

# L'hémoglobinurie paroxystique nocturne un défi diagnostique pour le praticien

**H. N. HAMDOUS,  
C. OUARAB-RACHEDI,  
N. BENMAOUCHE,  
A. S. ARBOUCHE,  
S. BOUMEDINE, S. AYOUB.**  
Service de médecine interne  
CHU Beni Messous, Alger.

## Résumé

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli est une maladie rare de la cellule souche hématopoïétique, due à une mutation somatique acquise du gène PIG-A.

L'HPN se manifeste sur le plan clinique par une hémolyse intra-vasculaire, une insuffisance médullaire ainsi que des épisodes thromboemboliques. La cytométrie en flux est l'outil diagnostique de référence mettant en évidence le déficit des molécules GPI liées. Sur le plan nosographique, on oppose l'HPN classique, très hémolytique, à la forme aplasique où le clone peut être retrouvé lors du diagnostic ou durant l'évolution de la maladie.

Le facteur pronostic majeur de l'HPN reste la survenue de complications thromboemboliques, de localisations souvent atypiques (veines intra abdominales, syndrome de Budd-Chiari, et localisations cérébrales).

Les événements thrombotiques constituent la plus importante cause de morbidité et de mortalité. Sur le plan thérapeutique, la forme classique de la maladie a bénéficié de l'avènement de l'écuzimab, anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément. La forme aplasique est une indication d'allogreffe chez les sujets jeunes ou de traitement immunosuppresseur en l'absence de donneur géno-identique.

### >>> Mots clés :

HPN, anémie hémolytique, aplasie médullaire, thrombose, complément.

## Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired disorder of hematopoietic stem cells. PNH is related to a somatic mutation in the phosphatidylinositol glycan class A (PIG-A). The disease is diagnosed with haemolytic anemia, marrow failure or episodes of venous thrombosis. The diagnosis is based on flow cytometry, which allowed direct quantification of the GPI-AP-deficient cells. From earlier descriptions, the clinical polymorphism of PNH has been recognized by two presentations; one form, predominantly haemolytic without overt marrow failure, referred to classic PNH and the other one, with marrow failure, was often described as the aplastic anemia PNH syndrome. Thrombosis remain a major life threatening complication affecting outcomes in both diseases subcategories.

Thrombotic events are characterized by involvement of unusual sites (hepatic, mesenteric, cerebral) and they constitute the most frequent causes of morbidity and mortality.

In classic PNH, recent studies have focused on inhibiting the complement cascade with encouraging clinical results using ecuzimab, a C5-inhibitor humanized monoclonal antibody. Concerning the AA-PNH syndrome, bone marrow transplantation (BMT) is the reference treatment in young patients. Immunosuppressive therapy remains an important treatment modality in this subcategory for patients without a sibling donor or ineligible for BMT.

## Introduction:

Cause rare d'anémie, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) appelée aussi maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses<sup>[1]</sup>. Sa prévalence est d'environ 1/500.000 dans le monde. Elle touche essentiellement l'adulte jeune, l'âge moyen au diagnostic est de 33 ans<sup>[2]</sup>. Son diagnostic est peu aisé et n'est posé que si le clinicien y pense, tel est le cas du malade proposé.

## Cas clinique :

Mr R.K, 33 ans originaire de Sétif est adressé pour hospitalisation après une errance de service en service sans diagnostic ni amélioration clinique. Il présente depuis deux ans un tableau fait d'arthralgies inflammatoires non destructrices touchant les articulations périphériques, une « hématurie » macroscopique récidivante, un acrosyndrome, une pleurésie exsudative et **une anémie hémolytique à test de Coombs direct (TCD) négatif.**

Les anticorps anti nucléaires (FAN) sont positifs à 1/320, les anti DNA et antigènes solubles sont négatifs. On retrouve une protéinurie à 200 mg/24h sans hématurie et qui a motivé, à tort, une ponction biopsie rénale dont l'étude histologique révéla des lésions glomérulaires minimales et **des dépôts de pigments ferriques.**

Ce tableau clinique a fait poser à l'hôpital de Sétif, le diagnostic de **lupus systémique** et une corticothérapie à 1mg/kg/jr relayée par de l'azathioprine 2,5 mg/kg/jr lui ont été proposées.

Aucune amélioration clinique n'est observée et les « hématuries » persistant malgré la thérapeutique, il décide de consulter à Alger et il fut admis au service.

Devant ce tableau clinique (urines rouges récidivantes sans hématurie) et les données de la biopsie rénale (dépôts de pigments ferriques), l'HPN est fortement évoquée. Un complément d'explorations nous permet de retrouver une anémie hémolytique de type mécanique : **hémoglobine basse à 9,7 g/dl, macrocytaire avec VGM augmenté à 107 fl, régénérative avec une réticulocytose chiffrée à 457.500/mm<sup>3</sup> avec présence de schizocytes au frottis sanguin (destruction des GR), une haptoglobine effondrée et des LDH élevés à 3 fois la normale (signes d'hémolyse).**

La **cytométrie en flux** a permis de confirmer le diagnostic d'HPN par la mise en évidence de **clones déficitaires en molécules GPI ancrées (CD59 et CD24)** identifiés au sein des granulocytes **84%** et des globules rouges **28%**.

**Il s'agit d'une HPN dans sa forme hémolytique.** Le bilan lésionnel n'objective ni thrombose ni aplasie médullaire.

La surveillance est basée sur l'apparition de thromboses, d'hémolyses intra vasculaires et la bonne tolérance de l'anémie.

Ne s'agissant pas d'un lupus, l'azathioprine a été arrêtée, et les corticoïdes diminués progressivement jusqu'à une dose de 30 mg/jr.

L'éculizumab n'a pas été instauré vu la bonne tolérance

de l'anémie et l'absence de complications sous corticoïdes seuls.

Le recul du suivi est actuellement de six mois, le patient est toujours sous surveillance car une complication à court, moyen ou long terme n'est pas impossible.

Ce tableau clinique illustre l'errance diagnostique habituelle des cas d'HPN. Notre malade a bénéficié de multiples consultations et hospitalisations sans que le « bon » diagnostic ne soit posé. Tout médecin confronté à des urines rouges doit évoquer cette possibilité diagnostique, à fortiori en l'absence d'hématurie au bilan urinaire.

Nous rappellerons que l'HPN est une affection rare, sa physiopathologie se caractérise par une sensibilité anormale des globules rouges à l'action lytique du complément (C5) considérée comme la caractéristique principale de la maladie. Les globules rouges de patients atteints d'HPN sont identifiés, indirectement, par leur hémolyse sélective en présence de complément activé en milieu acide ou en présence de sucrose<sup>[3]</sup>.

Cette sensibilité anormale des globules rouges à l'action du complément a très vite fait évoquer un déficit membranaire impliquant un système de régulation de la cascade d'activation du complément. En l'absence de molécules régulatrices de l'action du complément, les deux voies d'activation du complément se rejoignent en une voie effectrice commune conduisant à la formation d'un complexe multimoléculaire appelé **complexe lytique ou complexe d'attaque membranaire (Cam)**<sup>[3,4]</sup>.

Au début des années 1980, plusieurs équipes ont démontré que deux protéines, dont le rôle est d'inhiber l'action du complément, n'étaient pas exprimées à la surface des globules rouges de patients atteints d'HPN. Ces deux molécules sont le **decay accelerating factor (DAF) ou CD55** qui agit au niveau des C3 et C5 convertases et le **membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL) ou CD59**, qui agit en inhibant la formation du complexe d'attaque membranaire<sup>[5,6]</sup>.

### Les manifestations cliniques sont variables et peuvent inclure :

- Une anémie hémolytique acquise d'origine corpusculaire intra vasculaire, qui se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. Un ictère peut être présent<sup>[2,7]</sup>.

- Une hémoglobinurie traduite par des urines foncées durant la nuit et le matin et, dans certains cas, par une insuffisance rénale<sup>[7]</sup>.

- Un déficit modéré à sévère de l'hématopoïèse pouvant entraîner une pancytopenie, qui selon le degré de sévérité peut se manifester par des gingivorragies ou des épistaxis<sup>[2]</sup>.

- Des thromboses des vaisseaux des moyens et gros calibres (veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques). Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 40% des patients) entraînent une douleur abdominale, une ischémie intestinale, une hépatomégalie, une ascite ou des céphalées<sup>[7]</sup>.

L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs tels que, entre autres : une vaccination, une intervention chirurgicale, certains antibiotiques et les infections. L'aplasie médullaire peut initialement ou secondairement compliquer la maladie (20% des cas)<sup>[3]</sup>.

### Un seul examen en permet le diagnostic avec certitude :

La cytométrie en flux. Elle a supplanté l'ancien test au sucrose ou test d'Ham-Dacie, qui manquait de sensibilité. Son principe est simple : l'HPN se caractérisant par l'absence de certaines protéines régulatrices du complément à la surface des cellules sanguines, due au défaut de synthèse de leur système d'ancrage (glycosyl-phosphatidylinositol ou GPI), la cytométrie en flux cherche à mettre en évidence l'absence de ces protéines à la surface des cellules, par le biais d'un anticorps spécifique fluorescent. Elle quantifie la proportion de la population anormale. Les principales protéines recherchées sont les CD55 et CD59. D'autres protéines spécifiques peuvent aussi être étudiées<sup>[8]</sup>.

Le pronostic dépend de la fréquence et de la sévérité des poussées hémolytiques, des thromboses et de l'aplasie médullaire associée. La survie médiane est de 10,3 ans. Le décès peut être dû à la maladie thromboembolique, à des hémorragies ou à des infections secondaires à l'aplasie médullaire<sup>[7]</sup>.

La prise en charge des patients atteints d'HPN a considérablement évolué au cours de la dernière décennie grâce à l'utilisation de l'éculizumab d'une part, et à la meilleure connaissance de cette pathologie d'autre part<sup>[9]</sup>.

La transfusion de concentrés de globules rouges déleucocytés et phénotypés est proposée selon le seuil de tolérance individuelle de l'anémie<sup>[10]</sup>.

L'éducation des patients est primordiale étant donné le risque de majoration de l'hémolyse et de l'anémie en cas d'infections. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque d'aggravation de la maladie et de complications sévères lors de la grossesse. Il est recommandé de recourir à une contraception n'augmentant pas le risque de thrombose<sup>[7]</sup>.

L'éculizumab est un anticorps monoclonal anti-C5

qui bloque l'hémolyse des globules rouges HPN par le complément. Il a considérablement amélioré la qualité de vie des patients. Il s'agit néanmoins d'un traitement coûteux (500.000 €/an), qui ne peut être interrompu et qui ne prévient pas toutes les complications : le risque de thrombose diminue grandement mais persiste, et les risques d'évolution vers une forme aplasique et vers une hémopathie myéloïde (myélodysplasie et leucémie aiguë myéloïde) demeurent<sup>[9]</sup>.

L'association de sérum antilymphocytaire et de ciclosporine est indiquée en cas de pancytopenie. La combinaison avec l'éculizumab n'a pas encore été évaluée<sup>[7]</sup>.

La greffe de moelle osseuse allogénique longtemps considérée comme le seul traitement curatif de l'HPN est réservée aux patients jeunes ayant une aplasie et un donneur HLA-identique<sup>[10]</sup>.

## Conclusion :

L'HPN est une pathologie rare, de présentation hétérogène dont le pronostic est dominé par les complications thrombotiques.

Tout praticien doit évoquer ce diagnostic devant la présence d'urines rouges et éviter les explorations coûteuses.

Le traitement des formes hémolytiques pures repose sur l'éculizumab qui réduit les besoins transfusionnels et le risque de thrombose mais n'a aucune action sur l'évolution vers une forme aplasique ou vers une hémopathie myéloïde.

## Bibliographie :

- [1] Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Blood 2014 ; 124 : 2804-2811
- [2] de Latour R.P., Mary J.Y., Salanoubat C., Terriou L., Etienne G., Mohty M. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories Blood 2008 ; 112 : 3099-3106
- [3] Rosse W.F., Ware R.E. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Blood 1995 ; 86 : 3277-3286
- [4] Rotoli B., Bessler M., Alfinito F., del Vecchio L. Membrane proteins in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Blood Rev 1993 ; 7 : 75-86
- [5] Rotoli B., Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Baillieres Clin Haematol 1989 ; 2 : 113-138
- [6] Rotoli B., Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Semin Hematol 1989 ; 26 : 201-207
- [7] Socie G., Mary J.Y., de Gramont A., Rio B., Leporrier M., Rose C., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology Lancet 1996 ; 348 : 573-577
- [8] Griscelli-Bennaceur A., Gluckman E., Scrobobaci M.L., Jonveaux P., Vu T., Bazarbachi A., et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link Blood 1995 ; 85 : 1354-1363
- [9] Rother R.P., Rollins S.A., Mojcik C.F., Brodsky R.A., Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Nat Biotechnol 2007
- [10] Parker C., Omine M., Richards S., Nishimura J., Bessler M., Ware R., et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Blood 2005 ; 106 : 3699-3709

## Contrôlez vos connaissances !

1. L'HPN se caractérise par toutes ses manifestations cliniques sauf une :

- a. Urines rouges
- b. Thromboses veineuses
- c. Pâleur cutanéomuqueuses
- d. Adénopathies généralisées
- e. Douleurs abdominales

2. Tous ces éléments biologiques sont présents lors de l'HPN sauf un, lequel ? :

- a. Leucopénie
- b. Thrombopénie
- c. Protéinurie
- d. Anémie à Coombs positif
- e. LDH élevés

3. Tous ces traitements sont possibles lors de l'HPN sauf un :

- a. Transfusion sanguine
- b. Eculizumab
- c. Greffe de moelle
- d. Corticothérapie
- e. Plasmaphérèses

Réponses au quizz sur  
[www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net)

## Courrier des lecteurs

# Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ? Merci d'adresser votre courrier à [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction / spécialité, localité, et si c'est le cas de toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de **El Hakim** se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle et au respect des personnes.