

# L'hémoglobinurie paroxystique nocturne

**Auteurs : Régis Peffault de Latour, Gérard Socié\***

Service d'hématologie-greffe, hôpital Saint-Louis, 75475 Paris Cedex 10

\*Correspondance : gerard.socie@paris7.jussieu.fr

**Editeur scientifique : Professeur Paquita Nurden**

**Date de création : Avril 2007**

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Physiopathologie](#)

[Diagnostic](#)

[Aspects cliniques](#)

[Traitement](#)

[Références](#)

## Résumé

*L'hémoglobinurie paroxystique nocturne, ou maladie de Marchiafava-Micheli, est aujourd'hui considérée comme une maladie de la cellule souche hématopoïétique de nature clonale. Les progrès de la cytométrie en flux et, plus récemment de la biologie moléculaire ont conduit à une réelle avancée dans la connaissance de la physiopathologie de cette maladie rare. La physiopathologie, les méthodes diagnostiques, et la thérapeutique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne sont envisagées successivement en mettant l'accent sur les aspects récents, mais en soulignant aussi les points qui demeurent obscurs concernant la biologie et le traitement de cette maladie.*

## Introduction

C'est à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle que Gull, puis Strübing ont décrit le cas de patients ayant une hémoglobinurie intermittente accompagnée d'une hémolyse intravasculaire. Marchiafava et Nazani en 1911, puis Micheli en 1931 ont établi le tableau clinique classique de la maladie. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne, ou maladie de Marchiafava-Micheli, est aujourd'hui considérée comme une maladie de la cellule souche hématopoïétique de nature clonale. Depuis le début des années 1980, les progrès de la cytométrie en flux puis, plus récemment, de la biologie moléculaire ont conduit à une réelle avancée dans la connaissance de la physiopathologie de cette maladie rare (220 cas diagnostiqués en 40 ans ; données de la Société française d'hématologie [SFH]).<sup>1</sup>

## Physiopathologie

### Cellules sanguines dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne : le problème des déficits membranaires

Sensibilité anormale des cellules à l'action du complément

La sensibilité anormale des globules rouges à l'action lytique du complément a longtemps été considérée comme la caractéristique princeps de la maladie et a été à la base des tests diagnostiques de Ham et du test au sucrose. Cette sensibilité anormale des cellules dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne est en fait liée à l'absence de molécules régulatrices de l'action du complément. 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 : le *decay accelerating factor* (DAF) ou CD55 et le *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL) ou CD59.<sup>2</sup>

Le déficit d'expression de multiples molécules : un défaut du système d'ancrage

À la suite de ces travaux montrant le défaut d'expression du CD55 et du CD59, d'autres déficits moléculaires ont été identifiés sur les cellules de patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Comment alors expliquer le fait que des molécules dont les fonctions sont apparemment aussi éloignées que, par exemple, le DAF et une molécule d'adhésion LFA3 (CD58) soient manquantes dans cette maladie ? La réponse à cette question a été apportée par la découverte que toutes ces molécules ont un élément structural commun : elles sont attachées à la membrane par une ancre glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI).<sup>2</sup>

### Aspects biochimiques et moléculaires

Structure du système d'ancrage GPI

Les protéines qui sont exprimées physiologiquement à la membrane des cellules sanguines étant normalement synthétisées, elles ne sont donc pas exprimées dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne par défaut de synthèse de leur système d'ancrage GPI. Une étape fondamentale dans la compréhension de la maladie a été franchie grâce à l'établissement de lignées issues de patients atteints. L'étude de ces lignées a permis de montrer que le déficit en GPI était dû à une atteinte des premières étapes de la voie de biosynthèse, et de cloner le gène responsable.<sup>3</sup> Il s'agit du gène *PIG-A*, situé sur le chromosome X. La localisation de ce gène sur le chromosome X, rend bien compte de l'expression phénotypique d'une mutation récessive puisque, tant chez la femme (par inactivation somatique aléatoire d'un des chromosomes X) que chez l'homme, un seul allèle est exprimé. Des altérations moléculaires du gène *PIG-A* sont à ce jour retrouvées chez tous les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Les anomalies retrouvées sont diverses et non récurrentes, mais il s'agit dans presque tous les cas de mutations. Point important, les mutations décelées se situent sur l'ensemble du gène ; il est donc illusoire de demander un diagnostic moléculaire en pratique clinique.

## Diagnostic

Les tests classiques de Ham et Dacie et le test au sucrose ont été abandonnés. Le diagnostic est désormais assuré par la cytométrie en flux qui permet l'analyse rapide des différentes populations leucocytaires et lymphocytaires à partir du sang total. Elle permet de distinguer les populations cellulaires déficitaires. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de cellules négatives (importance relative des clones dans la population étudiée). La sensibilité de la cytométrie en flux dans le diagnostic d'un déficit des molécules GPI permet de détecter des clones dont l'importance n'excède pas quelques pour-cent. En pratique, pour la majorité des molécules étudiées, un déficit peut être considéré comme significatif lorsque le pourcentage de cellules négatives est supérieur à 5 %.

## Aspects cliniques

La forme la plus classique, sinon la plus courante de la maladie, est une anémie hémolytique acquise d'origine corpusculaire, apparaissant chez un adulte jeune, accompagnée d'urines foncées le matin et parfois d'un ictère modéré. L'anémie est accompagnée de régénération modérée (réticulocytose) et souvent d'une leucopénie et/ou d'une thrombocytopénie généralement non sévère.<sup>4</sup> L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est diagnostiquée dans deux circonstances : une maladie hémolytique et thrombosante classique, que l'on peut appeler hémoglobinurie paroxystique nocturne primitive ou *de novo* ; la découverte d'un clone « hémoglobinurie paroxystique nocturne » chez un patient atteint d'aplasie médullaire et traité par immunosuppresseurs quelques mois ou années auparavant. Enfin, plus rarement, le diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique nocturne a été associé à un certain nombre d'hémopathies malignes myéloïdes.

En fait, ces présentations sont schématiques et le polymorphisme clinique de cette maladie est important. Dans la série de la SFH,<sup>1</sup> la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 33 ans, mais près de 15 % des patients étaient des enfants (moins de 16 ans). Seul un tiers des patients avait une anémie isolée et un tiers avaient initialement une pancytopénie, généralement modérée. Le myélogramme montre fréquemment dans ce dernier cas une moelle non désertique. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne fait donc partie des diagnostics à évoquer devant une pancytopénie à moelle « riche ». Près de un tiers des patients ayant une hémoglobinurie paroxystique nocturne ont, dans notre expérience, un diagnostic préalable d'aplasie médullaire et, élément supplémentaire de réflexion, la mise en évidence d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne après traitement immunosuppresseur pour aplasie médullaire est de l'ordre de 20 à 30 %.

La médiane de survie des patients est de 10 à 15 ans. Le problème majeur qui vient grever l'évolution de la maladie est la thrombose (qui peut être inaugurale). L'incidence actuarielle des thromboses dans la série de la SFH est de 25 % à 5 ans.<sup>1</sup> Leurs deux localisations les plus fréquentes sont les veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) et le système nerveux central. Deux autres complications sont aussi fréquemment rencontrées (chacune chez 20 % des malades) : des crises douloureuses abdominales (d'origine incertaine, microthromboses mésentériques) et des infections récurrentes de la sphère otorhinolaryngée et pulmonaire, en particulier.

Chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne *de novo*, la probabilité de développer une pancytopénie durant l'évolution est estimée à 15 % à 8 ans. Le risque de développement d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aiguë est classique mais

rare (5 et 1% à 8 ans respectivement). Dans l'étude de la SFH une recherche multifactorielle des facteurs de risque de décès a été réalisée pour la première fois dans cette maladie. Les facteurs affectant de manière indépendante la survie des patients sont le développement d'une thrombose, la progression d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne *de novo* vers un tableau de pancytopenie, le développement d'un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë, l'âge (plus de 54 ans), et une thrombocytopenie au moment du diagnostic. Dans cette étude les patients ayant une aplasie médullaire préexistante semblent avoir un meilleur pronostic.

## Traitement

La rareté de cette maladie a conduit à l'emploi de thérapeutiques variées dont l'intérêt potentiel est difficilement évaluable.<sup>5</sup> Cependant, on peut essayer de dégager les grandes lignes suivantes. Les transfusions de concentrés globulaires sont indispensables en cas d'anémie importante ou mal tolérée mais le dogme de transfuser des culots globulaires décomplémentés a récemment été remis en question :<sup>5</sup> La greffe de moelle osseuse allogénique est la seule thérapeutique curative, mais elle est grevée d'une lourde mortalité chez des patients souvent multitraités depuis de nombreuses années. Une survie d'environ 50 % à long terme après greffe a été rapportée.<sup>5</sup> Enfin, un certain nombre de médicaments sont potentiellement utiles dans cette maladie : les immuno-suppresseurs (ciclosporine et sérum antilymphocytaire) ont été employés avec succès dans certaines formes très pancytopeniques, les androgènes semblent avoir une certaine efficacité de même que le danazol et les corticoïdes. L'utilisation d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants est prônée en cas d'antécédent de thrombose. Enfin, un anticorps anticomplément, l'éculizumab, a récemment apporté de réels espoirs pour le traitement de l'anémie dans cette maladie rare.<sup>6</sup>

## Références

1. Socié G, Mary JM, De Gramont A, *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow up and prognostic factors. *Lancet* 1996;348:573-7.
2. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86:3277-86.
3. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, *et al.* Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73:703-11.
4. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-8.
5. Parker C, Omine M, Richards S, *et al.* Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-709.
6. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, *et al.* Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9.

*Rev Prat* 2007 ; 57 : 701-3