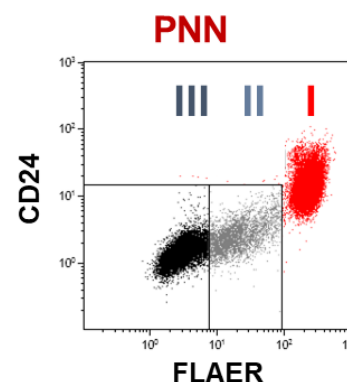
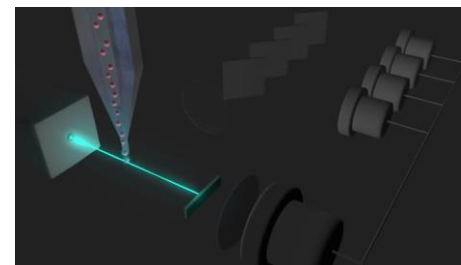
- Recherche de clone HPN sur le sang par Cytométrie en flux

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

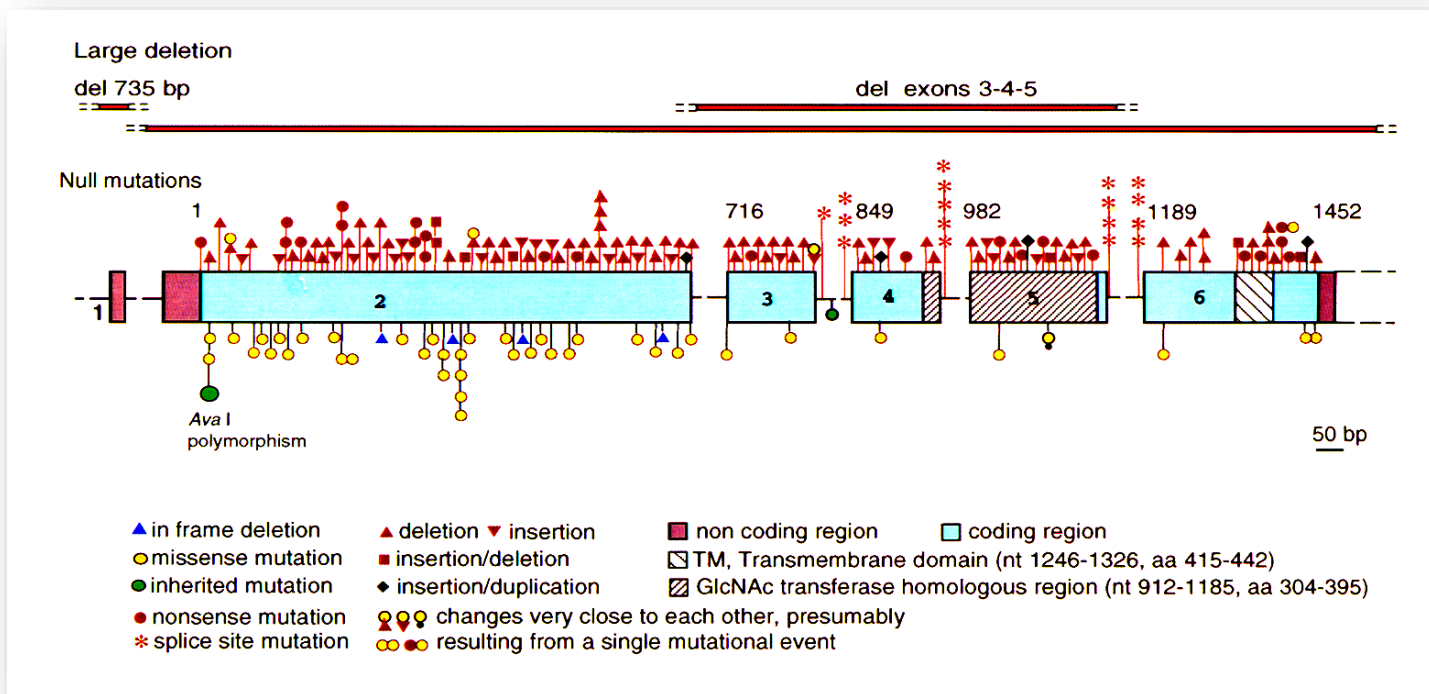
**Taille totale clone HPN %  
= % Type III + % Type II**



*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

# 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*

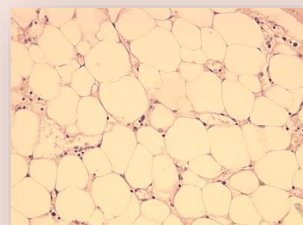
- Hémoglobinurie



*26% des patients au diagnostic*

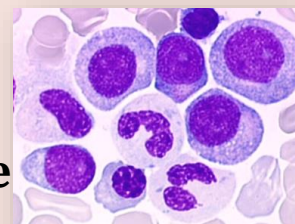
## INSUFFISANCE MÉDULLAIRE

- Aplasie médullaire



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

- SMD  
+ Hypoplasique  
+ Signes d'hémolyse



- Cytopénie(s) inexpliquée(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 ?**

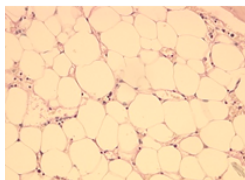
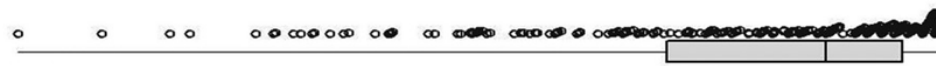




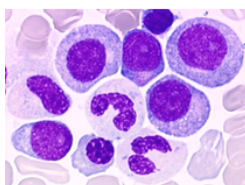
# LIEN ENTRE TAILLE DU CLONE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES ?



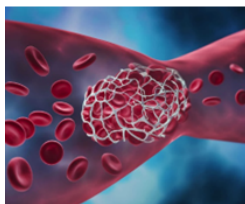
**Haemolytic**



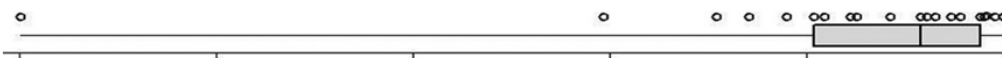
**Cytopenia**



**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 $<1\%$ ?



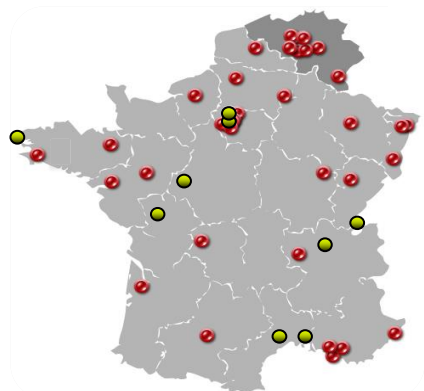
## RECHERCHE DE CLONES HPN EN FRANCE DEPUIS 2010

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

Workshop du groupe  
français HPN<sup>AFC</sup>

HPN<sup>AFC</sup>

Programme de  
comparaisons  
interlaboratoires



*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

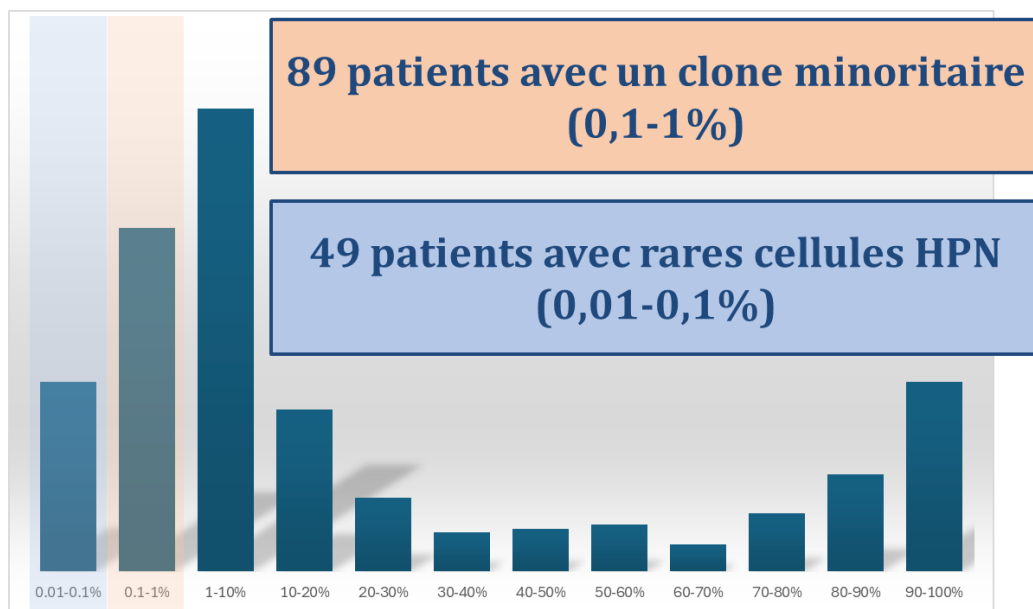
OBSERVATOIRE NATIONAL  
DES CLONES HPN



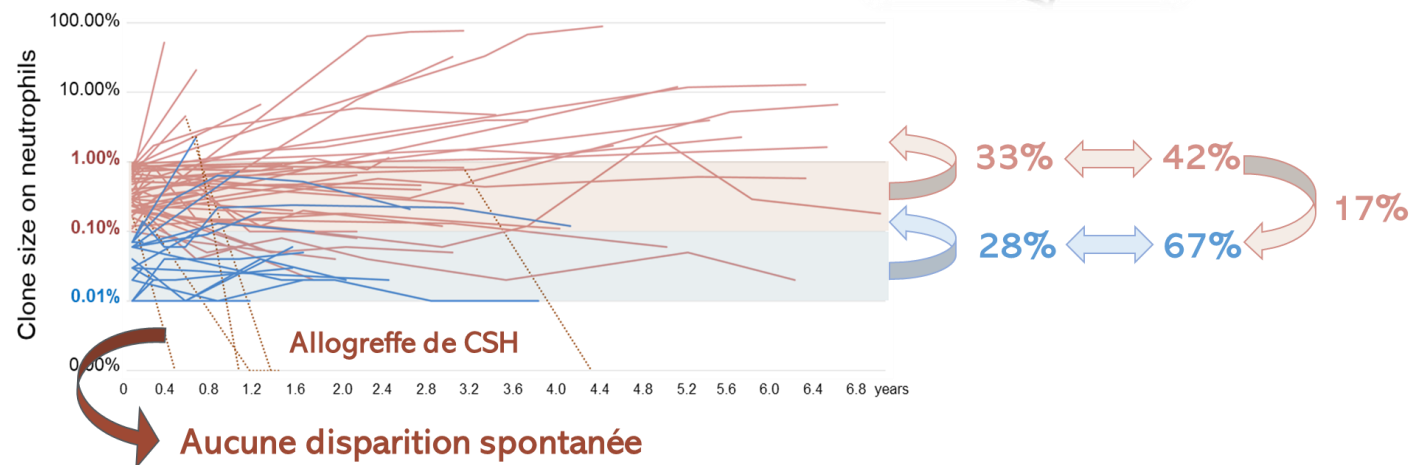
ASH 2022



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<sup>ère</sup> intention ?*

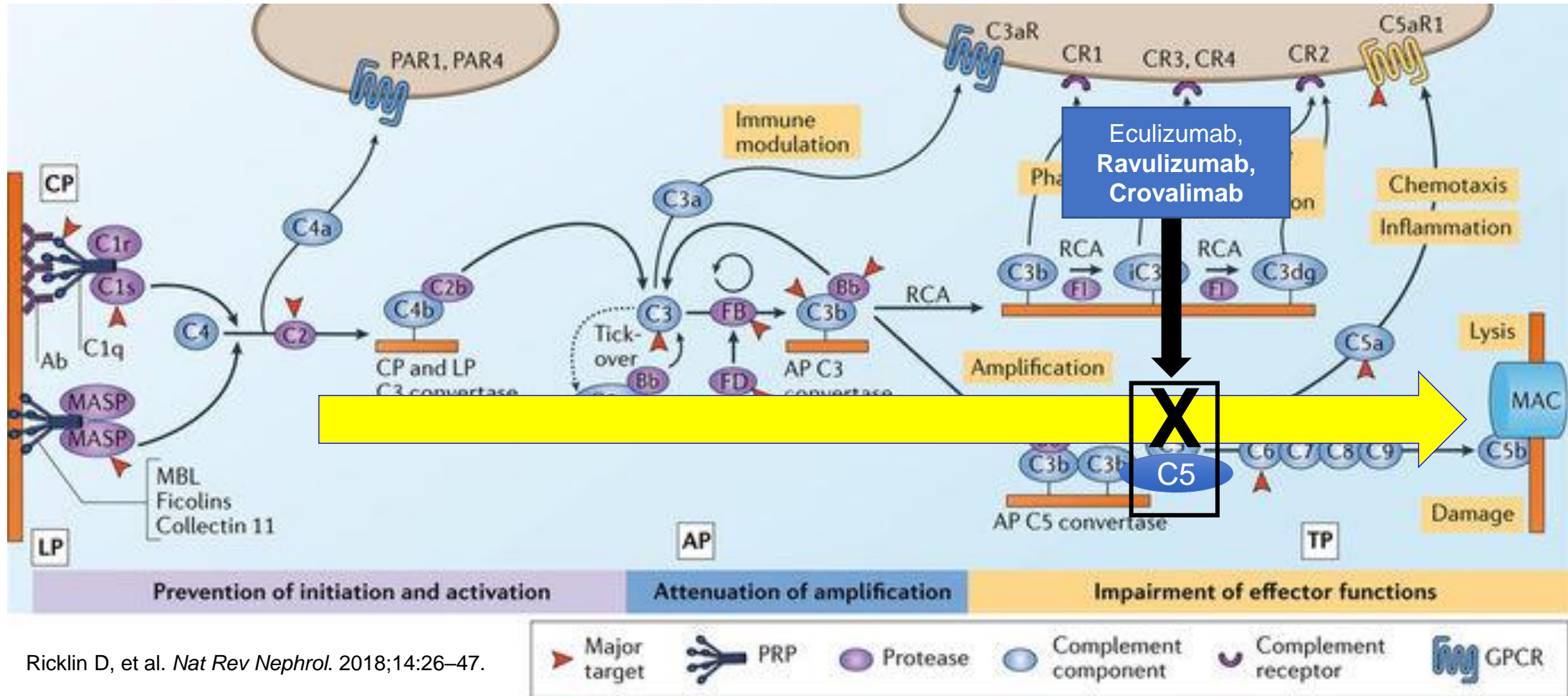






# LES ANTI-C5 SONT-ILS TOUJOURS UTILISÉS EN 1<sup>ÈRE</sup> INTENTION ?

## COMPLEMENT INHIBITION IN PNH



Ricklin D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:26–47.

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.

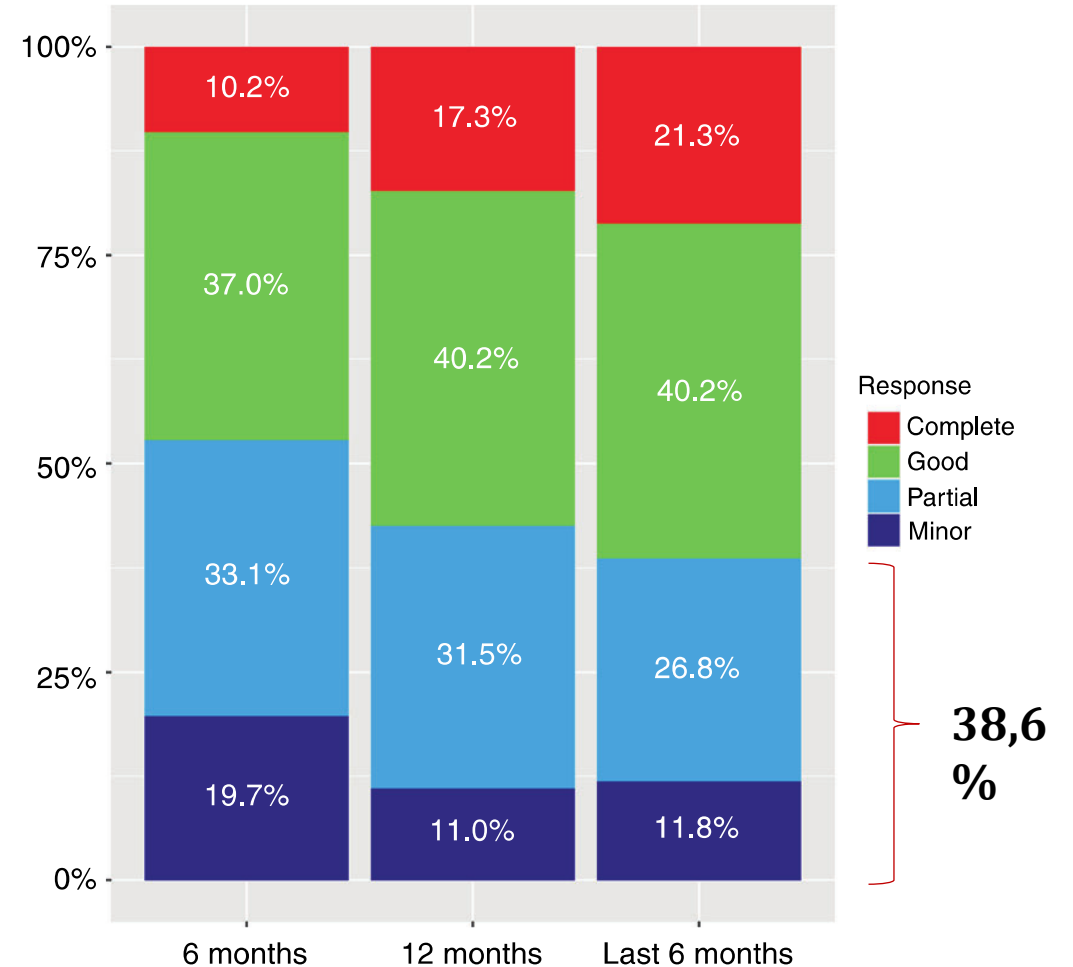
# LES ANTI-C5 SONT-ILS TOUJOURS UTILISÉS EN 1<sup>ÈRE</sup> INTENTION ?



## ANTI-C5 IN HEMOLYTIC PNH – LIMITATIONS

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

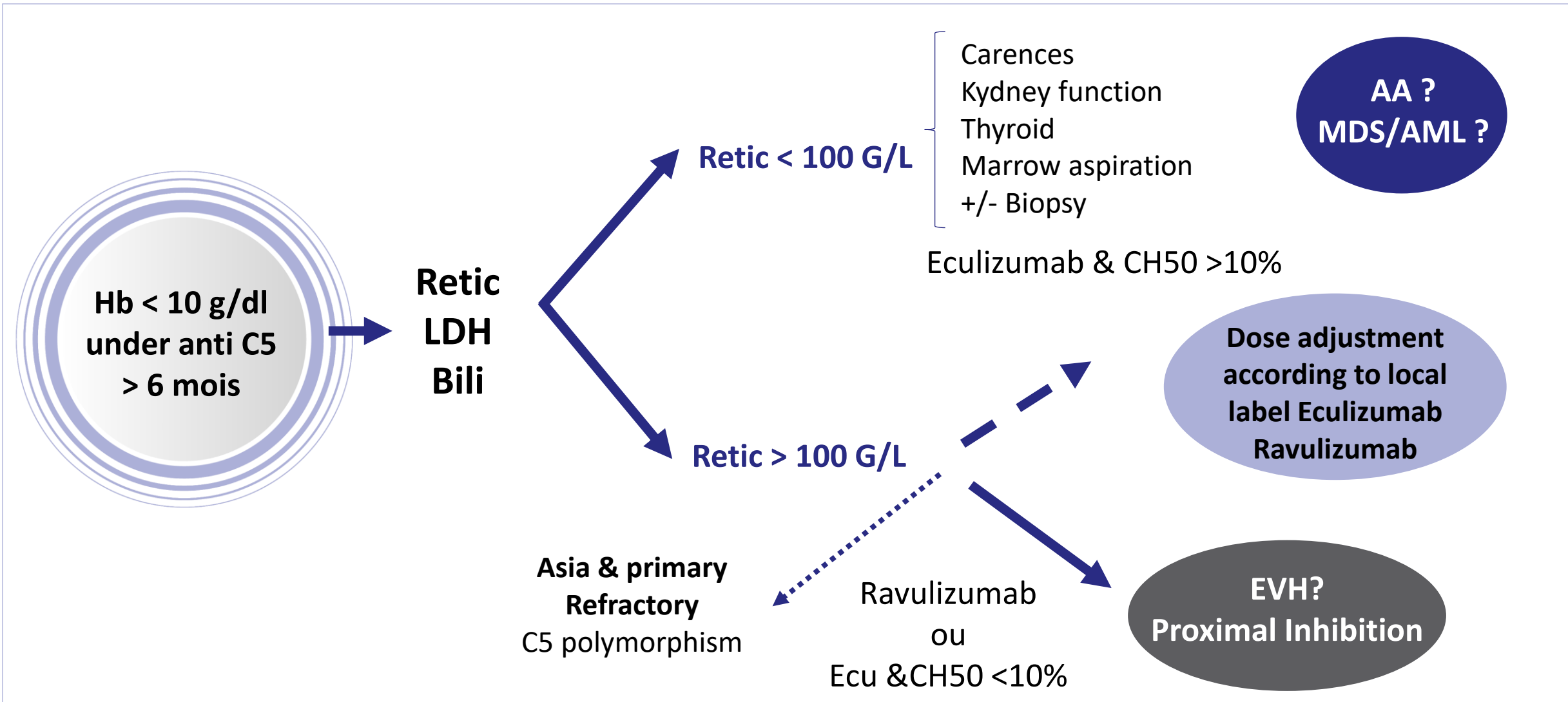
- **160** patients HPN traités par eculizumab
- Median duration **5.8 years** (0.5–14.5) (10% < 18 months)
- Censored for new treatment (35) of BMT (2)
- Dosage:
  - > 900 mg (83%)
  - > 1200 mg (17%)



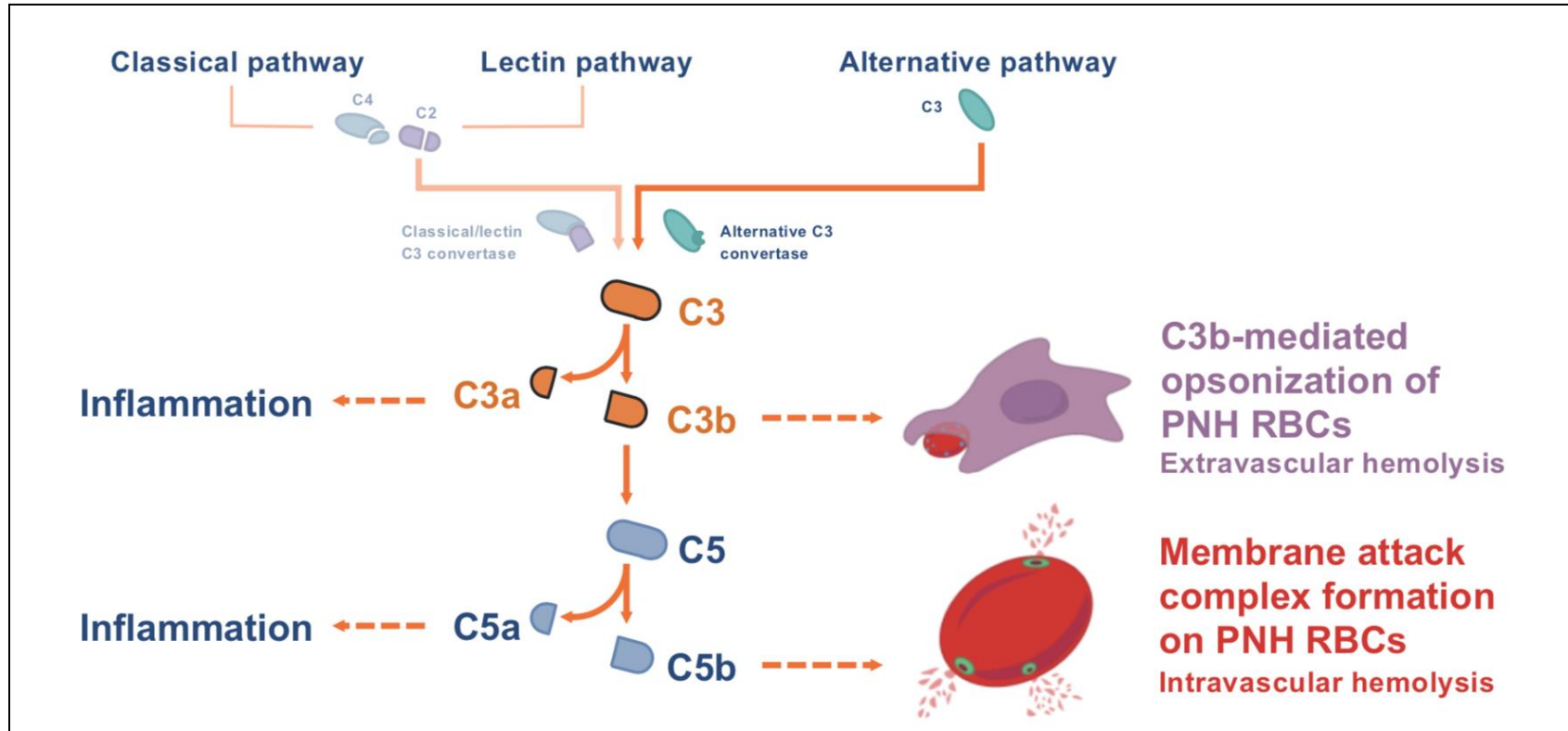
# LES ANTI-C5 SONT-ILS TOUJOURS UTILISÉS EN 1<sup>ÈRE</sup> INTENTION ?



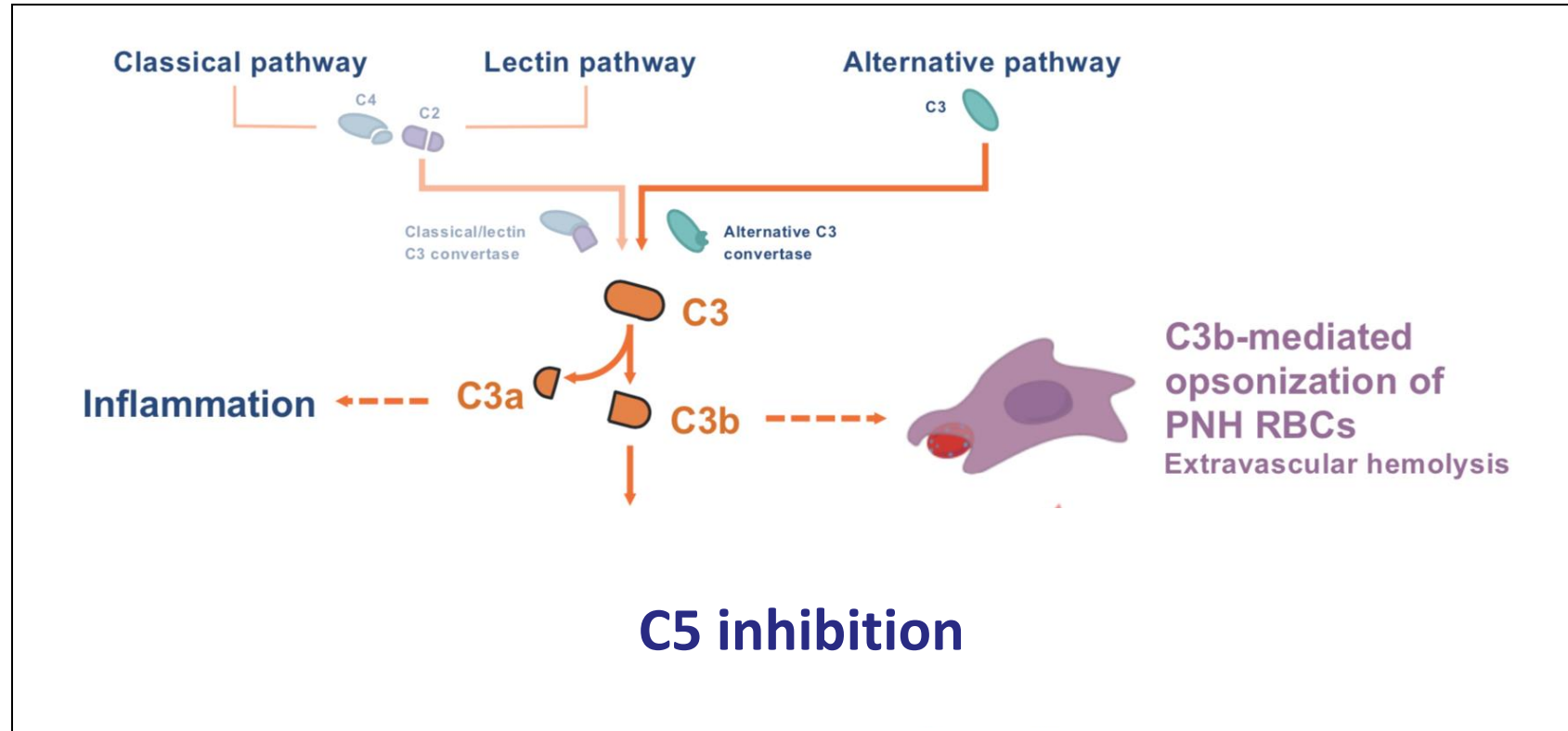
## ANTI-C5 IN HEMOLYTIC PNH – LIMITATIONS



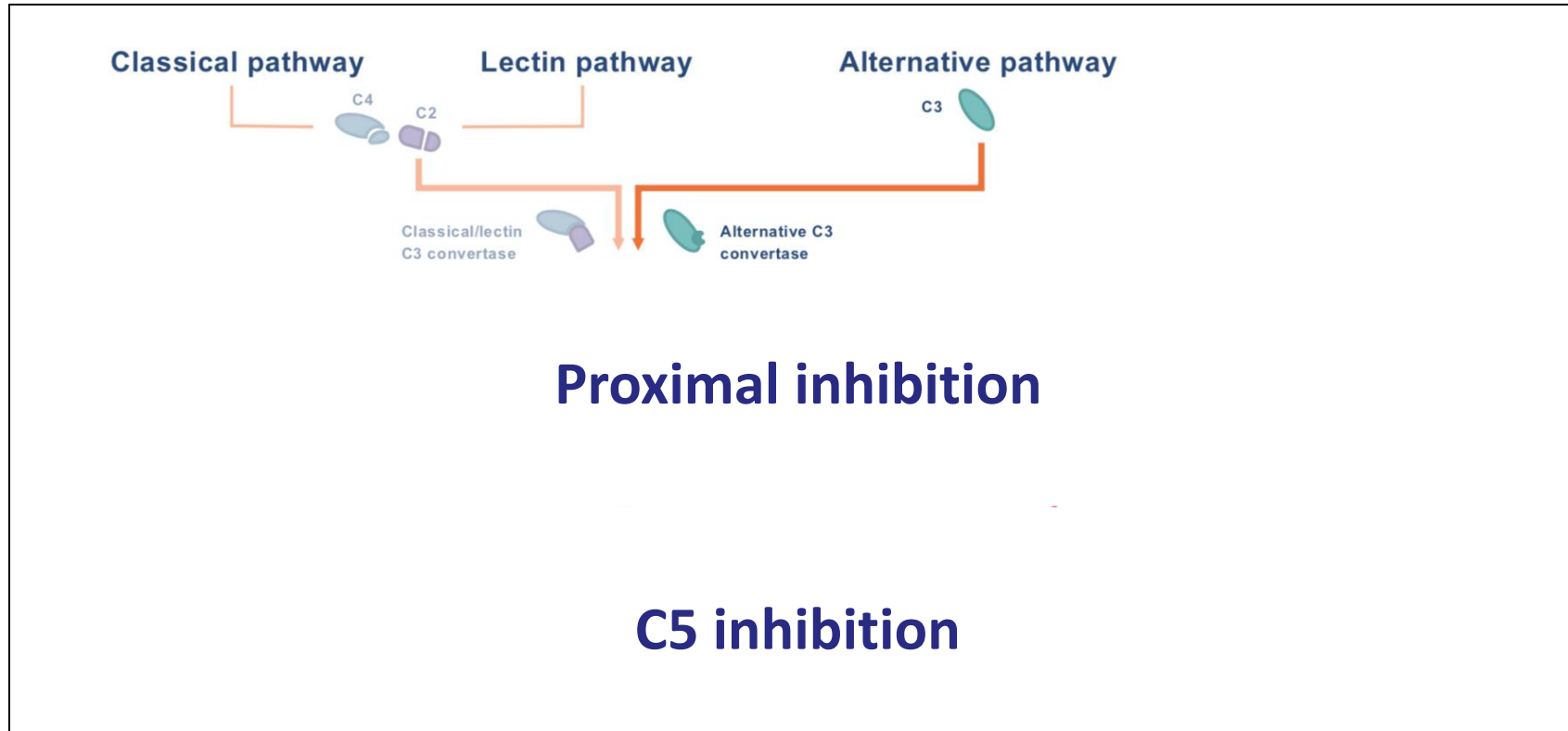
# MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE ?



# MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE ?



# MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE ?

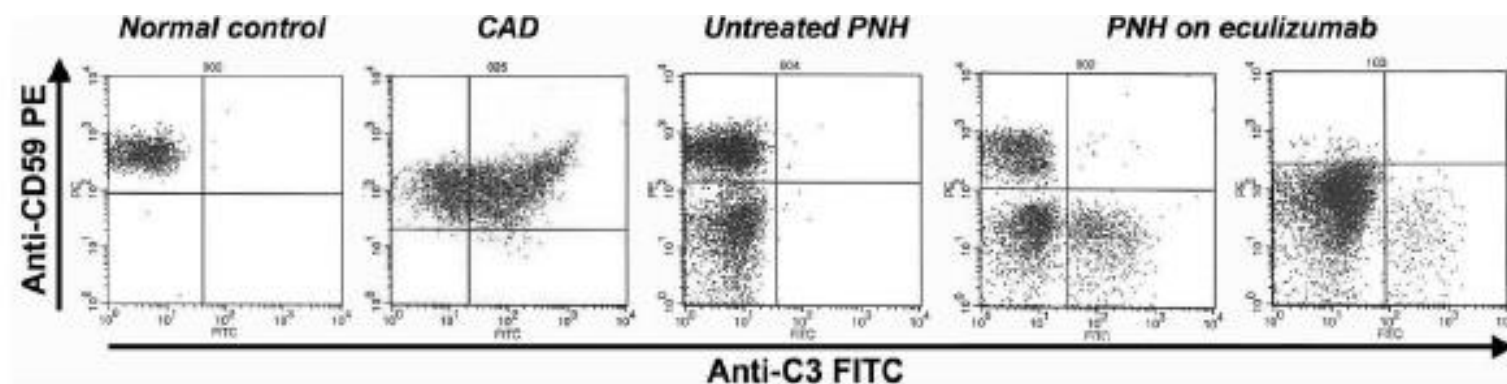




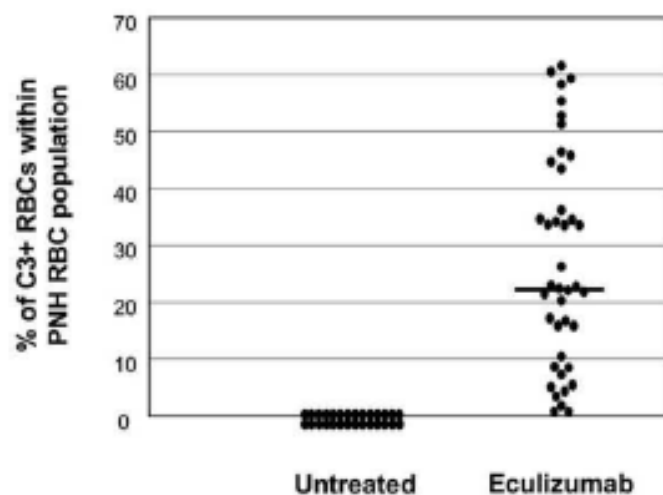
# UTILITÉ DE NOUVEAUX TESTS CYTOMETRIQUES ?



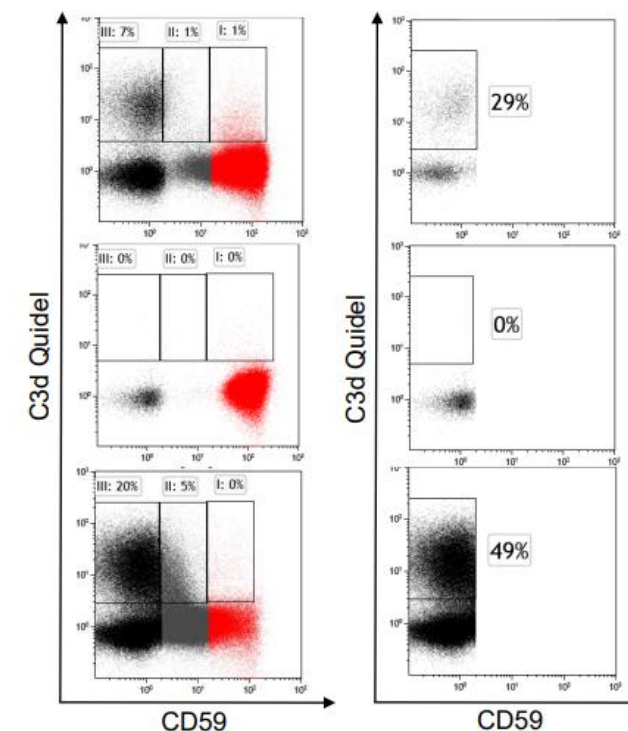
## ANALYSE DE LA FRACTION C3 SUR LES HÉMATIES DÉFICITAIRES EN CD59



*Risitano AM et al, Blood 2009*



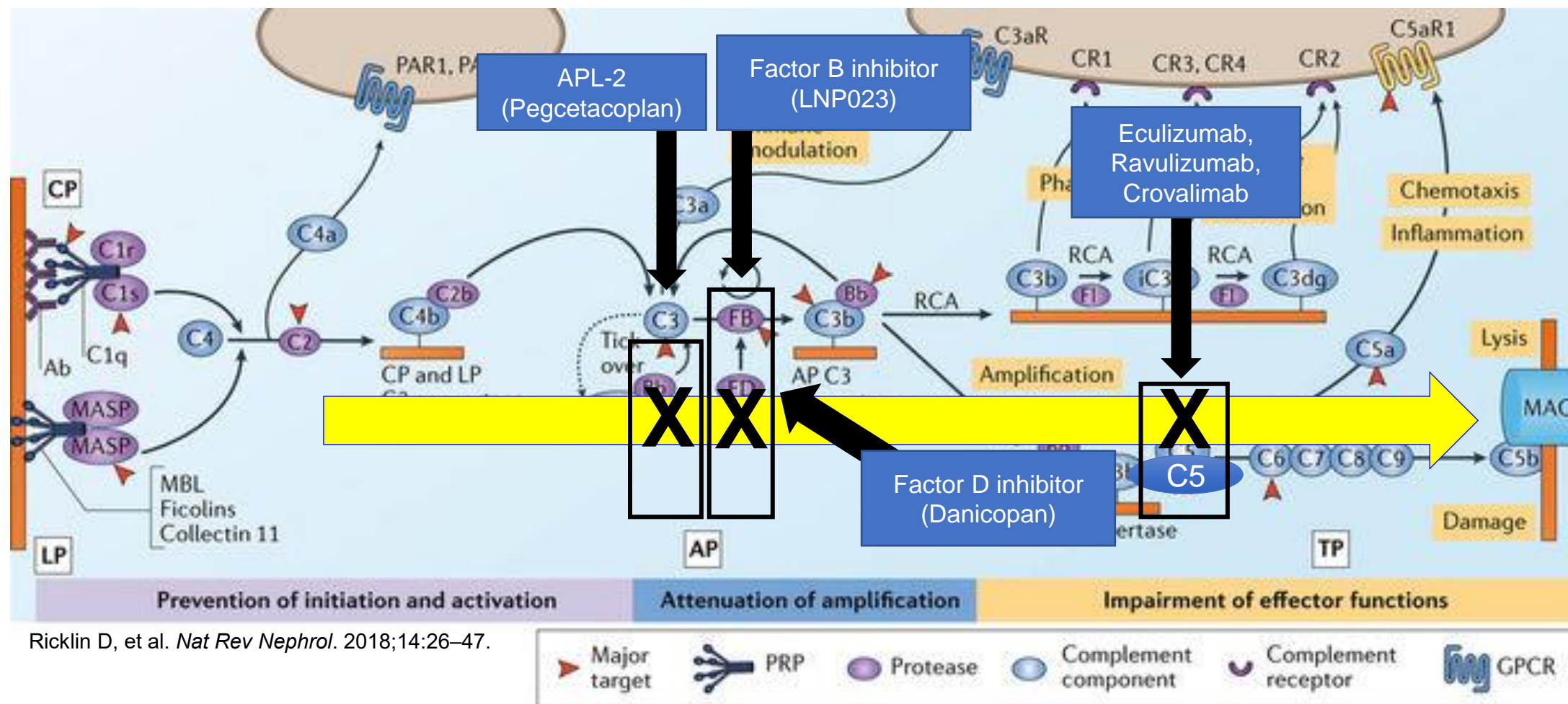
**Lien avec réponse  
au traitement ?**



*Courtoisie Agathe Debliquis*



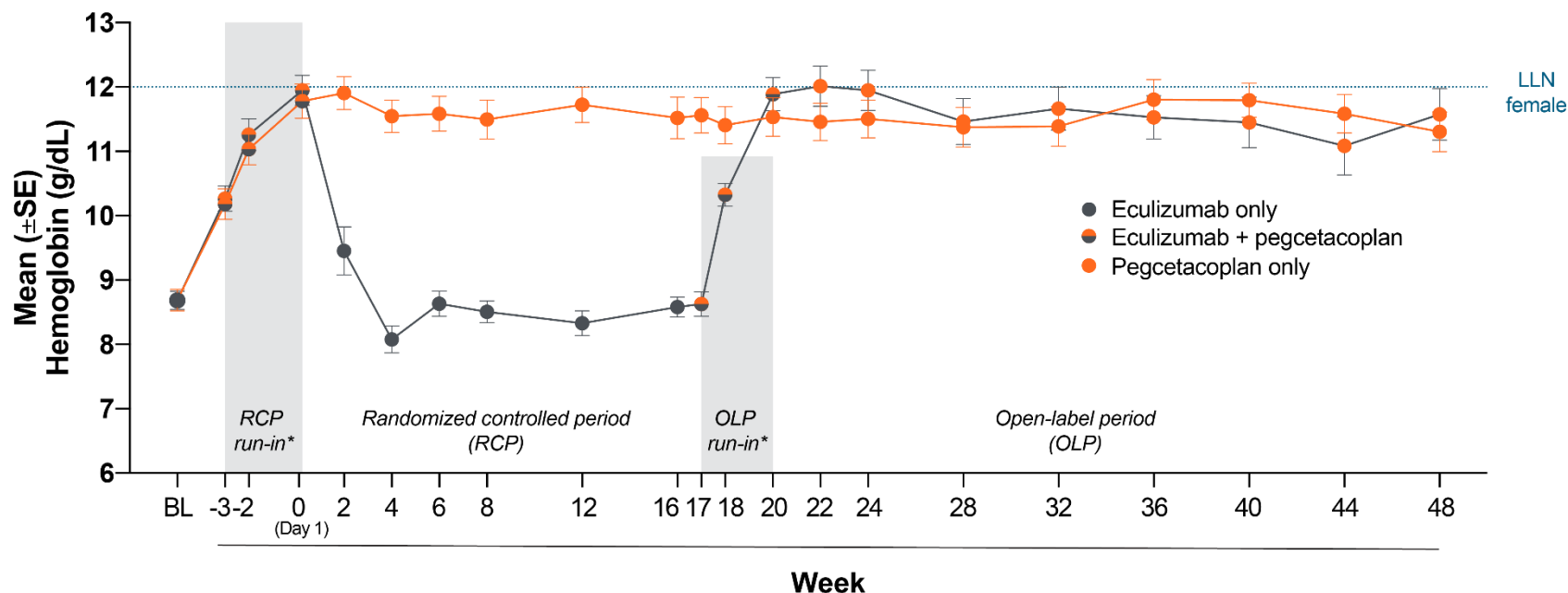
# INHIBITEURS PROXIMAUX DANS L'HPN



Ricklin D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:26–47.

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



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

Using all available data regardless of transfusion events.

\*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

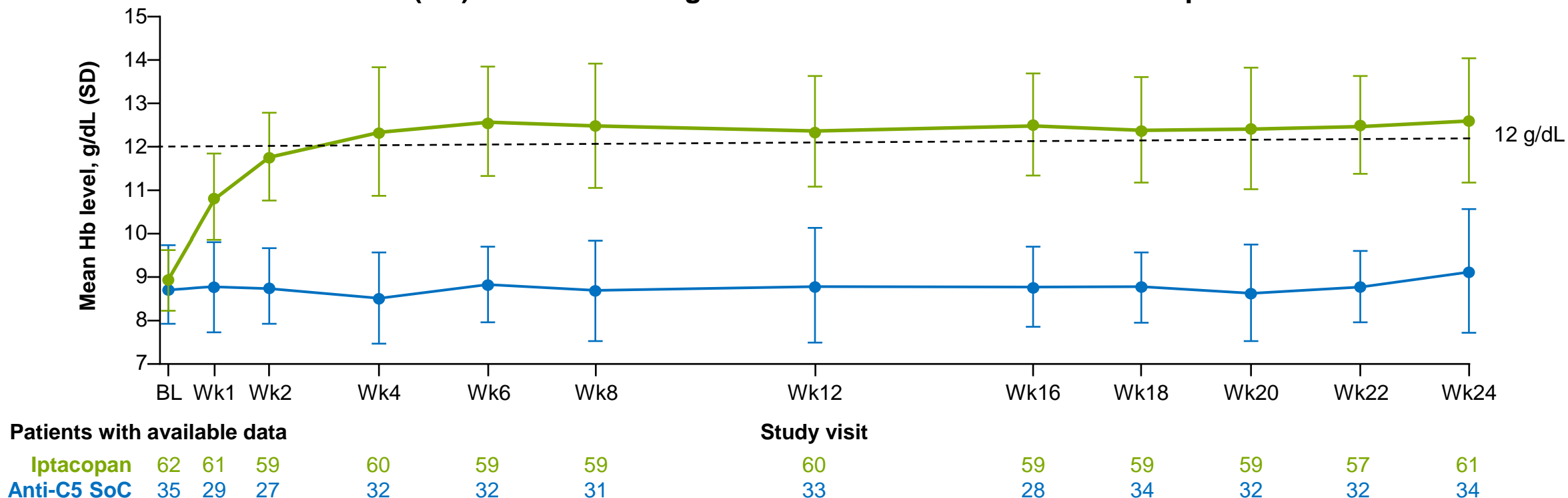
- **Sustained hemoglobin levels in the PEG-to-PEG group** from Week 16 through Week 48 (no significant difference in hemoglobin levels between Week 16 and Week 48 in the PEG-to-PEG group;  $p=0.14^a$ )
- **Significant improvement in hemoglobin levels in the ECU-to-PEG group** from Week 16 through Week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

Mean Hb (SD) over time during the 24-week randomized treatment period<sup>‡</sup>

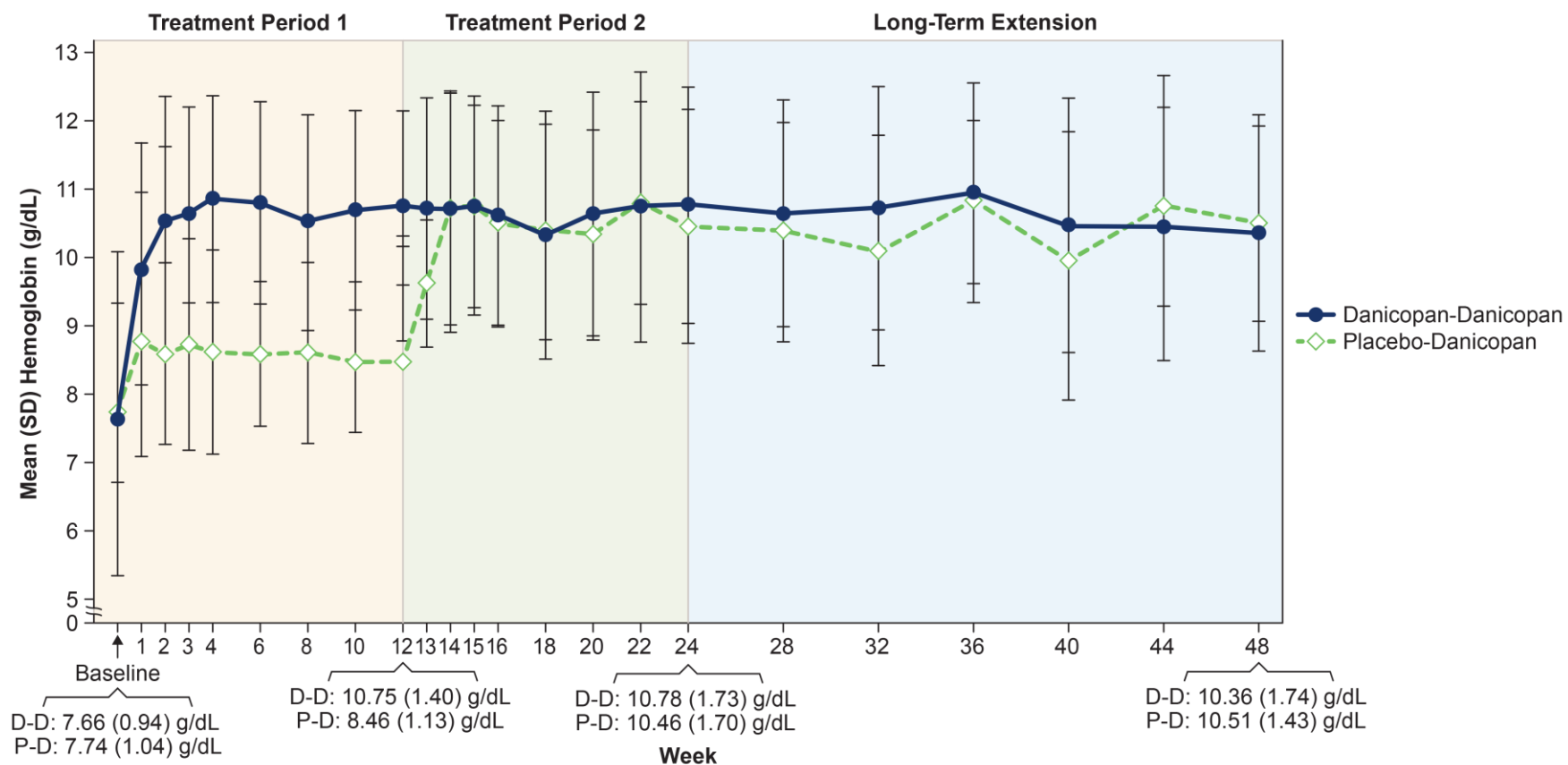


\*Between Days 126 and 168 (excluding values within 30 days of RBC transfusion); <sup>†</sup>A repeated measures model, adjusting for covariates including baseline Hb, was used for comparisons between the treatment arms. *P* value is two-sided and unadjusted; <sup>‡</sup>Includes post-transfusion data. 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

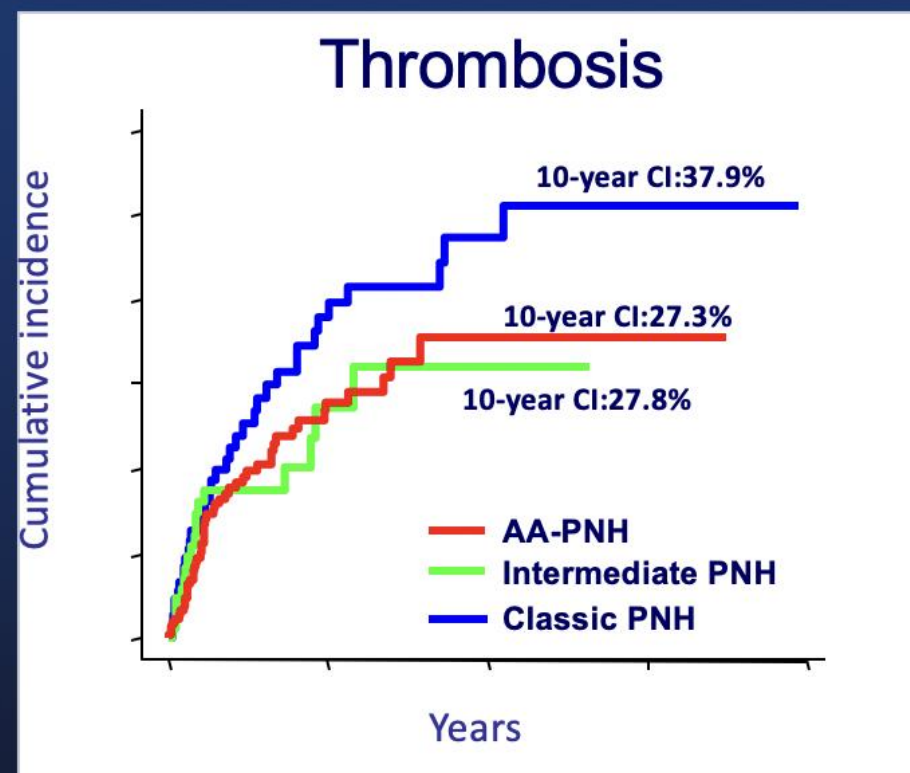


# QUEL RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES ?

*Possibilité d'identifier les patients à risque ?*



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

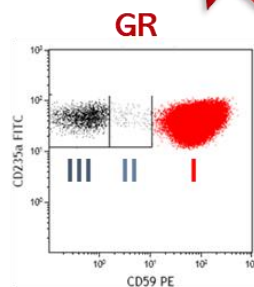




# POSSIBILITÉ D'IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE ?



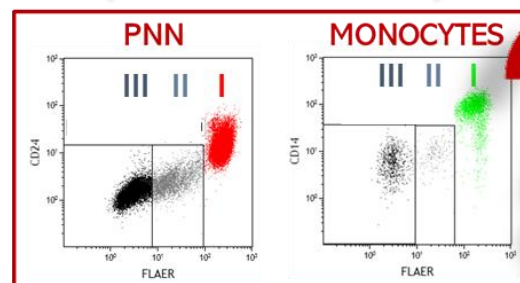
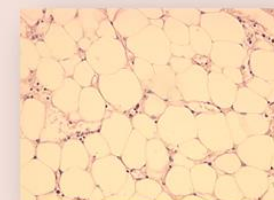
## ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ACQUISE



*Richards, BJH 2020*



## APLASIE MÉDULLAIRE



## THROMBOSES INEXPLIQUÉES

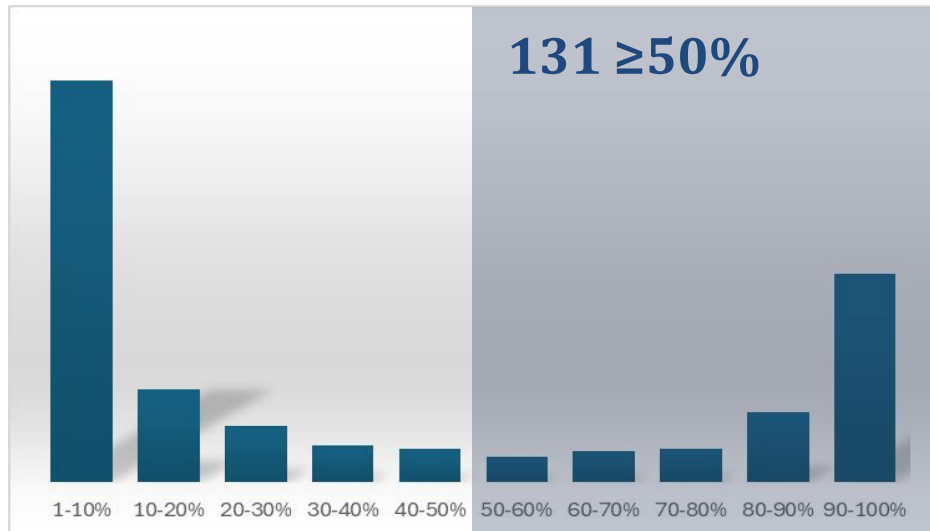


*Peffault de Latour, Blood 2008*  
*Parker, Blood 2005*  
*Hillmen, NEJM 1995*

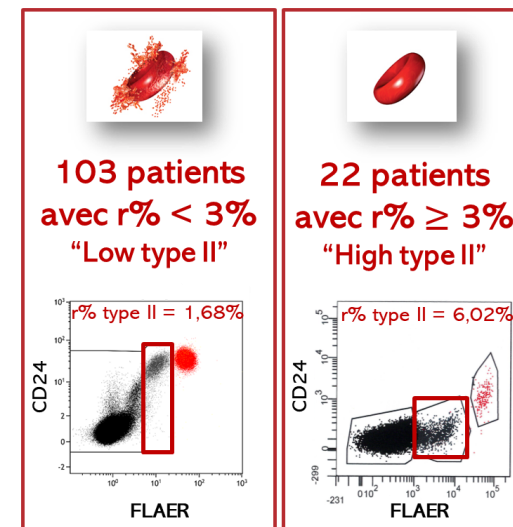
# POSSIBILITÉ D'IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE ?



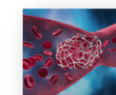
**352 PATIENTS AVEC UN CLONE HPN  $\geq 1\%$**



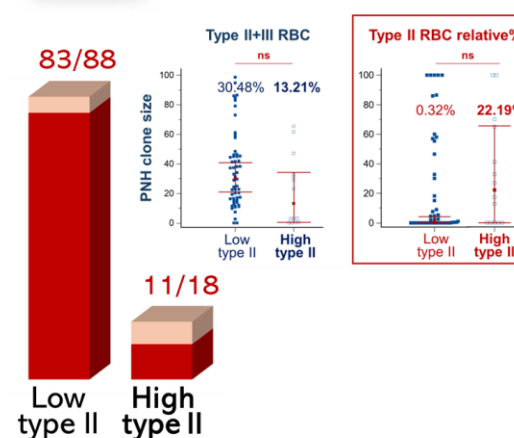
**125 patients  
validés avec  
PNN de type II et  
III évaluables**



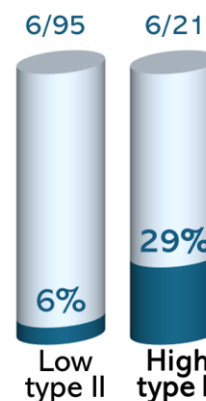
**HÉMOLYSE**



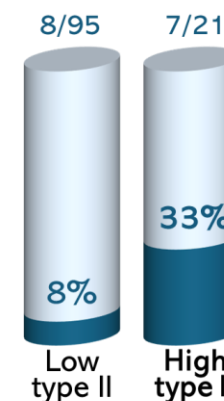
**THROMBOSE**



**AU DIAGNOSTIC**



**+ SUIVI**





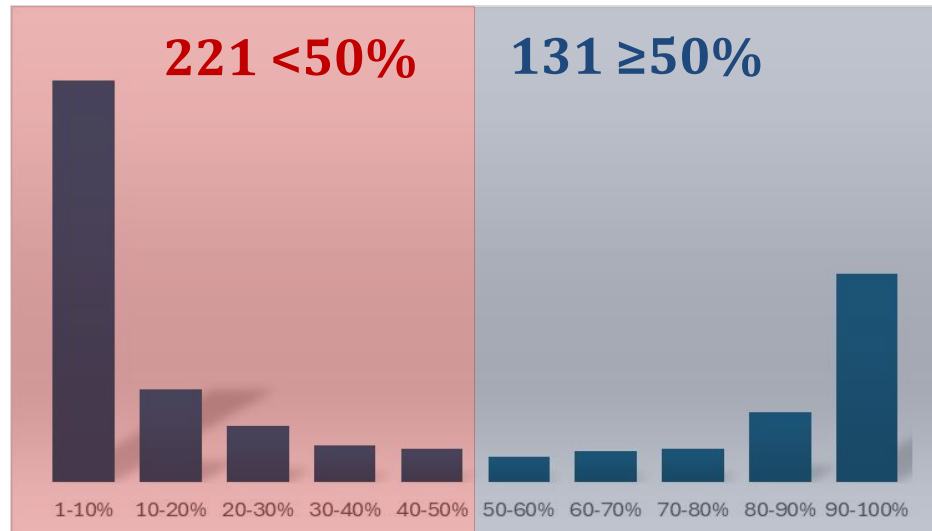
# POSSIBILITÉ D'IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE ?



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



**ASH 2024**



**HÉMOLYSE**

36/118



Low  
type II

13/87



High  
type II



**THROMBOSE**

AU DIAGNOSTIC

0/118



Low  
type II

0/87



High  
type II

+ SUIVI

0/118



Low  
type II

2/87



High  
type II



**205 patients validés avec  
PNN de type II et III évaluable**



## ***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. Cuccuini, 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**



## Centres inscrits dans l'Observatoire



**CRO CEN**

CHU Amiens, CHU Angers, CHU Besançon, CHU Avicenne Bobigny, CHU Bordeaux, Hôpital Ambroise Paré Boulogne, CHU Caen, CHU Clermont-Ferrand, CHU Henri Mondor Créteil, 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 Pitié-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**

