

HPN

*Guide pratique destiné aux infirmières
et aux professionnels du paramédical*

Comprendre l'HPN



L'objectif de cette brochure est de présenter une vue d'ensemble des causes, des signes et des symptômes, ainsi que du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Le rôle primordial des infirmières dans les soins des patients atteints d'HPN et des sujets portant sur l'aspect pratique des soins infirmiers y sont abordés.

Les termes soulignés sont définis dans le Glossaire figurant à la fin de la brochure.

1

À propos du sang

Pages 7 – 8

2

Qu'est-ce que l'HPN ?

Pages 9 – 12

3

Signes et symptômes de l'HPN

Pages 13 – 16

7

Rôle clé des infirmières dans les soins des patients atteints d'HPN

Pages 27 – 32

4

Évaluation et diagnostic

Pages 17– 22

8

Liste des ressources

Page 33

5

Options de prise en charge et traitement de l'HPN

Pages 23 – 24

G

Glossaire

Pages 35 – 36

6

Conseils généraux destinés aux patients atteints d'HPN et aux aidants

Pages 25 – 26

À propos du sang

7

Le sang circule constamment à travers le corps par l'action de pompage du cœur, en délivrant des nutriments aux cellules et en éliminant les déchets. Environ 50 % du sang est constitué de plasma et les 50 % restants sont constitués de cellules.¹

Les cellules sanguines sont produites dans la moelle osseuse et se répartissent en trois catégories : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.¹

Les **globules rouges** (érythrocytes) font circuler l'oxygène dans le corps. Ils contiennent de l'hémoglobine, ou Hb, qui donne leur couleur aux globules rouges.

Les **globules blancs** (leucocytes) jouent un rôle majeur dans les réponses inflammatoires et immunitaires.

Les **plaquettes** (thrombocytes) sont impliquées dans les stades initiaux de la thrombose et l'arrêt des saignements.

Les troubles sanguins peuvent provoquer des affections et des maladies engageant le pronostic vital. L'un de ces troubles est l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Qu'est-ce que l'HPN ?

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie chronique rare qui peut avoir des manifestations aiguës. C'est une affection sanguine dans laquelle l'activation chronique non contrôlée du système du complément contre les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes entraîne un risque considérablement majoré de thrombose, qui, en l'absence de traitement, provoque une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité.¹⁻³ Cette augmentation du risque thrombotique est partiellement due à l'hémolyse des globules rouges et aux effets toxiques de l'hémoglobine libre dans la circulation.³

L'HPN est une maladie hémolytique rare. L'absence de bouclier de protéines protectrices à la surface des cellules sanguines les rend vulnérables à la destruction par une partie du système immunitaire appelée le système du complément. Le système du complément peut détruire les globules rouges, entraînant une perte chronique ou aiguë d'hémoglobine.³⁻⁵ Une augmentation importante du risque thrombotique est associée à ce processus hémolytique qui peut être potentiellement fatal.^{3,4}

Certaines causes de l'HPN sont bien établies et d'autres sont encore à l'étude. L'HPN survient souvent dans le cadre de syndromes d'insuffisance de la moelle osseuse (IMO) comme l'anémie aplasique (AA) et le syndrome myélodysplasique (SMD). Or, tel n'est pas toujours le cas, et les patients peuvent présenter une HPN isolée, également appelée « HPN classique ». ⁶



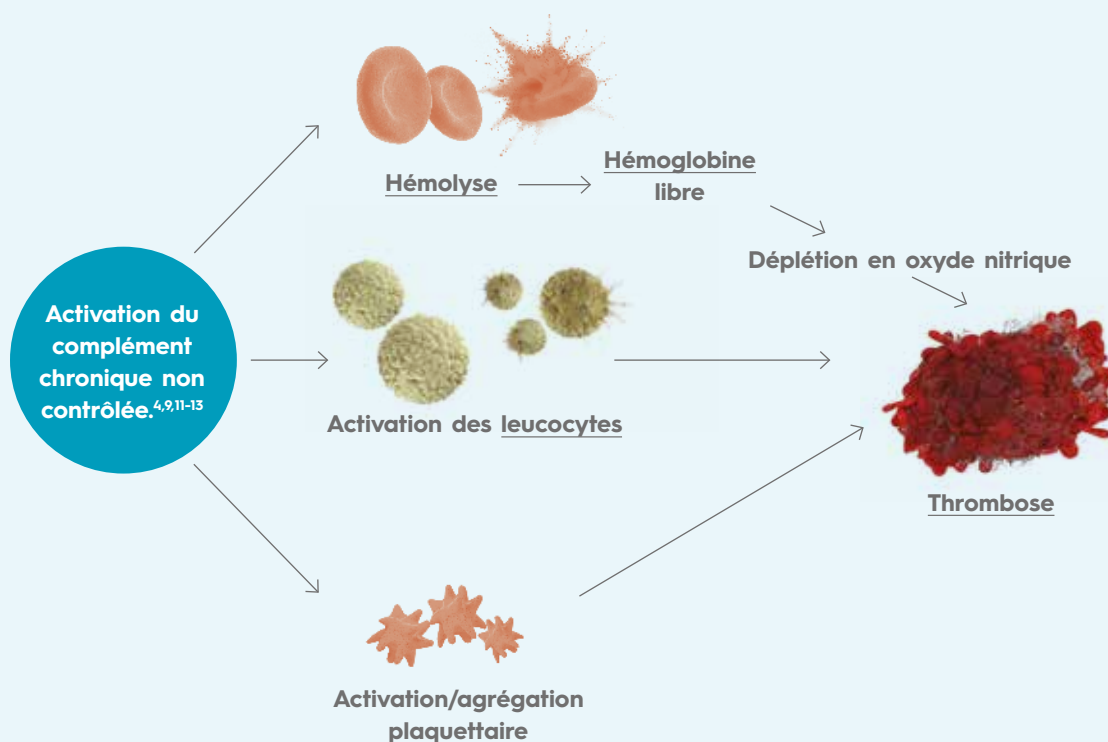
Physiopathologie de l'HPN

Le système du complément fait partie du système immunitaire et se compose d'un groupe d'environ 25 protéines qui agissent conjointement pour aider les anticorps à détruire les bactéries, les virus et les cellules anormales.⁷ Dans les lignées cellulaires sanguines normales, l'action du système du complément est contrôlée par les protéines régulatrices du système du complément fixées à la surface des cellules par une ancre glycolipide appelée glycosylphosphatidylinositol (GPI).^{1,3,8}

Le GPI est produit par l'enzyme PIG-A. Les patients atteints d'HPN présentent une mutation du gène PIG-A. Par conséquent, les globules rouges affectés sont déficients en ancre GPI, ce qui entraîne une déficience en deux protéines régulatrices clés du système du complément, CD55 et CD59.⁹ En l'absence de ces protéines régulatrices, le système du

complément est activé et forme un complexe d'attaque membranaire. Ce complexe d'attaque membranaire amorce le processus destructeur d'hémolyse et active d'autres composants du sang tels que les leucocytes et les plaquettes, conduisant à un risque élevé de thrombose.^{4,5,10} Il est important de noter que la production du système du complément est amplifiée au cours des épisodes infectieux, ce qui peut exacerber les symptômes d'HPN et produire une présentation plus aiguë.³

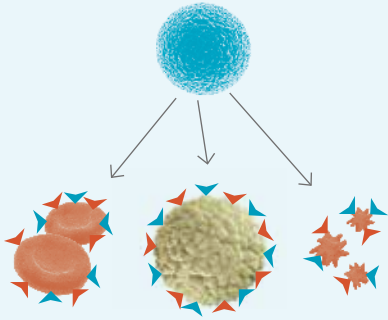
Chez certains patients atteints d'HPN, la moelle osseuse, qui est responsable de la production de cellules sanguines saines, ne fonctionne pas correctement. Actuellement, les causes de l'IMO sous-tendant l'HPN sont mal comprises.⁶



Types de cellules HPN

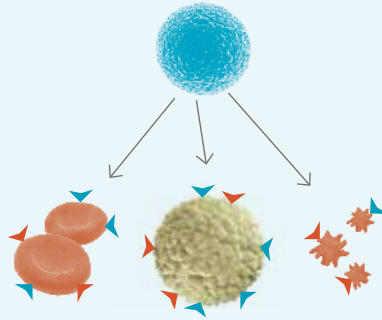
Les cellules sanguines des personnes atteintes d'HPN se répartissent en trois types⁴ :

Cellule souche normale (type I)



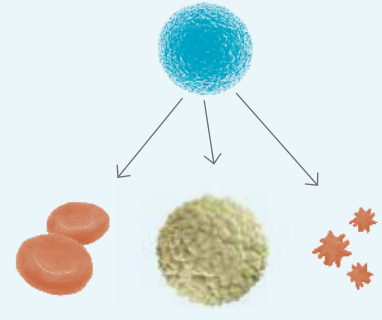
Les **cellules HPN I** (également appelée cellules de type I) sont des cellules sanguines normales présentant des ancres GPI à leur surface, avec des protéines régulatrices du système du complément (CD55 et CD59) liées.

Cellule souche HPN (type II)



Les **cellules HPN II** (également appelées cellules de type II) ont un déficit en ancres GPI à leur surface et présentent donc une déficience en protéines régulatrices du système du complément CD55 et CD59. Ainsi, les globules rouges affectés sont plus sensibles à la destruction par le système du complément, et les leucocytes et les plaquettes affectés sont activés par ce système.

Cellule souche HPN (type III)



Les **cellules HPN III** (également appelées cellules de type III) n'ont pas d'ancres GPI, et par conséquent, pas de protéines régulatrices du système du complément CD55 et CD59 à leur surface. Les globules rouges affectés sont plus sensibles à la destruction par le système du complément, tandis que les leucocytes et les plaquettes affectés sont activés par ce système.



Que sont les clones de cellules HPN et que représente la taille du clone HPN ?

Les cellules sanguines affectées par l'HPN, comme les cellules HPN II et HPN III, sont appelées des clones HPN. Ces cellules présentent un déficit en ancrés GPI, et par conséquent, sont dépourvues de protéines régulatrices protectrices du système du complément (CD55 et CD59) à leur surface.¹⁵

.....

La taille du clone HPN désigne la proportion de cellules affectées par l'HPN par rapport aux cellules normales dans la population cellulaire totale. Ainsi, un patient présentant des protéines régulatrices du système du complément sur 40 % de ses cellules et aucune protéine régulatrice du système du complément sur les 60 % de cellules restants a une taille de clone HPN de 60 %.

.....

La taille du clone HPN peut varier considérablement, certains patients ayant très peu de clones HPN et d'autres une quasi-totalité. En outre, la taille du clone HPN peut varier au fil du temps et doit être contrôlée régulièrement, dans la mesure où elle peut permettre d'obtenir des informations sur la maladie.¹⁵ Le nombre de granulocytes est la donnée la plus fiable en raison de leur plus longue durée de vie et du fait que les globules rouges peuvent provenir de transfusions.¹⁵

Qui peut être atteint d'HPN ?

L'HPN est une maladie génétique acquise très rare (et non une maladie héréditaire). Les données les plus fiables sur l'incidence et la prévalence de l'HPN proviennent d'un travail entrepris dans le Yorkshire, en Angleterre. Dans cette étude, la prévalence des patients ayant des clones HPN de toute taille est de 15,9 par million, et l'incidence est de 1,3 par million de la population totale.¹⁶ L'HPN ne peut être transmise des parents à l'enfant.⁷ L'HPN touche autant d'hommes que de femmes, et, bien qu'elle survienne dans toutes les tranches d'âge (y compris chez l'enfant), elle est le plus souvent diagnostiquée vers 30-35 ans. L'HPN est associée à divers signes et symptômes qui peuvent sembler indépendants les uns des autres ou être communs à d'autres maladies ; il n'est donc pas rare que des mois ou des années se passent avant que le bon diagnostic ne soit posé.¹⁷

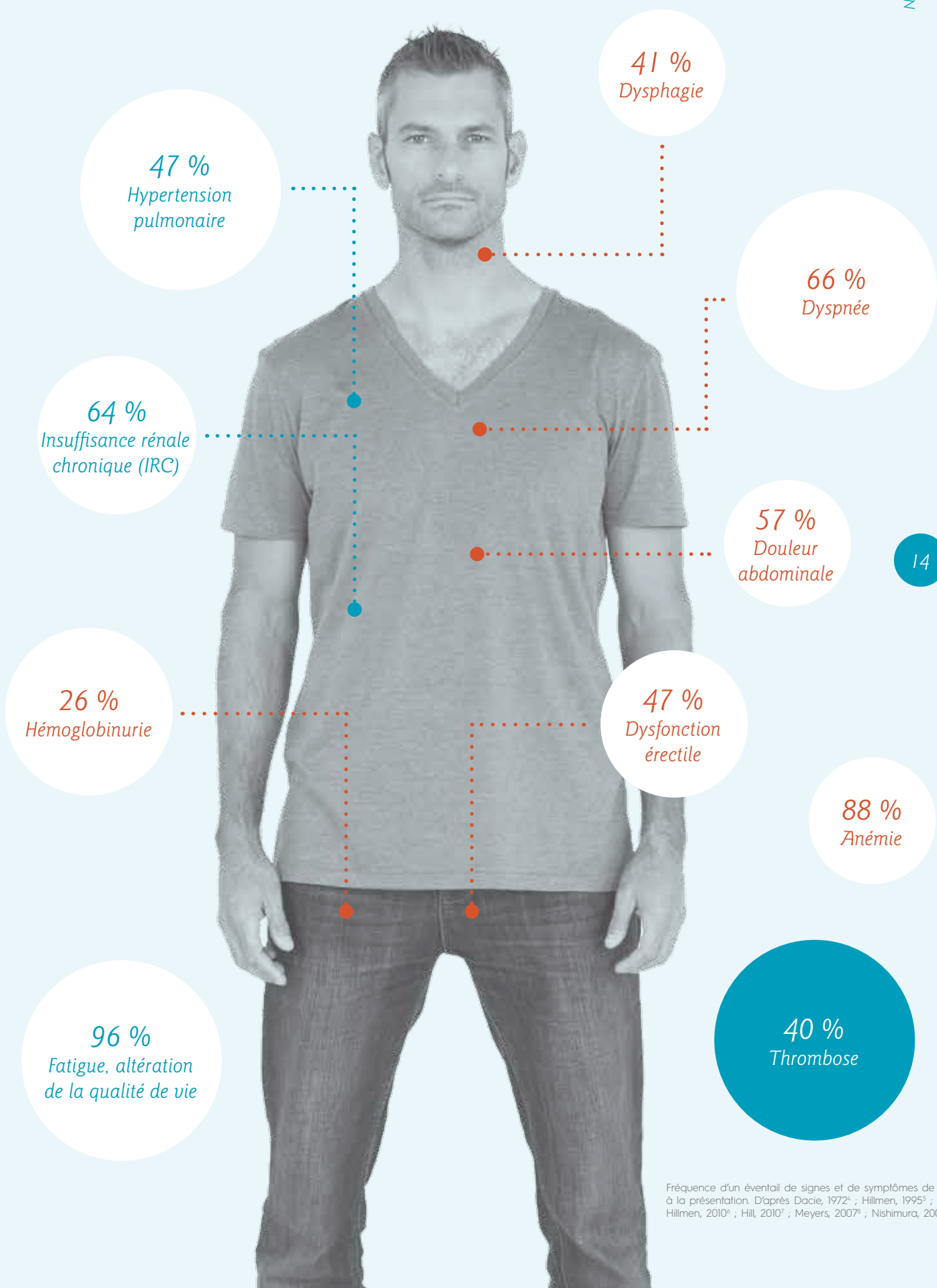
Quel est le pronostic des patients atteints d'HPN ?

L'hémolyse et le risque élevé de thrombose (associé à l'hémolyse et à l'activation des plaquettes et des leucocytes) sont les mécanismes centraux sous-tendant les morbidités et la mortalité associées à l'HPN.^{3,9,18} Cependant, avec les nouveaux progrès médicaux, les patients atteints d'HPN peuvent désormais vivre des dizaines d'années, avec une espérance de vie normale et des symptômes mineurs.^{19,20}

Signes et symptômes de l'HPN

L'HPN est une maladie très grave qui peut causer de nombreux problèmes médicaux et avoir des conséquences engageant le pronostic vital, telles que la thrombose¹ ; cependant, elle peut souvent rester non diagnostiquée pendant des années car elle se manifeste différemment chez chaque patient et présente une variété de symptômes souvent associés à d'autres maladies.²

.....
Bien que certains symptômes de l'HPN puissent être facilement décelés ou ressentis par les patients, notamment les douleurs abdominales, la fatigue ou les urines foncées, certains signes peuvent également passer inaperçus. Ces signes et symptômes peuvent tous être associés à l'hémolyse et au risque élevé de thrombose observé chez les patients atteints d'HPN.³ Le dépistage précoce de l'affection est vital pour faire en sorte que les patients aient les meilleures chances d'améliorer leur pronostic.
.....



Thrombose

La thrombose est le terme utilisé pour décrire la coagulation du sang ; elle survient normalement lorsque des vaisseaux sont lésés par un traumatisme, afin d'arrêter la perte de sang et d'entamer le processus de réparation.¹⁰

Une thrombose anormale peut survenir tant dans les veines que dans les artères, et avoir des conséquences désastreuses pour le patient. Au niveau veineux, la thrombose anormale survient le plus souvent dans les veines profondes de la jambe et du bassin (thrombose veineuse profonde ou TVP) ; cela est également le cas dans l'HPN. Des fragments de thrombus formés dans les veines profondes de la jambe et du bassin peuvent se détacher et migrer dans la circulation sanguine (thromboembolie) vers les poumons (causant une embolie pulmonaire), ce qui peut produire une morbidité significative ou une mort subite.¹⁰ L'HPN peut également provoquer une thrombose dans des veines inhabituelles comme les veines hépatiques drainant le foie (syndrome de Budd-Chiari) et le sinus longitudinal supérieur. La thromboembolie est la première cause de décès chez les personnes atteintes d'HPN.¹¹

La thrombose peut également survenir dans les artères. Elle est extrêmement grave lorsqu'elle touche les artères du cœur (provoquant une crise cardiaque ou un infarctus du myocarde) et du cerveau (causant un AVC).¹² Environ 15 % des événements thrombotiques (ET) survenant dans l'HPN touchent le système artériel.¹³

Hémolyse

L'hémolyse est la destruction des globules rouges. Dans l'HPN, elle survient lorsque le système du complément attaque les globules rouges HPN (clones de cellules HPN de types II et III) et que les cellules éclatent.^{14,15}

L'hémoglobine libérée au cours de l'hémolyse provoque directement certains des signes et des symptômes pouvant être associés à l'HPN. Cependant, la conséquence la plus importante de l'hémolyse chronique est qu'elle constitue l'un des facteurs contribuant au risque accru d'ET majeur chez les patients HPN.^{5,9,15,16}

Le meilleur outil de surveillance de l'hémolyse est le dosage de la lactate déshydrogénase (LDH), plutôt que l'hémoglobine seule, et la réalisation de ce test est recommandée lors des bilans sanguins des patients HPN.^{14,15}

Anémie

L'anémie est une affection dans laquelle le sang présente un déficit en globules rouges, en hémoglobine ou en volume total. L'une des caractéristiques de l'HPN est l'anémie hémolytique. C'est une anémie qui survient à cause de l'hémolyse. Un dysfonctionnement de la moelle osseuse peut également

contribuer, en raison d'une production insuffisante de globules rouges et d'une incapacité à remplacer les cellules perdues à travers l'hémolyse.⁹ L'anémie peut ainsi survenir à différents degrés d'une personne à l'autre. L'anémie peut affecter le volume d'oxygène délivré à travers l'organisme. Les personnes souffrant d'anémie peuvent présenter une fatigue, un essoufflement à l'effort, une pâleur, des palpitations, des vertiges et des syncopes.¹⁷

Fatigue

Dans l'hémolyse sévère, la destruction des globules rouges entraîne une libération plus rapide de l'hémoglobine libre et peut provoquer une fatigue excessive. La fatigue est un symptôme d'anémie ; cependant, dans l'HPN, la fatigue présentée par une personne peut dépasser de loin celle pouvant être attendue dans d'autres types d'anémie, et n'est pas nécessairement atténuée par les transfusions ou par l'amélioration de l'anémie. Cette fatigue peut être invalidante, et les personnes atteintes d'HPN peuvent souvent être contraintes à changer de mode de vie et d'activité en raison de leur fatigue. Les taux d'hémoglobine peuvent ne pas toujours refléter les degrés de fatigue ou d'altération de la qualité de vie présentés par une personne atteinte d'HPN. Parfois, une fatigue excessive peut être diagnostiquée à tort comme une dépression.¹⁸

Hypertension pulmonaire (HTP) et dyspnée

Environ la moitié des personnes atteintes d'HPN présente des signes d'hypertension pulmonaire (HTP).^{7,19} C'est une affection dans laquelle la pression sanguine des artères pulmonaires est anormalement élevée. L'HTP affectant les poumons, l'essoufflement et les difficultés respiratoires (dyspnée) en constituent des symptômes fréquents, ce qui peut également exercer une pression supplémentaire sur le cœur. En plus d'affecter la respiration et la qualité de vie, l'HTP est associée à un risque accru d'autres problèmes médicaux sérieux tels que l'ET, et peut être très grave si elle n'est pas traitée.¹⁹

Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle (haute pression sanguine) est une affection médicale dans laquelle la pression du sang sur la paroi des artères est élevée. Certains patients signalent des céphalées, des étourdissements, des vertiges, des acouphènes ou des troubles visuels. Généralement, aux premiers stades, l'hypertension ne provoque pas de symptômes ; cependant, une hypertension soutenue au fil du temps constitue un facteur de risque majeur de maladie cardiaque hypertensive, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, d'anévrisme aortique, de maladie artérielle périphérique et de maladie rénale chronique.²⁰

Jaunisse

La bilirubine est un pigment biliaire jaune libéré par la dégradation des globules rouges et de l'hémoglobine. Les taux élevés de bilirubine peuvent causer une coloration jaune des yeux ou de la peau, appelée une jaunisse ; cela peut survenir dans l'HPN en raison de l'hémolyse excessive.²¹ La jaunisse peut également s'accompagner de démangeaisons.

Calculs biliaires

Les calculs biliaires sont des dépôts durcis de composants de la bile, qui peuvent se former dans la vésicule biliaire. Les calculs biliaires peuvent se former en cas de taux anormalement élevés de bilirubine (biproduit résultant de la dégradation de l'hémoglobine) excrétés dans la bile. Ils peuvent causer divers problèmes médicaux, notamment une cholécystite (inflammation de la vésicule biliaire), une colique biliaire (douleur due à l'obstruction du canal cholédoque) et, plus grave, une pancréatite (inflammation du pancréas due à l'occlusion du canal cholédoque). Les patients atteints d'HPN peuvent également développer une boue biliaire qui peut produire des symptômes similaires aux calculs. L'ablation de la vésicule biliaire peut être recommandée pour soulager les symptômes de calcul et de boue biliaire.²²

Douleur abdominale et difficultés de déglutition

L'hémoglobine libre libérée au cours de l'hémolyse peut se lier à l'oxyde nitrique. Un manque d'oxyde nitrique peut causer des spasmes dans certains muscles lisses comme l'abdomen et l'œsophage, ce qui peut amener les patients atteints d'HPN à souffrir de douleurs épisodiques ou permanentes au niveau de l'estomac et de la région abdominale, ainsi que de difficultés et de douleurs à la déglutition (*dysphagie*). Cette douleur peut être légère ou très sévère, et un traitement peut s'avérer nécessaire. La douleur est souvent diffuse et peut parfois durer plusieurs heures. Elle est souvent soulagée par l'analgesie, le positionnement ou la défécation. La douleur peut également survenir dans la région lombaire et causer des céphalées.²³

Dysfonction rénale et maladie rénale chronique

L'une des complications établies de l'HPN est l'altération de la fonction rénale, et une proportion significative de personnes atteintes d'HPN présente une maladie rénale chronique.⁶ L'hémolyse chronique constituerait une cause première de cicatrisation rénale, qui à son tour peut altérer la fonction rénale et affecter la capacité des reins à filtrer les déchets du sang. Au fil du temps, ce processus provoque une insuffisance rénale, l'une des premières causes de décès dans l'HPN.^{6,9,24}

Dysfonction érectile

Les hommes atteints d'HPN peuvent éprouver des problèmes pour obtenir ou maintenir l'érection. Cela est dû à l'hémoglobine libre libérée dans le sang au cours de l'hémolyse, qui se lie à l'oxyde nitrique, réduisant ainsi les taux d'oxyde nitrique dans la circulation sanguine. L'oxyde nitrique est responsable de la relaxation des muscles lisses et est nécessaire à l'obtention de l'érection.

Syndrome de Budd-Chiari

Il s'agit d'une maladie extrêmement rare, dans laquelle la majorité des patients présente une douleur abdominale, une ascite, des ballonnements et une hépatomégalie à des degrés et des intensités variables. Une atteinte rénale et, occasionnellement, une jaunisse peuvent également être observées. Certains patients peuvent cependant être asymptomatiques, et de nombreux centres effectuent régulièrement des échographies de contrôle du foie et des veines et artères hépatiques afin de surveiller les thrombus non détectés. Des investigations complémentaires sont requises pour obtenir un diagnostic, notamment des examens sanguins et radiologiques (incluant échographies, TDM ou IRM). Des interventions médicales et parfois chirurgicales peuvent être indiquées, notamment une angioplastie ou la pose d'un stent ou d'une dérivation. Ces procédures requièrent une préparation du patient, tant sur le plan physique que psychologique. Le patient doit être orienté vers une équipe spécialisée en hépatologie.^{14,23,25}

Élévation de l'activité pathologique de l'HPN

Chez les patients atteints d'HPN, parallèlement à l'augmentation du niveau d'activité du système du complément affectant les cellules sanguines, l'activité de la maladie augmente et le risque de complications graves s'accroît. Le niveau d'activité de la maladie (et, par conséquent, les risques) ne peut être déduit à partir du niveau d'anémie ou de la taille du clone. La meilleure mesure de l'activité de l'HPN consiste à combiner l'évaluation de l'intensité de l'hémolyse (mesurée par le taux de LDH dans le sang) et le dépistage d'un ou plusieurs symptômes de la maladie.^{26,27}

La présence d'un ou plusieurs des symptômes ci-dessous, associée à un taux de LDH $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale indique une forte activité de la maladie.²⁸

- Fatigue
- Hémoglobinurie
- Douleur abdominale
- Dyspnée
- Anémie (hémoglobine < 100 g/l)
- Événement vasculaire majeur (incluant la thrombose)
- Dysphagie
- Dysfonction érectile

Évaluation et diagnostic

Qui doit être testé pour l'HPN ?

Un diagnostic précoce est essentiel pour améliorer la prise en charge et le pronostic du patient. Dans les populations de patients à haut risque présentant une thrombose inexpliquée, une hémolyse et une IMC, la forte prévalence de clones HPN positifs est en faveur d'un dépistage à la recherche d'HPN!

Certains groupes présentent un risque plus élevé d'avoir des clones HPN et doivent être identifiés précocement.²⁻¹⁰

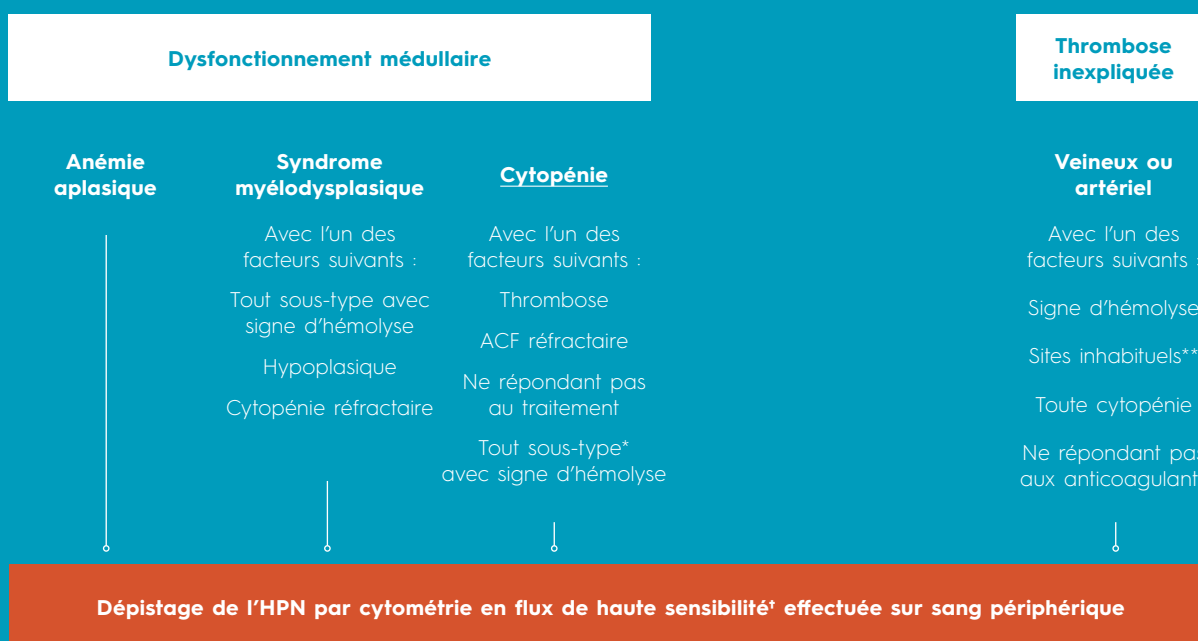
Hémolyse

(↑LDH ou ↑nombre de réticulocytes ou ↓haptoglobine)

Anémie hémolytique à test de Coombs négatif

Hémoglobinurie ou hémosidérinurie

Dysfonction rénale



Cytométrie en flux de haute sensibilité (HSFC) des protéines à ancrage GPI : Recommandations de l'International Clinical Cytometry Society (ICCS)

Le test diagnostique de référence pour l'HPN est la cytométrie en flux de haute sensibilité (HSFC) ou de routine, effectuée sur sang périphérique. Les tests par cytométrie en flux sont non invasifs et quantifient le nombre de cellules affectées par l'HPN (taille du clone pour chaque type de cellule sanguine).²

Les globules rouges HPN sont identifiés en étudiant la proportion de protéines CD59 à ancrage GPI, régulatrices du système du complément à la surface cellulaire. Les globules rouges HPN de type II ont un déficit partiel en protéine CD59 à leur surface, tandis que les cellules de type III

ont un déficit total en CD59. Les globules blancs HPN (monocytes et granulocytes) sont identifiés par quantification de la présence de GPI à la surface des cellules en utilisant de l'aérollysine fluorescente (FLAER), un réactif qui se lie spécifiquement à l'ancrage GPI ou à un marqueur lié au GPI comme CD24 ou CD14.²

La seule prise en compte des globules rouges ne suffit pas pour l'évaluation des patients HPN, car l'hémolyse et les effets de dilution des transfusions peuvent sous-estimer la taille du clone. Les globules blancs fournissent l'estimation la plus précise de la taille du clone HPN. Une petite taille du clone de globule rouge par rapport à la taille du clone de globule blanc révèle une hémolyse intravasculaire.^{3,11}

ACF = Anémie par carence en fer. * Anémie, neutropénie, thrombocytopénie ou pancytopénie. ** Les sites inhabituels incluent les veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), d'autres veines intra-abdominales (porte, splénique, splanchnique), les sinus cérébraux et les veines dermiques.

* Détecte les cellules HPN jusqu'à une taille de clone de 0,01 %.

Cytométrie en flux pour le dépistage de l'HPN

La cytométrie en flux est la référence pour le dépistage de l'HPN : rapide, précise et d'une grande fiabilité ^{2-4,12,13}

1

Préparez votre échantillon

Source de l'échantillon	Sang périphérique (non médullaire)
Volume de l'échantillon	1 à 3 ml
Âge maximal de l'échantillon	Dans les 48 heures suivant le prélèvement
Stockage de l'échantillon	4 °C après 24 heures
Anticoagulant	EDTA, héparine ou anticoagulant citrate dextrose (ACD)
Lignée cellulaire	Le test des globules blancs reflète le plus précisément la taille du clone HPN

2

Demandez un rapport clair

Il est essentiel à des décisions cliniques pertinentes

Lors de la commande d'une cytométrie en flux HPN, demandez :

- une terminologie claire : « résultat négatif » vs « cellules HPN négatives » ;
- la taille du clone pour chaque lignée cellulaire testée et la proportion de clones HPN de types II et III ;
- le niveau de sensibilité utilisé ;
- les résultats de flux précédents afin de surveiller l'expansion clonale.

3

Surveillez vos patients HPN

- La taille du clone a augmenté chez 40 % (10/25) des patients ayant une taille de clone HPN de 0,11 % à 10 %.
- L'International PNH Interest Group (IPIG) recommande une surveillance systématique tous les 6 à 12 mois chez les patients ayant un clone identifié.
- Les directives de l'International Clinical Cytometry Society, les recommandations de consensus et l'IPIG préconisent une surveillance continue des patients à plus haut risque d'HPN.



Biopsie et ponction de moelle osseuse

Certains patients atteints d'HPN subiront un examen de moelle osseuse afin d'en déterminer clairement le fonctionnement, car l'HPN est souvent retrouvée en présence d'une affection de la moelle osseuse sous-jacente, comme une AA, un SMD ou une myélofibrose.³ La biopsie est un prélèvement de tissu solide de la moelle osseuse, alors que la ponction est un prélèvement d'échantillon de la partie liquide, normalement effectué dans l'os de la hanche.

Examens biologiques

Bien que les signes et les symptômes expriment partiellement l'histoire d'HPN du patient, ils n'indiquent pas toujours ce qui se passe à l'intérieur du corps.

C'est la raison pour laquelle les résultats des examens biologiques sont importants pour disposer d'un tableau complet ; même les patients ayant de faibles taux de cellules affectées par l'HPN (petite taille de clone) peuvent présenter des problèmes médicaux sévères liés à la maladie.¹⁴ En outre, la taille du clone d'un patient peut varier au fil du temps ; une surveillance continue doit donc être effectuée.^{2,15}

Les examens sanguins pouvant être utilisés pour aider au diagnostic et à la prise en charge de l'HPN sont les suivants* :

Test	Description
Taux de <u>LDH</u>	La <u>LDH</u> est une enzyme présente dans divers tissus, et en quantité abondante dans les globules rouges. Dans l' <u>HPN</u> , lorsque les globules rouges sont détruits, la <u>LDH</u> est libérée dans la circulation sanguine. En conséquence, le taux de <u>LDH</u> chez une personne atteinte d' <u>HPN</u> peut indiquer l'intensité de l' <u>hémolyse</u> . Un taux de <u>LDH</u> $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (intervalle de la normale = 105-333 UI/l) indique un niveau d' <u>hémolyse</u> élevé.
Nombre de <u>réticulocytes</u>	Ce test mesure la rapidité à laquelle les globules rouges produits par la moelle osseuse (<u>réticulocytes</u>) sont libérés dans le sang. Le nombre de <u>réticulocytes</u> augmente lorsque les globules rouges sont détruits prématurément, par exemple au cours de l' <u>hémolyse</u> . Un taux de <u>réticulocytes</u> $> 1,5$ % indique une <u>hémolyse</u> élevée, ou un autre dysfonctionnement de la moelle osseuse.
Taux d'<u>hémoglobine</u>	Les patients atteints d' <u>HPN</u> ont souvent, ou dans de nombreux cas, un faible taux d' <u>hémoglobine</u> ($< 12,1$ g/dl chez les femmes et $< 13,8$ g/dl chez les hommes).
Taux d'<u>haptoglobine</u>	L' <u>haptoglobine</u> est une protéine qui se lie à l' <u>hémoglobine</u> . Les taux d' <u>haptoglobine</u> < 41 mg/dl démontrent une <u>hémolyse</u> intravasculaire élevée chez les patients atteints d' <u>HPN</u> .
Tests de la fonction rénale	L' <u>HPN</u> pouvant causer des problèmes rénaux, les personnes atteintes d' <u>HPN</u> doivent être soumises à une évaluation de leur fonction rénale par des examens sanguins. Un faible <u>débit de filtration glomérulaire</u> (< 90 ml/min/1,73 m ²) et des taux élevés de créatinine sérique ($> 1,1$ mg/dl chez les femmes et $> 1,3$ mg/dl chez les hommes) sont révélateurs d'une altération de la fonction rénale. Ceci se vérifie notamment au cours de la crise hémolytique en raison du risque de développer une insuffisance rénale aiguë.
Taux de bilirubine	La bilirubine est un déchet résultant de la dégradation des globules rouges. Les taux de bilirubine peuvent être élevés dans l' <u>HPN</u> en raison de l'intensification de l' <u>hémolyse</u> . Les <u>taux direct et total de bilirubine</u> qui indiquent une <u>hémolyse</u> élevée sont, respectivement, les valeurs $> 0,3$ mg/dl et $> 1,9$ mg/dl.
Test de la ferritine sérique	La ferritine est une protéine qui stocke le fer dans les cellules. Dans l' <u>HPN</u> , en raison de la destruction des globules rouges, les taux de ferritine peuvent être supérieurs à la normale. Chez les patients atteints d' <u>HPN</u> hémolytique sans inhibition du complément et sans syndromes associés d'insuffisance de la moelle osseuse, une anémie ferriprive (carence en fer) est souvent observée. Ainsi, en cas d'altération de l' <u>hémolyse</u> extravasculaire ou en présence de syndromes supplémentaires liés à une insuffisance de la moelle osseuse, une surcharge en fer peut survenir.
Faible taux <u>plaquettaire</u>	Dans l' <u>HPN</u> , l'activation du <u>système du complément</u> entraîne une activation <u>plaquettaire</u> qui entraîne, à son tour, une agrégation des <u>plaquettes</u> et, potentiellement, une <u>thrombose</u> . ¹⁶ En conséquence, chez les patients atteints d' <u>HPN</u> , les taux de <u>plaquettes</u> sont inférieurs à la normale ($< 150 \times 10^9/l$).
Taux de <u>NT-proBNP</u>	Le NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) est un marqueur de la résistance vasculaire pulmonaire et de la fonction ventriculaire droite, qui sont toutes deux indicatrices d' <u>HTP</u> . Près de la moitié des patients atteints d' <u>HPN</u> présente des taux élevés de NT-proBNP. ¹⁷
Taux de <u>D-dimères</u>	Les D-dimères sont des fragments de protéine produits lors de la dégradation d'un <u>thrombus</u> . Les taux élevés de D-dimères (> 250 ng/ml) sont un signe de <u>thrombose</u> .
Folate et vitamine <u>B12</u>	Le dosage des taux de folate et de vitamine B12 peut aider à établir le diagnostic d' <u>anémie</u> . Les taux de folate $< 4,5$ nmol/l et les taux de vitamine B12 < 200 pg/ml sont révélateurs d' <u>anémie</u> .

* Les valeurs de ce tableau ont été définies par les limites supérieure et inférieure de la normale, selon des évaluations de MedlinePlus, Medscape ou la Mayo Foundation.

Surveillance

Il n'y a pas de signe, de symptôme ou de résultat biologique unique définissant l'HPN. Les patients peuvent parfois se sentir mieux, alors que leurs résultats biologiques ne démontrent pas d'amélioration, ou vice versa. C'est pourquoi il est important de surveiller étroitement les signes et les symptômes, ainsi que les résultats biologiques, et de les suivre au fil du temps.

Les données montrent que chez les patients positifs à l'HPN ayant de petits clones HPN, la surveillance est essentielle dans la mesure où la taille du clone peut rapidement augmenter dans un intervalle de quelques mois.¹³

En raison du caractère potentiellement fatal et évolutif de l'HPN, ces patients à haut risque doivent être testés et continuellement surveillés avec les meilleurs tests diagnostiques, conformément aux recommandations internationales : cytométrie en flux de haute sensibilité, effectuée sur sang périphérique (et non sur moelle osseuse).^{2,3}

.....

Il est utile de demander aux patients de noter leurs symptômes et d'apporter ces notes à leurs rendez-vous. Il existe un carnet patient et un journal des symptômes que vous pouvez remettre à vos patients.

.....



Options de prise en charge et traitement de l'HPN

Plusieurs options de prise en charge et de traitement sont disponibles pour aider les patients à faire face aux symptômes d'HPN.

Il est important de garder à l'esprit que les symptômes d'HPN peuvent varier d'un patient à l'autre ; un programme de traitement de l'HPN peut ainsi être efficace chez certains patients mais pas chez d'autres. C'est la raison pour laquelle il est si important que chaque patient reçoive un programme de traitement adapté à ses besoins.

En outre, il convient de noter que la sévérité des symptômes présentés n'est pas toujours associée à la taille du clone, et que la taille du clone seule ne doit pas orienter le traitement!

Les approches de prise en charge et de traitement suivantes sont les plus couramment utilisées dans l'HPN :

Transfusions sanguines

Les transfusions sont recommandées dans les périodes de déplétion sévère en hémoglobine, lorsque l'organisme ne parvient pas à générer suffisamment de nouvelles cellules pour compenser les pertes dues à l'hémolyse. Elles doivent être pratiquées périodiquement lorsque le taux d'hémoglobine décroît régulièrement.

Anticoagulants

La maladie thromboembolique est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'HPN. En conséquence, des anticoagulants sont fréquemment prescrits. Cependant, l'anticoagulation n'inverse pas tous les risques thrombotiques.² En outre, l'utilisation d'anticoagulants chez les patients atteints d'HPN peut être risquée en raison du risque hémorragique accru qui peut être problématique chez les patients HPN avec IMO, dont le nombre de globules rouges est déjà faible. En conséquence, les anticoagulants ne peuvent être utilisés que chez des patients HPN présentant certains facteurs de risque.³

Suppléments vitaminiques et minéraux

Des suppléments vitaminiques et minéraux, comme le fer, la vitamine B12 et l'acide folique, peuvent être administrés pour favoriser la formation de globules rouges.⁴

Erythropoïétine

Certaines personnes atteintes d'HPN peuvent avoir besoin d'érythropoïétine, un facteur de croissance stimulant la fabrication de globules rouges par la moelle osseuse. L'érythropoïétine peut réduire le besoin de transfusions sanguines ; cependant, dans certains cas, elle peut aggraver les symptômes en exacerbant l'hémolyse et en augmentant la production de globules rouges déficients en protéines à ancres GPI régulatrices du système du complément⁴ ; son utilisation n'est donc pas toujours adaptée.

Inhibiteurs du complément

Les inhibiteurs du système du complément, comme l'éculizumab, sont des médicaments qui se lient à des composants ciblés du système du complément. Leur rôle est de supprimer ou de réduire l'activité du système du complément. L'inhibition du système du complément a été étudiée dans des essais cliniques chez l'adulte, ainsi que chez des enfants et des adolescents (âgés de 11 à moins de 18 ans) atteints d'HPN.⁵

Chez tous les patients atteints d'HPN, le traitement par inhibition du système du complément a amélioré le fonctionnement global et réduit la survenue d'ET et l'hémolyse, entraînant une baisse du recours aux transfusions sanguines ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et un prolongement de l'espérance de vie.⁵

L'éculizumab (Soliris) appartient à un groupe de médicaments appelés les anticorps monoclonaux ; cependant, à la différence d'autres médicaments de cette famille, il est « inerte » et les réactions au médicament sont rares. Il s'administre à intervalles réguliers, généralement tous les quinze jours par perfusion intraveineuse, et doit être donné à vie. Les patients doivent être vaccinés contre la méningite avant le début du traitement, et de nombreux médecins prescrivent également une antibiothérapie prophylactique afin d'assurer une protection supplémentaire contre les infections méningococciques.⁵

Greffe de moelle osseuse (GMO)

La greffe de moelle osseuse (GMO) allogénique constitue le seul traitement connu susceptible de guérir l'HPN. Il consiste à remplacer les cellules souches sanguines défectueuses par de nouvelles cellules saines d'un donneur.

Cependant, la GMO est associée à une morbidité et une mortalité significatives résultant de complications telles que l'échec de greffe et la maladie du greffon contre l'hôte. En outre, il a été démontré que chez les patients HPN ayant une thromboembolie, la greffe était associée à un plus mauvais résultat que l'absence de greffe.⁶

Avec la récente mise au point des inhibiteurs du système du complément, comme l'éculizumab, qui réduisent l'hémolyse intravasculaire et le risque de thrombose, la GMO allogénique pourrait ne plus constituer la meilleure option pour les patients HPN présentant des événements thrombotiques.⁶

Conseils généraux destinés aux patients atteints d'HPN et aux aidants

Vivre avec l'HPN peut être difficile pour les patients ; certaines suggestions concernant le mode de vie peuvent cependant contribuer à faciliter leur quotidien.

Soutien après un diagnostic d'HPN

Des personnes différentes réagissent différemment au diagnostic d'HPN ; certaines peuvent être bouleversées, anxieuses ou en colère, tandis que d'autres se sentiront soulagées par l'établissement ultime d'un diagnostic. Cette diversité d'émotions peut concerner non seulement la personne recevant le diagnostic d'HPN, mais également ses proches. Après un diagnostic d'HPN, il est important que toutes les personnes concernées se sentent soutenues et aient quelqu'un à qui se confier, que ce soit un autre membre de la famille ou un ami, un membre de l'équipe de soins, un conseiller ou un psychothérapeute.

.....
Pour des conseils sur la communication avec la famille, les amis, les aidants et les enfants concernant l'HPN, veuillez recommander aux patients la brochure patient intitulée « Comprendre l'HPN : brochure et carnet du patient ».
.....

Vivre avec l'HPN

Les signes et les symptômes de l'HPN sont très divers. Certaines personnes peuvent présenter très peu de symptômes et se sentir suffisamment bien pour mener une vie normale malgré leur HPN, tandis que d'autres peuvent se sentir très mal, présentant des symptômes sévères et devant apporter des changements à leur routine quotidienne. Dans ce dernier cas, il est important que les patients rationalisent leurs priorités et réfléchissent à ce qui peut être géré chaque jour.

.....
Les patients peuvent trouver des suggestions pour faciliter leur quotidien et des conseils sur la gestion du travail et de la vie de famille dans la brochure du patient.
.....



Gestion des symptômes et des effets secondaires du traitement

Les patients peuvent contribuer positivement à la prise en charge de leur maladie en tenant leur équipe de soins informée de tous leurs symptômes ou des effets secondaires éventuels du traitement. Il doit être conseillé aux patients de noter ces informations dans le carnet patient figurant dans la brochure du patient.

HPN et grossesse

Il doit être recommandé aux femmes atteintes d'HPN envisageant une grossesse de consulter leur équipe spécialisée en HPN, ainsi qu'un obstétricien spécialisé en naissances à haut risque, avant la conception.

Pour les femmes atteintes d'HPN, la grossesse peut être risquée tant pour la mère que pour l'enfant. Pendant la grossesse, une femme atteinte d'HPN présente un plus grand risque d'avoir une thrombose et de développer une prééclampsie, une affection dangereuse qui provoque une tension artérielle élevée et peut exposer la mère et le bébé à des risques. Les bébés de mère atteinte d'HPN sont plus susceptibles de naître prématurément, de mourir in utero et d'avoir un faible poids de naissance, ainsi qu'un retard de croissance et de développement.¹

Malgré cela, de nombreux bébés dont la mère présente une HPN n'éprouvent aucun de ces problèmes, en particulier si la maladie est bien prise en charge.¹

Le traitement par l'éculizumab (Soliris) et une anticoagulation complémentaire par l'héparine de faible poids moléculaire en période périnatale sont fortement recommandés.²

Les patientes doivent être encouragées à discuter de ces questions avec leur équipe de soins.

Contraception

Pour les personnes atteintes d'HPN, les méthodes de contraception les plus sûres sont la spirale intravaginale diffusant de la progestérone, les préservatifs masculins ou féminins, ou encore la stérilisation ou la vasectomie. Les contraceptifs oraux combinés doivent être évités car ils peuvent produire un risque accru de développer un caillot sanguin. Les patientes doivent être encouragées à discuter de la contraception avec leur équipe de soins.

Chirurgie

La chirurgie peut entraîner un certain nombre de risques pour les personnes atteintes d'HPN. Elle peut augmenter l'activité du système du complément, ce qui entraîne l'hémolyse. Elle peut également accroître le risque de thrombose et causer des hémorragies graves chez les personnes ayant un faible taux plaquettaire (ce qui est possible dans l'HPN). Il doit être conseillé aux personnes atteintes d'HPN requérant une chirurgie d'en parler avec leur médecin spécialisé en HPN, afin de faire en sorte que toutes les mesures spécifiques puissent être mises en œuvre, comme une anticoagulation ou une antibiothérapie de couverture.

Thérapies complémentaires

Certains patients HPN peuvent tirer profit de thérapies complémentaires, telles que l'assistance sociopsychologique, l'aromathérapie, les massages ou les techniques de méditation et de visualisation, qui sont destinées à promouvoir un bien-être physique et émotionnel, à améliorer la qualité de vie, à réduire le stress et l'anxiété, à améliorer le sommeil et à soulager certains symptômes.

L'HPN et les voyages

Les patients souhaitant voyager doivent préalablement en discuter avec leur équipe de soins. Lors de la recherche d'une assurance voyage, les patients doivent être bien informés sur leur maladie et leur traitement, car les assureurs demandent souvent des détails sur l'âge des voyageurs, leur destination et toutes affections médicales préexistantes, y compris l'HPN.

.....
Une liste des sites internet utiles comportant des informations complémentaires et des conseils pour les patients atteints d'HPN est fournie à la fin de la brochure du patient.
.....

Rôle clé des infirmières dans les soins des patients atteints d'HPN

Les infirmières jouent un rôle clé dans les soins des patients atteints d'HPN et auprès de leurs aidants. En tant que professionnels de santé de première ligne, elles apportent un soutien tout au long du parcours de la prise en charge de l'HPN, allant des investigations et du diagnostic au traitement et aux soins palliatifs.

Rôle infirmier dans les soins des patients atteints d'HPN

La prise en charge clinique d'un patient atteint d'HPN dépend largement des symptômes/ complications présentés par le patient, et du contexte dans lequel les soins infirmiers sont dispensés.

L'évaluation infirmière des patients ayant une HPN suspectée ou diagnostiquée (en hospitalisation ou lorsqu'un patient est souffrant) inclut le contrôle des éléments suivants :

- constantes vitales (tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire, débit respiratoire, saturation en oxygène, etc.) ;
- mesure quotidienne du poids, particulièrement importante en cas d'inquiétudes suscitées par l'accumulation de liquide, notamment en cas d'ascites ;
- enregistrement de la prise et de l'élimination des liquides (à noter sur une fiche de bilan hydrique). Comme indiqué ci-avant, particulièrement important en cas d'inquiétudes suscitées par l'accumulation de liquide ;
- prise alimentaire, influencée par les problèmes de déglutition, en particulier le matin ;
- douleur (intensité et site) et niveau de gestion de la douleur ;
- urine (dosage de l'hémoglobinurie et relevé de la couleur) ;
- fatigue (et modification des capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne) ;
- symptômes respiratoires, incluant la dyspnée ou la toux ;
- signes de saignement ;
- altérations cutanées (coloration/œdème/intégrité, etc.) ;
- signes d'ET, incluant douleur ou œdème de la jambe/douleur thoracique/essoufflement/céphalées/gêne abdominale, etc.

Toutes les anomalies doivent être immédiatement rapportées à l'équipe médicale afin de garantir une intervention appropriée dans les délais requis.



Des interventions infirmières plus spécifiques peuvent être nécessaires dans certaines situations cliniques :

- **Analyses de sang et d'urine** (le chapitre 4 décrit les examens biologiques pouvant être importants dans le diagnostic et la prise en charge de l'HPN) : Il incombe souvent à l'infirmière de veiller à ce que ces échantillons soient recueillis en temps voulu et conformément aux recommandations de pratiques locales, afin de faciliter la surveillance du patient, et d'indiquer la couleur des urines.
- **Dysfonctionnement rénal** : dans le cadre de l'HPN, il peut être chronique ou aigu. Outre les examens sanguins destinés à surveiller la biochimie, l'urée et les taux de créatinine, l'analyse d'urine (PCR) et le contrôle de l'équilibre hydrique, un électrocardiogramme (ECG) peut être requis en cas d'hyperkaliémie. Dans certains cas, il peut être nécessaire de suivre un régime limitant les liquides et les protéines, avec une restriction en sel, en potassium, en phosphore et en d'autres électrolytes.¹ Si cela est recommandé par l'équipe médicale, le soutien d'un diététicien doit être recherché pour aider le patient dans l'élaboration de son régime alimentaire.
- **Hypertension pulmonaire** : de même, des examens sanguins destinés à surveiller la biochimie, l'urée et les taux de créatinine. Les diurétiques peuvent être indiqués ; ils nécessitent un strict contrôle du bilan hydrique. Lorsque des anticoagulants sont prescrits, une surveillance sanguine est requise pour garantir une zone thérapeutique appropriée. Une évaluation de la fonction cardiaque peut être recommandée, ainsi que le début ou la modification du traitement. L'administration d'une oxygénothérapie et la surveillance des taux de saturation en oxygène sont parfois nécessaires.²

Il est important de noter que tant l'atteinte rénale (aiguë ou chronique) que l'hypertension pulmonaire justifient le début d'un traitement avec un médicament inhibant le système du complément, comme l'éculizumab.^{3,4}
- **Infection méningococcique chez les patients traités par l'éculizumab (Soliris)** : L'anticorps éculizumab (Soliris) inhibe le système du complément, et par conséquent, augmente la sensibilité du patient à l'infection méningococcique (*Neisseria meningitidis*). Cette infection est un effet indésirable rare, mais grave et potentiellement fatal. Afin de réduire le risque d'infection, les patients doivent recevoir une vaccination contre le méningocoque au moins 2 semaines avant de commencer à prendre l'éculizumab.⁵

Dans d'autres cas, de nombreux centres pratiquent la vaccination le jour du traitement afin d'éviter tout retard et de réduire le risque thrombotique associé à la vaccination, et assurent une couverture supplémentaire contre le risque méningocoque par des antibiotiques plus forts, comme la ciprofloxacine pendant deux semaines.⁵ Par la suite, ils continuent d'administrer un antibiotique prophylactique à long terme, comme la pénicilline.

Les patients doivent être surveillés à la recherche de premiers signes d'infection méningococcique comme la fièvre, les maux de tête et la raideur de la nuque.⁵ Les autres symptômes incluent les nausées, les vomissements, la photophobie, la confusion, les frissons, les douleurs, la tachypnée, les diarrhées et les mains/pieds froids. Toute fièvre survenant chez ces patients doit toujours évoquer une suspicion d'infection à méningocoque, et une évaluation médicale doit être effectuée en urgence. Des cultures sanguines doivent être réalisées en urgence, ainsi qu'une ponction lombaire en cas de doute. L'infection à méningocoque peut être traitée avec un certain nombre d'antibiotiques efficaces.

Il est demandé aux patients de porter une carte les alertant des signes et des symptômes de méningite, avec laquelle ils doivent se familiariser et qu'ils doivent emporter avec eux s'ils doivent se rendre à l'hôpital pour une suspicion d'infection.

Les infirmières ont également un rôle clé dans la délivrance et l'administration des traitements de soutien. Cela peut inclure l'administration de produits sanguins, d'analgésiques, d'électrolytes et de liquides, ainsi que d'autres traitements pharmacologiques prescrits (diurétiques, anticoagulants, suppléments vitaminiques et minéraux, traitements hormonaux, facteurs de croissance érythrocytaires ou granulocytaires et traitement du complément). Les infirmières doivent avoir une formation et des connaissances appropriées afin d'être en mesure d'administrer les médicaments prescrits, ainsi que de comprendre les effets potentiels du traitement et la surveillance requise du patient. Assurer l'éducation des patients par rapport aux thérapies pharmacologiques et de soutien constitue une part importante des soins infirmiers, de même que s'assurer qu'ils aient conscience des exigences des soins auto-administrés, de l'observance des traitements et du suivi après la sortie.

Éducation du patient

Afin de pouvoir fournir des informations et éduquer les patients, les infirmières doivent être au fait des dernières données relatives à la maladie et aux stratégies de prise en charge, et savoir où obtenir des ressources pour soutenir leurs patients.

Encourager les patients à rapporter les évolutions de leur maladie

Encourager les patients à tenir un rôle actif dans leurs soins peut les aider à s'assumer et est important pour le succès de leur prise en charge. Un dépistage précoce des signes et des symptômes peut aider l'équipe médicale à dispenser des soins optimaux dans les délais requis, afin d'éviter des complications plus graves.

Les patients doivent être encouragés à rapporter :

- la fatigue,
- les douleurs abdominales ou les ballonnements,
- la coloration des urines (hémoglobinurie),
- l'essoufflement,
- les douleurs thoraciques,
- les problèmes de déglutition,
- les dysfonctions érectiles,
- les douleurs ou les oedèmes de jambe,
- les faiblesses,
- les maux de tête,
- les difficultés à effectuer leurs tâches quotidiennes.

Déclaration des événements indésirables

Vous devez contacter l'autorité de réglementation des médicaments de votre pays pour être conseillés sur le mode de déclaration des effets indésirables des médicaments. Les autorités nationales mettent en place diverses méthodes visant à faciliter la déclaration des effets indésirables suspectés, et les professionnels de santé, y compris les infirmières, jouent un rôle essentiel dans la surveillance du bon usage des médicaments.

Aider les patients à gérer les symptômes courants associés à l'HPN et son traitement

La gestion des symptômes liés à l'HPN et des effets indésirables du traitement peut améliorer la qualité de vie des patients. Les infirmières peuvent fournir des informations et une aide pour soulager les symptômes et promouvoir le bien-être dans ce groupe de patients.

La douleur

La douleur est une expérience subjective ; cependant, sa présence et sa sévérité ne doivent pas être sous-estimées car elles peuvent constituer un indicateur de complication grave. La douleur abdominale sévère chez les patients atteints d'HPN peut être un signe de syndrome de Budd-Chiari ou de crise hémolytique.

Les patients doivent apprendre à rapporter la douleur et se faire évaluer par un professionnel de santé. Des analgésiques peuvent être prescrits pour soulager la douleur ; il est en outre important de surveiller l'efficacité du traitement.⁶

La fatigue

L'incapacité à effectuer des activités quotidiennes normales en raison d'une fatigue sévère peut être psychologiquement difficile. L'organisation de la routine quotidienne peut contribuer à faire en sorte que les patients consacrent leur temps à faire ce qu'ils veulent. Il peut notamment leur être suggéré de répartir les tâches ménagères tout au long de la semaine, plutôt que de les concentrer sur un seul jour, de se faire aider pour les courses ou de les faire sur Internet, d'être capable de faire des activités en étant assis, et de prendre des bains plutôt que des douches lorsque cela est possible. Encourager les patients à se faire aider dans leurs activités : souvent, les patients ne veulent pas demander d'aide afin de ne pas surcharger les autres ; cependant, apporter une aide peut être une expérience positive pour les membres de la famille ou les aidants.

Encourager les patients à bien manger et à bien s'hydrater, ce qui peut leur permettre d'acquérir plus d'énergie. L'activité physique doit être encouragée, pour le bien-être tant physique que mental. Cela peut varier entre de petits exercices passifs, de menues tâches ménagères et de petites marches, et des activités plus intenses, comme le vélo ou la course. Le stress peut également contribuer à des sensations de fatigue ; encourager les patients à prendre le temps de se détendre et à utiliser des techniques de relaxation peut donc être utile dans cette situation.

Le sommeil est également important dans la gestion de la fatigue. L'anxiété, l'inquiétude et la peur de l'avenir peuvent également avoir des répercussions sur le sommeil. Les siestes doivent être évitées pendant la journée, et les patients doivent observer des habitudes de sommeil régulières. Éviter l'alcool et les boissons à base de caféine ou prendre un bain chaud avant le coucher peuvent également constituer des options favorables. Si l'endormissement pose un problème, il peut être bénéfique de sortir du lit et de changer de pièce, ou de se détendre en lisant ou en écoutant de la musique.

Démangeaisons et jaunisse

La cause de la jaunisse doit être rapidement établie et peut requérir un traitement urgent par un médicament inhibant le complément, comme l'éculizumab. Si les patients présentent des démangeaisons dues à la jaunisse, des antihistaminiques peuvent être administrés pour soulager les symptômes.

Sexualité et fonctionnement sexuel

La fatigue, l'anxiété et les émotions changeantes dues à l'HPN peuvent avoir des répercussions sur l'intérêt pour le sexe. En outre, chez les hommes, l'HPN peut causer des problèmes d'obtention ou de maintien de l'érection. Il s'agit d'un sujet sensible qui peut être difficile à aborder. Une approche proactive doit être adoptée, dans laquelle les professionnels de santé doivent encourager les discussions ouvertes avec l'équipe afin de traiter toutes les préoccupations potentielles des patients. Les patients doivent être encouragés à parler ouvertement avec leur partenaire, car cela peut contribuer à éliminer les tensions d'un sujet sensible : expliquer qu'un manque d'intérêt pour le sexe ne signifie pas qu'il y ait de changement dans le degré d'affection porté à l'autre et que l'intimité peut également s'exprimer en se touchant, en se tenant les mains, en s'embrassant et en s'étreignant. Les patients (et leurs partenaires) doivent pouvoir être adressés à des conseillers expérimentés qui peuvent les aider. La dysfonction érectile peut être traitée médicalement, et une orientation appropriée vers un médecin généraliste ou un urologue peut être recherchée.

Apport d'un soutien social : Travail et vie de famille

Le travail et la vie de famille peuvent être difficiles même lorsque l'on va bien. Essayer de gérer les symptômes et les émotions découlant de l'HPN peut rendre les choses encore plus difficiles pour les patients. Il est important que les personnes atteintes d'HPN rationalisent leurs priorités et réfléchissent à ce qui peut être géré chaque jour, qu'elles organisent leur temps et économisent leur énergie pour les choses plus importantes. Le travail est important pour la plupart des gens, et les patients doivent discuter avec leurs employeurs des difficultés provoquées par la maladie. Les patients sous traitement peuvent avoir à négocier leurs horaires de travail pour pouvoir recevoir leurs perfusions.



Apport d'un soutien psychologique et émotionnel

Les patients tendent à présenter des sentiments divers après avoir reçu un diagnostic d'HPN. Certains peuvent être bouleversés, anxieux, en colère ou se demander « pourquoi moi ? », tandis que d'autres peuvent se sentir soulagés d'avoir finalement reçu un diagnostic. Cette diversité d'émotions peut affecter non seulement la personne ayant reçu le diagnostic d'HPN, mais aussi les proches. En conséquence, un soutien peut être nécessaire, non seulement pour les personnes diagnostiquées mais également pour leurs amis et leur famille. Un diagnostic d'HPN implique une étroite surveillance de la maladie et du traitement, ce qui peut avoir des répercussions sur les activités quotidiennes, conduisant certaines personnes à avoir le sentiment de perdre le contrôle de leur vie. En outre, en raison de la rareté et du caractère permanent et chronique de la maladie, les patients peuvent se sentir très seuls pour affronter la vie quotidienne avec l'HPN. Être informé sur la maladie et impliqué dans les prises de décisions peut aider à promouvoir un sentiment de contrôle dans une situation nouvelle.

Les émotions peuvent affecter la santé physique ainsi que le bien-être mental. Il est fréquent que les personnes atteintes d'HPN se sentent stressées ou anxieuses par rapport à leur maladie et aux traitements qu'elles reçoivent, ce qui peut provoquer des symptômes physiques. Il peut parfois être difficile d'identifier la cause de ces symptômes physiques.

Les partenaires, la famille et les amis peuvent représenter une grande source d'aide et de soutien. Avoir des discussions ouvertes sur leurs préoccupations et leurs inquiétudes permet aux individus de partager leurs sentiments et peut souvent les aider à gérer les problèmes quotidiens avant qu'ils leur échappent. Les patients et les aidants doivent pouvoir recourir à un soutien psychologique et à des conseillers si cela s'avère nécessaire.

Parler de l'HPN aux patients et aux aidants

Il est important pour la personne atteinte d'HPN et pour les aidants de bien comprendre comment la maladie peut les affecter afin de contribuer à sa bonne prise en charge.

Lors des discussions avec les patients et leurs aidants concernant l'HPN, il est important de comprendre ce qu'ils ressentent, quels sont leurs besoins et leurs préoccupations et ce qu'ils veulent savoir. Les informations doivent être données en fonction des besoins individuels et sont souvent fournies en plusieurs occasions. Un point de départ judicieux consisterait à soulever les questions suivantes avec les patients et leurs aidants :

- Qu'est-ce que l'HPN ?
- Quelle est la cause sous-jacente de l'HPN ?
- Quels sont les symptômes de l'HPN ?
- Comment l'HPN est-elle diagnostiquée ?
- Comment l'HPN est-elle surveillée/que recherchez-vous ?
- Quelles sont les options thérapeutiques pour l'HPN et pourquoi l'observance du traitement est-elle importante à long terme ?

.....

La brochure du patient « Comprendre l'HPN : brochure et carnet du patient » contient des informations utiles sur la maladie, ainsi qu'un carnet destiné à aider les patients à suivre leurs symptômes. Cette brochure pourrait constituer un bon point de départ lors de vos discussions sur l'HPN avec les patients et leurs proches.

.....

Liste des ressources

Une brochure patient, intitulée « Comprendre l'HPN : brochure et carnet du patient », est mise à votre disposition pour la distribuer à vos patients. Elle contient des informations utiles concernant l'HPN, ainsi qu'un carnet destiné à aider les patients à suivre leurs symptômes.

Les sites internet suivants contiennent des informations et des conseils sur l'HPN et d'autres maladies rares.

PNH Alliance :

www.pnh-alliance.org.uk

Asociación HPN :

www.hpne.org

ORPHANET :

www.orpha.net

EURORDIS :

www.eurordis.org

HEMATOSLIFE :

www.hematoslife.org

AIEPN :

www.aiepn.it

STEM ONLUS :

www.astem.it

ISS :

www.iss.it/cnmr/index.php?lang=1

PNH National Service (R-U) :

www.pnhleeds.co.uk

PNH UK :

www.pnhuk.org

PNH | Aplastische Anämie e.V. :

<http://www.aplastische-anaemie.de/>

Stiftung Lichterzellen :

<http://www.lichterzellen.org/>

Facebook : PNH Foundation Group :

<https://www.facebook.com/PNHFoundation?fref=ts>

DGHO (en anglais) :

<https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia-guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh/@@view/html/index.html>

DGHO (en allemand) :

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlliche-haemoglobinurie-pnh/@@view/html/index.html>

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) :

www.ebmt.org



Glossaire

35

A **Ancres glycosylphosphatidylinositol (GPI) :** Les ancres GPI lient les protéines à la surface externe de la membrane cellulaire.

Anémie : Diminution du nombre de globules rouges ou de l'hémoglobine dans le sang.

Anémie aplasique (AA) : Trouble dans lequel la moelle osseuse diminue ou arrête sa production de cellules sanguines.

Anémie hémolytique : Anémie causée par la destruction prématurée des globules rouges.

Anticoagulants : Classe de médicaments qui agissent pour prévenir la coagulation (formation de caillot) du sang.

B **Clones HPN :** Cellules ayant été affectées par l'HPN. Les clones HPN sont dépourvus d'un type de protéine appelé protéine à ancre GPI.

Cytométrie en flux : Technique de comptage et d'examen de particules microscopiques comme les cellules et les chromosomes.

Cytopénie : Réduction du nombre de cellules sanguines.

D **Débit de filtration glomérulaire :** Mesure de la quantité de sang passant à travers les glomérules chaque minute.

Dysphagie : Difficulté ou gêne à la déglutition, un symptôme de la maladie.

Dyspnée : Difficultés à respirer.

E **Érythrocyte :** Globule rouge qui contient l'hémoglobine et qui transporte l'oxygène dans les tissus.

Événements thrombotiques (ET) : Événements associés à la formation de caillots sanguins sur des sites où ils peuvent causer une obstruction de la circulation sanguine.

G **Grefe de moelle osseuse (GMO) :** Greffe de la substance présente dans les cavités osseuses (moelle osseuse - cellules) ; elle peut être autologue (utilisation des propres

cellules souches du patient) ou allogénique (cellules souches provenant d'un donneur).

H **Haptoglobine :** Protéine sanguine produite par le foie.

Hémoglobine : Substance présente dans les globules rouges et transportant l'oxygène dans le sang.

Hémoglobinurie : Affection dans laquelle la substance présente dans les globules rouges et transportant l'oxygène, l'hémoglobine, se trouve en concentrations anormalement élevées dans l'urine.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) : Maladie dans laquelle les globules rouges sont générés avec des quantités variables ou nulles de protéines protectrices. Cela entraîne leur éclatement (un processus appelé hémolyse) et peut provoquer de graves problèmes médicaux ainsi que des complications engageant le pronostic vital.

Hémolyse : Destruction des globules rouges par le complément, une partie du système de défense naturelle de l'organisme. L'hémolyse est la principale cause des signes, des symptômes et des graves problèmes médicaux dans l'HPN, dont certains peuvent engager le pronostic vital.

Hémolyse intravasculaire : Destruction des globules rouges dans la circulation, avec libération du contenu des cellules dans le plasma.

Hémosidérinurie : Présence d'un pigment jaune/brun (hémosidérine, un produit de l'hémolyse) dans l'urine.

I **Insuffisance de la moelle osseuse (IMO) :** Lorsque la moelle osseuse ne parvient pas à produire des quantités suffisantes de cellules sanguines pour répondre aux besoins du corps.

L **Lactate déshydrogénase (LDH) :** Enzyme présente dans les globules rouges, libérée au cours de l'hémolyse. Le dosage de LDH peut permettre de connaître l'intensité de l'hémolyse chez un patient.

Leucocyte : Type de globule blanc qui contribue à protéger l'organisme contre les infections.

M **Molécules de membrane cellulaire des clusters de différenciation (CD55 et CD59)** : Molécules de membrane cellulaire utilisées pour classer les cellules.

Mutation : Modification du matériel génétique.

Myélofibrose : Cancer du sang chronique dans lequel un excès de tissu cicatriciel se forme dans la moelle osseuse et altère sa capacité à produire des cellules sanguines normales.

P **Plaquettes/thrombocytes** : Éléments du sang dont la fonction est d'arrêter les saignements en s'agglomérant pour colmater les lésions des vaisseaux sanguins.

R **Réticulocyte** : Les réticulocytes sont des globules rouges immatures produits dans la moelle osseuse. Ils intègrent ensuite la circulation sanguine pour devenir des globules rouges matures.

S **Système du complément** : Partie du système immunitaire ; groupe d'environ 25 protéines agissant conjointement pour aider les anticorps et les phagocytes à détruire les bactéries.

Syndrome de Budd-Chiari : Problème rare causé par une occlusion thrombotique ou non thrombotique des veines hépatiques, provoquant une hépatomégalie, une ascite et des douleurs abdominales.

Syndrome myélodysplasique (SMD) : Le SMD est une affection d'origine sanguine qui survient à la suite d'une production inefficace de cellules sanguines. Les personnes atteintes de SMD peuvent développer une anémie sévère et requérir des transfusions sanguines. Dans certains cas, la maladie peut s'aggraver et le patient peut présenter une faible numération globulaire causée par la défaillance progressive de la moelle osseuse.

T **Taille de clone (se référant à l'HPN)** : Pourcentage de cellules sanguines dans le corps qui sont affectées par l'HPN. Souvent désigné par les termes petit/grand clone.

Taux direct et total de bilirubine : La bilirubine circule à travers le corps de deux manières. La bilirubine qui circule librement dans le sang est appelée bilirubine directe et celle qui est liée à une protéine est appelée bilirubine indirecte. Le taux total de bilirubine représente la bilirubine directe et indirecte.

Test de Coombs : Test utilisé pour établir le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune.

Thrombocytes/plaquettes : Éléments du sang dont la fonction est d'arrêter les saignements en s'agglomérant pour colmater les lésions des vaisseaux sanguins.

Thrombose : Formation ou présence d'un caillot sanguin dans un vaisseau. Les caillots sanguins se forment lorsque des parties du sang dans l'organisme s'agglomèrent, obstruant potentiellement les veines et les artères. Les caillots sanguins peuvent être fatals car ils peuvent causer une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral et une atteinte d'organe, entre autres problèmes.

Thrombus : Caillot sanguin.

Référence

Chapitre 1 :

À propos du sang

1. American Society of Hematology. Blood Basics. Disponible sur : <http://www.hematology.org/patients/basics/>. Date de consultation : Septembre 2015.

Chapitre 2 :

Qu'est-ce que l'HPN ?

1. Nishimura J et al. *Medicine* 2004; 83(3): 193-207.
2. Sahin F et al. *Am J Blood Res* 2015; 5(1): 30-33.
3. Hill A et al. *Blood* 2013; 121(25): 4985-4996.
4. Rother RP et al. *JAMA* 2005; 293(13): 1653-1662.
5. Rachidi S et al. *Eur J Int Med* 2010; 21: 260-267.
6. Bessler M and Hiken J. *Hematology* 2008; 1: 104-110.
7. Risitano AM and Rotoli B. *Biologics* 2008; 2(2): 205-222.
8. Brodsky RA et al. *Blood* 2008; 111(4): 1840-1847.
9. Parker C et al. *Blood* 2005; 106(12): 3699-3709.
10. Hill A et al. *Br J Haematol* 2012; 158: 409-414.
11. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 419-427.
12. Socié G et al. *Lancet* 1996; 348: 573-577.
13. Hill A et al. *Br J Haematol*. 2007; 137: 181-192.
14. Craig FE and Foon KA. *Blood* 2011; 111: 3941-3967.
15. Borowitz MJ et al. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78(4): 211-230.
16. Hill A et al. *Blood* 2006; 108(11): 985.
17. Ware RE et al. *N Engl J Med* 1991; 325(14): 991-996.
18. Hillmen P et al. *Blood* 2007; 110: 4123-4128.
19. Hillmen P et al. *Br J Haematol* 2013; 162: 62-73.
20. Kelly RJ et al. *Blood* 2011; 117: 6786-6792.

Chapitre 3 :

Signes et symptômes de l'HPN

1. Brodsky RA et al. *Blood* 2008; 111(4): 1840-1847.
2. Ware RE et al. *N Engl J Med* 1991; 325(14): 991-996.
3. Hillmen P et al. *Br J Haematol* 2013; 162: 62-73.
4. Dacie JV and Lewis SM. *Ser Haematol* 1972; 5(3): 3-23.
5. Hillmen P et al. *N Engl J Med* 1995; 333(19): 1253-8.
6. Hillmen P et al. *Am J Hematol* 2010; 85(8): 553-559.
7. Hill A et al. *Br J Haematol* 2010; 149(3): 414-425.
8. Meyers G et al. *Blood* 2007; 110: Abstract 3683.

9. Nishimura J et al. *Medicine* 2004; 83(3): 193-207.
10. NHS choices. Blood clots. Disponible sur : <http://www.nhs.uk/Conditions/thrombosis/Pages/Introduction.aspx>. Date de consultation : Septembre 2015.
11. Hoekstra J et al. *J Hepatol* 2009; 51(4): 696-706.
12. NHS choices. Arterial thrombosis. Disponible sur : <http://www.nhs.uk/Conditions/arterial-thrombosis/Pages/Introduction.aspx>. Date de consultation : Septembre 2015.
13. Hillmen P et al. *Blood* 2007; 110: 4123-4128.
14. Parker C et al. *Blood* 2005; 106(12): 3699-3709.
15. Hill A et al. *Blood* 2013; 121(25): 4985-4996.
16. Socié G et al. *Lancet* 1996; 348: 573-577.
17. U.S. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. What Are the Signs and Symptoms of Hemolytic Anemia? Disponible sur : <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ha/signs>. Date de consultation : Septembre 2015.
18. Aplastic Anemia and MDS International Foundation. What fatigue is (and isn't) and why does it happen? Disponible sur : <http://www.aamds.org/node/150>. Date de consultation : Septembre 2015.
19. Hill A et al. *Br J Haematol* 2012; 158: 409-414.
20. NHS choices. High blood pressure. Disponible sur : [http://www.nhs.uk/Conditions/Blood-pressure-\(high\)/Pages/Symptoms.aspx](http://www.nhs.uk/Conditions/Blood-pressure-(high)/Pages/Symptoms.aspx). Date de consultation : Septembre 2015.
21. NHS choices. Jaundice - Causes. Disponible sur : <http://www.nhs.uk/Conditions/Jaundice/Pages/Causes.aspx>. Date de consultation : Septembre 2015.
22. Medicinenet.com. Definition of Biliary sludge. Disponible sur : <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=8402>. Date de consultation : Septembre 2015.
23. Orpha.net. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Emergency_ParoxysmalNocturnalHaemoglobinuria.pdf. Date de consultation : Septembre 2015.
24. Ballarin J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(10): 3408-3411.
25. Medscape. Budd-Chiari syndrome. Disponible sur : <http://emedicine.medscape.com/article/184430-overview>. Date de consultation : Septembre 2015.
26. Lee JW et al. *Int J Hematol* 2013; 97: 749-757.
27. Lee et al. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 7-10, 2013; New Orleans, LA; Poster 3720.
28. Soliris (eculizumab) summary of product characteristics. September 2015. Disponible sur : <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19966>. Date de consultation : Septembre 2015.

Chapitre 4 :

Évaluation et diagnostic

1. Movalia MK et al. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 8-11, 2012; Washington DC; Poster 1271.
2. Borowitz MJ et al. Cytometry B Clin Cytom 2010; 78(4): 211-230.
3. Parker C et al. Blood 2005; 106(12): 3699-3709.
4. Brodsky RA. Blood 2009; 113(26): 6522-6527.
5. Rother RP et al. JAMA 2005; 293(13): 1653-1662.
6. Sharma VR. Clin Adv Hematol Oncol 2013; 11: 1-11.
7. de Latour RP et al. Blood 2008; 112: 3099-3106.
8. Mohanty BD and De Castro CM. Am J Med 2012; 125: 243-245.
9. Hill A et al. Blood 2013; 121(25): 4985-4996.
10. Brodsky A et al. Exp Hematol Oncol 2012; 1: 26.
11. Richards SJ and Barnett D. Clin Lab Med 2007; 27(3): 577-90, vii.
12. Sutherland DR et al. Cytometry Part B 2012; 82B: 195-208.
13. Movalia MK et al. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 1033.
14. Lee JW et al. Int J Hematol 2013; 97: 749-757.
15. Richards SJ et al. Cytometry Part B; 2007(72B): 291-298.
16. Rachidi S et al. Eur J Int Med 2010; 21: 260-267.
17. Hill A et al. Br J Haematol 2010; 149(3): 414-425.

Chapitre 5 :

Options de prise en charge et traitement de l'HPN

1. Hillmen P et al. Blood 2007; 110: 4123-4128.
2. Kelly RJ et al. Blood 2011; 117: 6786-6792.
3. Brodsky RA. Blood 2009; 113(26): 6522-6527.
4. Parker C et al. Blood 2005; 106(12): 3699-3709.
5. Soliris (eculizumab) summary of product characteristics. Septembre 2015. Disponible sur : <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19966>. Date de consultation : Septembre 2015.
6. de Latour RP et al. Haematologica 2012; 97(11): 1666-1673.

Chapitre 6 :

Conseils généraux destinés aux patients atteints d'HPN et aux aidants

1. Aplastic Anemia and MDS International Foundation. Special Issues for People with PNH. Disponible sur : <http://www.aamds.org/node/597>. Date de consultation : Septembre 2015.
2. Kelly RJ et al. N Engl J Med 2015; 373(11): 1032-9.

Chapitre 7 :

Rôle clé des infirmières dans les soins des patients HPN

1. U.S. National Library of Medicine. MedlinePlus. Chronic kidney disease. Disponible sur : <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000471.htm>. Date de consultation : Septembre 2015.
2. U.S. National Library of Medicine. MedlinePlus. Pulmonary Hypertension. Disponible sur : <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pulmonaryhypertension.html#cat5> <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/pah/treatment>. Date de consultation : Septembre 2015.
3. Hillmen P et al. Am J Hematol 2010; 85(8): 553-559.
4. Hill A et al. Br J Haematol 2010; 149(3): 414-425.
5. Soliris (eculizumab) summary of product characteristics. September 2015. Disponible sur : <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19966>. Date de consultation : Septembre 2015.
6. Orpha.net. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Emergency_ParoxysmalNocturnalHaemoglobinuria.pdf. Date de consultation : Septembre 2015.

Élaborée par le groupe de personnel infirmier de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT NG), cette brochure a pu voir le jour grâce au soutien financier d'Alexion Pharmaceuticals.

