

UNIVERSITE MOHAMMEDV –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2013

THESE N° : 05

**ACTUALITÉS SUR L'HEMOGLOBINURIE
PAROXYSTIQUE NOCTURNE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr MEDEHBI DRISS

Né le 16 Octobre 1988 à Sidi Kacem

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT

EN PHARMACIE

MOTS CLES : Hémoglobinurie Paroxystique nocturne ; CD55, CD59, Aplasie médullaire, cytométrie en flux.

MEMBRES DE JURY

Mr. M.ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Mme .Z.OUZZIF

Professeur de Biochimie

Mr. S.MRANI

Professeur de Virologie

Mr. A.MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. M.CHAKOUR

Professeur agrégé d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI -

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed	Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANEGastro-Entérologie	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

45. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

46. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

47. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

55. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

56. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

58. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

59. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

61. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

62. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

67. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

68. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

69. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

70. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

71. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

72. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

73. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

74. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

76. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

77. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

78. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et

Hygiène

79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

80. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

121. Pr. RHRAB Brahim
 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 123. Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
 125. Pr. ABDELHAK M'barek
 126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 131. Pr. CHAMI Ilham
 132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
 133. Pr. EL ABBADI Najia
 134. Pr. HANINE Ahmed*
 135. Pr. JALIL Abdelouahed
 136. Pr. LAKHDAR Amina
 137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 141. Pr. BARGACH Samir
 142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
 143. Pr. BENZAZZOUZ Mustapha
 144. Pr. CHAARI Jilali*
 145. Pr. DIMOU M'barek*
 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 147. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 149. Pr. FERHATI Driss
 150. Gynécologie Obstétrique
 151. Pr. HASSOUNI Fadil
 152. Pr. HDA Abdelhamid*
 153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 154. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 155. Pr. MANSOURI Aziz
 156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 157. Pr. RZIN Abdelkader*
 158. Pr. SEFIANI Abdelaziz

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Médecine Préventive et Santé Publique
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique

159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
196. Pr. ALOUANE Mohammed*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie

197. Pr. BENOMAR ALI
 198. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 199. Pr. ER RIHANI Hassan
 200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 201. Pr. KABBAJ Najat
 202. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*
 204. Pr. KHATOURI ALI*
 205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
 207. Pr. AIT OUMAR Hassan
 208. Pr. BENCHERIF My Zahid
 209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 211. Pr. CHAOUI Zineb
 212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 214. Pr. EL FTOUH Mustapha
 215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 216. Pr. EL OTMANY Azzedine
 217. Pr. GHANNAM Rachid
 218. Pr. HAMMANI Lahcen
 219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 220. Pr. ISMAILI Hassane*
 221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 223. Pr. TACHINANTE Rajae
 224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-ptisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia
 226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 227. Pr. AJANA Fatima Zohra
 228. Pr. BENAMR Said
 229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 230. Pr. CHERTI Mohammed
 231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 232. Pr. EL HASSANI Amine
 233. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 234. Pr. EL KHADER Khalid

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie

235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 237. Pr. HSSAIDA Rachid*
 238. Pr. LACHKAR Azzouz
 239. Pr. LAHLOU Abdou
 240. Pr. MAFTAH Mohamed*
 241. Pr. MAHASSINI Najat
 242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 243. Pr. NASSIH Mohamed*
 244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
 246. Pr. AOUAD Aicha
 247. Pr. BALKHI Hicham*
 248. Pr. BELMEKKI Mohammed
 249. Pr. BENABDELJLIL Maria
 250. Pr. BENAMAR Loubna
 251. Pr. BENAMOR Jouda
 252. Pr. BENELBARHDADI Imane
 253. Pr. BENNANI Rajae
 254. Pr. BENOUACHANE Thami
 255. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 256. Pr. BERRADA Rachid
 257. Pr. BEZZA Ahmed*
 258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 259. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 260. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 261. Pr. CHAT Latifa
 262. Pr. CHELLAOUI Mounia
 263. Pr. DAALI Mustapha*
 264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 266. Pr. EL HIJRI Ahmed
 267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 268. Pr. EL MADHI Tarik
 269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 270. Pr. EL OUNANI Mohamed
 271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 272. Pr. ETTAIR Said
 273. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 274. Pr. GOURINDA Hassan
 275. Pr. HRORA Abdelmalek
 276. Pr. KABBAJ Saad
 277. Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique

278. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 279. Pr. LEKEHAL Brahim
 280. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 281. Pr. MEDARHRI Jalil
 282. Pr. MIKDAME Mohammed*
 283. Pr. MOHSINE Raouf
 284. Pr. NABIL Samira
 285. Pr. NOUINI Yassine
 286. Pr. OUALIM Zouhir*
 287. Pr. SABBAH Farid
 288. Pr. SEFIANI Yasser
 289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 290. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 292. Pr. AMEUR Ahmed *
 293. Pr. AMRI Rachida
 294. Pr. AOURARH Aziz*
 295. Pr. BAMOU Youssef *
 296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 297. Pr. BENBOUAZZA Karima
 298. Pr. BENZEKRI Laila
 299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 300. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 302. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 303. Pr. CHKIRATE Bouchra
 304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 306. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 307. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 308. Pr. EL MANSARI Omar*
 309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 311. Pr. HADDOUR Leila
 312. Pr. HAJJI Zakia
 313. Pr. IKEN Ali
 314. Pr. ISMAEL Farid
 315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 316. Pr. KRIOULE Yamina
 317. Pr. LAGHMARI Mina
 318. Pr. MABROUK Hfid*
 319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

321. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah
 324. Pr. RACHID Khalid *
 325. Pr. RAISS Mohamed
 326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 327. Pr. RHOU Hakima
 328. Pr. SIAH Samir *
 329. Pr. THIMOU Amal
 330. Pr. ZENTAR Aziz*
 331. Pr. ZRARA Ibtisam*

Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan
 333. Pr. AMRANI Mariam
 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 335. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 336. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 338. Pr. BOULAADAS Malik
 339. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 340. Pr. CHAGAR Belkacem*
 341. Pr. CHERRADI Nadia
 342. Pr. EL FENNI Jamal*
 343. Pr. EL HANCHI ZAKI
 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 346. Pr. HACHI Hafid
 347. Pr. JABOUIRIK Fatima
 348. Pr. KARMANE Abdelouahed
 349. Pr. KHABOUZE Samira
 350. Pr. KHARMAZ Mohamed
 351. Pr. LEZREK Mohammed*
 352. Pr. MOUGHIL Said
 353. Pr. NAOUMI Asmae*
 354. Pr. SAADI Nozha
 355. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 356. Pr. TARIB Abdelilah*
 357. Pr. TIJAMI Fouad
 358. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique

360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
362. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
363. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation

438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique

Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie

Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

DEDICACES



Louange à DIEU

Que la prière et le salut soit sur le prophète, que ce présent mémoire présente mon aviné. Je dédie ce travail:

A mes grands-parents : Mohammed et Mahjouba

J'aurais aimé vous voir aujourd'hui parmi l'assistance, que Dieu repose vos âmes en paix.

A mes chers parents: Medehbi Mohammed et Bakjou Saadia

Il y a tant de choses à en sécher tout l'encre de ce monde mais aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon profond amour. Je ne vais jamais oublier vos sacrifices pour moi...

Votre générosité sans limite, vos sacrifices, votre présence et vos conseils qui m'ont beaucoup servi dans mes études, Vos récoltes dans ce travail les fruits de vos efforts, votre présence faisait naître en moi l'espoir nécessaire pour aller de l'avant.

Que Dieu vous garde et vous procure santé, longue vie et bonheur éternel.



A mes frères et mes sœurs

Khadija, Ouafae, Nawal, Nabil et Ismail

*Chacun de vous possède dans ma vie une place originale,
l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent.*

*Je suis très heureux de pouvoir vous présenter par ce travail
le témoignage de mon profond amour et les liens de fraternité qui
nous unissent.*

Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

A mes grands-parents : Alal et Milouda

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect.*

*Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et le
bonheur*



*A la mémoire de mes oncles : Bachir, Jaouad, Abdelhak,
Abdellah, Abdelali et Nourdine*

*Je vous exprime ma reconnaissance et mon respect, Que ce
travail soit l'expression de mon grand attachement.*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur.

*A mes tantes : Hassania, Touria, Rachida, Khadija, Najat et
Saida*

En témoignage du sentiment profond que je vous porte.

Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur.



A mes amies et collègues pharmaciens(ne) :

Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en quête de savoir.

Que vous souhaitiez de mieux que le bonheur et le succès tout au long de votre vie.

A tous les membres de la famille Medehbi et Bakjou : petits et grands, et A toute personne qui a contribué de près ou loin à la réalisation de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.



REMERCIEMENTS

*A notre Maître et
Président de Thèse
Mr. Le Professeur M. ADNACOUJ
Professeur de médecine interne*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de présider le jury de ce travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre
compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,
l'expression de notre très haute considération et notre profonde
gratitude.*

*A notre maître et
Rapporteur de thèse
Mr. Le Professeur A. BELMEKJI
Professeur d'Hématologie*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt
et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre
gentillesse méritent toute admiration Nous saisissons cette
occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en
vous témoignant notre respect.*

*A notre maître et juge de thèse
Mme. Le professeur Z. OUZZIF
Professeur de biochimie*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce
travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la
manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les
plus respectueux.*

*A Notre Maître et
Juge de Thèse
Mr. Le professeur. S. MRANI
Professeur de virologie*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est
pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre
jury de thèse.*

*Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu
porter à notre travail sans nous connaître.*

Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail

*La manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments
les plus respectueux.*

*A Notre Maître et
Juge de Thèse
Mr. Le professeur. A. MASRAR
Professeur d'hématologie biologique*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre
compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être parmi
nous malgré votre emploi du temps bien chargé.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,
l'expression de notre très haute considération et notre profonde
gratitude.*

*A Notre Maître et
Juge de Thèse
Mr. Le professeur. M. CHAKOUR
Professeur agrégé d'hématologie*

*Nous vous remercions infiniment de nous faire l'honneur
d'accepter d'être membre du jury et de juger notre travail.*

*La richesse de vos connaissances et votre conscience
professionnelle sont pour nous un exemple.*

*Que ce modeste travail soit pour vous l'expression de notre
profonde admiration et de notre grande estime.*

Liste Des Figures

Figure 1 : Cascade d'activation du complément et rôle du CD55 et du CD59.

Figure 2 : structure du système d'ancrage des protéines glycosyl-phosphatidylinositol (GPI).

Figure 3 : Bases moléculaire et génétique de l'HPN.

Figure 4 : les urines matinales foncées (hémoglobinurie).

Figure 5 : signes clinique en cas d'HPN.

Figure 6: Principales hypothèses expliquant la survenue de thromboses en cas d'HPN.

Figure 7: Physiopathologie des aplasies médullaires.

Figure 8 : Test de Ham-Dacie.

Figure 9: L'analyse par cytométrie en flux de globules rouges dans HPN en utilisant une combinaison d'anti-CD59 FITC, anti-CD55 PE et anti-CD235a CyChrome.

Figure 10: L'analyse par cytométrie en flux de haute précision des érythrocytes.

Figure 11: phénotype Mosaïque dans HPN.

Figure 12: La détermination du phénotype HPN par le génotype PIGA.

Figure 13: Effet de la warfarine sur la prophylaxie de thrombose veineuse.

Figure 14: mécanisme d'action de l'eculizumab.

Figure 15: Schéma de synthèse thérapeutique.

Liste Des Tableaux

Tableau 1: Les principales protéines glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) chez l'homme.

Tableau 2: Les symptômes cliniques de diagnostic.

Tableau 3: Recommandations pour la cytométrie en flux dans le diagnostic et la gestion de l'HPN.

Tableau 4: Classification d'HPN.

Tableau 5 : Etude comparative et randomisée du traitement immunosuppresseur dans le traitement d'aplasies médullaires graves.

Tableau 6: Résumé des études concernant l'efficacité et la tolérance de l'éculizumab.

Tableau 7 : Recommandations pour les urgences hospitalières.

Abréviations

AM	:Aplasia médullaire
CD	: cluster of differentiation
CFU	: colony forming unit
CMF	: La cytométrie en flux
CSH	: cellule souche hématopoïétique
DAF	: decay accelerating factor
EP	:embolie pulmonaire
FLAER	: fluorescently labelled aerolysin
GlcNAc	: glucosamine N-acétyl
GPI	:glycosyl-phosphatidyl-inositol
HPN	:Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
LAM	: Leucémie aiguë myéloblastique
LDH	: lactate déshydrogénase
MIRL	: membrane inhibitor of reactive lysis
MTEV	: maladie thromboembolique veineuse
RE	:réticulum endoplasmique
SAL	: Le sérum antilymphocytaire
SFH	: Société Française d'Hématologie
SMD	: syndrome myélodysplasique
TVC	: thromboses veineuses cérébrales
U-PA	: L'activateur du plasminogène du type urokinase

I. INTRODUCTION ET HISTORIQUE	1
II. EPIDEMIOLOGIE	3
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	4
*Les cellules sanguines dans l'HPN : le problème des déficits membranaires	4
-La sensibilité anormale des cellules à l'action du Complément.....	4
-L'absence de molécules régulatrices de l'action du complémen	4
-Défaut du système d'ancrage des molécules régulatrices du complément	6
*Aspects biochimiques et moléculaires de l'HPN.....	8
-Structure du système d'ancrage GPI.....	8
-Biosynthèse de l'ancre GPI chez les mammifères.....	10
-Le clonage du gène PIG-A et la biologie moléculaire de l'HPN	14
-PIG-A et hémoglobinurie paroxystique nocturne : études moléculaires	16
*Biologie cellulaire de l'hémoglobinurie paroxystique.....	17
-paroxystique nocturne : notion de clone hémoglobinurie paroxystique nocturne	17
IV. EVOLUTION ET COMPLICATION	19
+Thrombose	24
+Aplasie Médullaire	33
+Leucémie et syndromes myélodysplasiques (SMD)	35

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	36
*Tests Classiques	36
*Test d'hémolyse en sérum acidifié = Test de Ham-Dacie	36
*Test d'hémolyse à faible force ionique = test au sucrose	38
-Analyse par Cytométrie en Flux	39
-Autres approches de diagnostic	46
❖ Le FLAER (Fluorescently Labelled Aerolysin)	46
❖ L'analyse de moelle osseuse	47
❖ Mutations PIGA	47
*Gestion de l'anémie de l'HPN	48
VI. TRAITEMENT	52
*Options thérapeutiques.....	52
❖ La greffe de moelle osseuse allogénique	52
❖ Les immunosuppresseurs	54
❖ Les androgènes.....	56
❖ Transfusion sanguine	57
❖ Anticoagulants	57
❖ Anti-aggrégants plaquettaires	59
❖ Eculuzimab (soloris*)	59
*Indications Thérapeutiques	63
*HPN et Grossesse	65
VII. RECOMMANDATIONS POUR LES URGENCE.....	66
*Situations d'urgence.....	66
*Mesures préventives à prendre.....	66
VIII. CONCLUSION	69

Résumé

Abstract

ملخص

Références

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli est une maladie rare, clonale acquise de la moelle osseuse, souvent nocturne et à évolution progressive, il s'agit en fait d'une maladie de la cellule souche hématopoïétique multipotente (due à une mutation somatique du gène PIG-A situé sur le chromosome X), exprimant un défaut d'ancrage phospholipidique de protéines membranaires, notamment des protéines impliquées dans la régulation du complément. Ce défaut, initialement décrit pour les globules rouges, atteint aussi les cellules granuleuses, monocytaires, les plaquettes, les lymphocytes et les cellules NK. L'atteinte de ces différentes lignées explique le polymorphisme clinique de la maladie.

Cette maladie est caractérisée par la sensibilité particulière des érythrocytes à l'action lytique du complément et par des accès d'hémolyse intravasculaire [1]. Les progrès de la cytométrie en flux, ainsi que la biologie moléculaire, plus récemment, ont conduit à une réelle avancée dans la connaissance de la physiopathologie de cette maladie.

Ce travail va projeter la lumière sur les dernières actualités et les données récentes concernent l'hémoglobinurie paroxystique nocturne au niveau de sa physiopathologie, ses méthodes de diagnostic biologique, son traitement actuel ainsi que les recommandations pour les urgences hospitalières.

HISTORIQUE

Fin XIX ^{ème} siècle	Gull puis Strübing décrivent chez plusieurs patients l'association d'une anémie, d'une hémoglobinurie intermittente et d'une hémolyse intravasculaire [2].
1894	Hijmans van den berg: Systeme du complément impliqué dans l'hémolyse des érythrocytes [3].
1911 1931	Marchiafava et Nazani, puis Micheli établissent le tableau clinique classique de la maladie qui porte leur nom (maladie de Marchiafava et Micheli). Enneking introduit à la même période la dénomination d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).
1939	T.Ham: l'acidification du plasma induit l'hémolyse (Le bicarbonate diminue l'hémolyse alors que l'ammonium chloride augmente l'hémolyse). Test Ham et Dacie.
1966	Test au sucrose (R.Hartmann).
1969	Caractérisation du facteur qui inhibe l'hémolyse par le complément «Decay Accelerating Factor» (DAF) ou CD55 (E.Hoffman).
1983	Les érythrocytes HPN sont déficients pour DAF (N.Weller) Notion de sensibilité intermédiaire et d'expression partielle de DAF (HPN Type II).
1987 1989	Caractérisation de «Membrane inhibitor of reactivelysis» (MIRL) ou CD59 ainsi que la molécule d'ancrage GPI (C.Parker) Déficiency de CD59 sur les cellules rouges HPN.
1993	Clonage du gène PIG-A (T.Kinoshita). Mutations au niveau des CSH pluripotentes.
2007	Approbation par la FDA et la commission européenne de l'éculizumab [3].

L'HPN est une maladie rare qui touche environ 8.000 à 10.000 personnes en Amérique du Nord et en Europe [4]. Elle frappe souvent les gens dans la fleur de l'âge, avec un âge moyen d'apparition dans le début des années 30.

La prévalence minimale estimée entre 1 et 1,5 cas par million [5]. Elle a une épidémiologie générale, tout comme l'anémie aplasique, les deux sont plus fréquentes chez les adultes jeunes avec une augmentation plus tard dans la septième décennie. L'HPN se développe sans avertissement et peut survenir chez les hommes et les femmes de toutes les races, origines et âges. L'HPN est souvent méconnue, avec des retards dans le diagnostic souvent allant d'une année à plus d'une décennie.

La survenue d'une thrombose est nettement inférieure chez les populations des pays d'Asie orientale (5-10% vs 30-40% dans les populations européennes et la descendance européennes) [5]. La médiane de survie estimée pour les patients atteints d'HPN est de 10 à 15 ans [4].

Les cellules sanguines dans l'HPN : le problème des déficits membranaires

➤ **La sensibilité anormale des cellules à l'action du Complément**

Dès la première description de la maladie, au début du siècle, la sensibilité anormale des globules rouges à l'action lytique du complément a été considérée comme la caractéristique principale de la maladie [6]. Elle a été à la base des tests diagnostiques de Ham et du test au sucrose. Les globules rouges des patients atteints d'HPN sont identifiés, indirectement, par leur hémolyse sélective en présence de complément activé en milieu acide ou en présence de sucrose. 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.

➤ **L'absence de molécules régulatrices de l'action du complément**

Les deux voies d'activation – classique et alterne – du complément (**Fig. 1**) se rejoignent en une voie effectrice commune, conduisant à la formation d'un complexe multimoléculaire appelé complexe lytique ou complexe d'attaque membranaire (CAM). L'étape centrale d'activation est la formation du fragment activé de la fraction C3 (C3b) par les C3 convertases des deux voies d'activation.

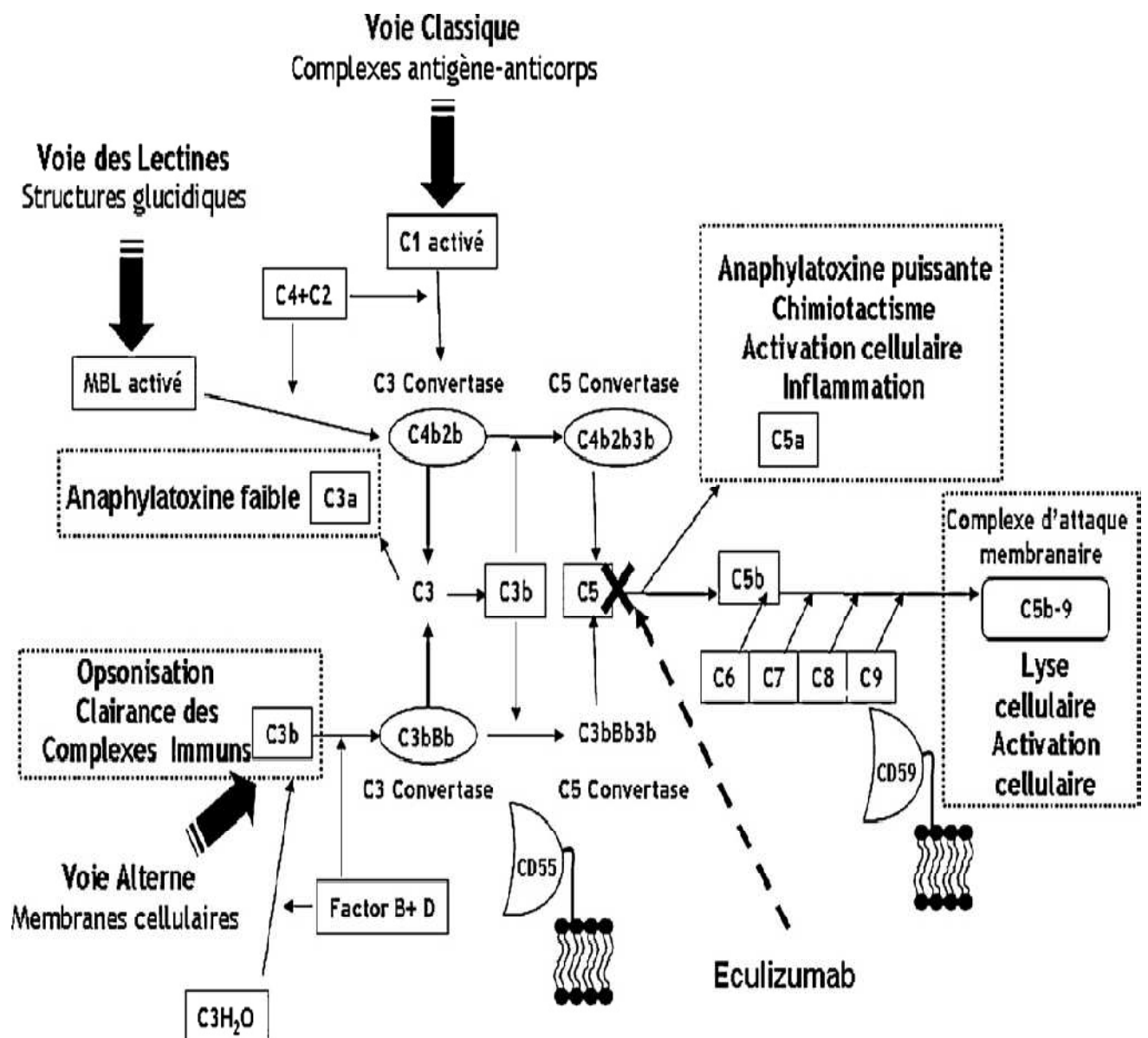


Figure.1. Cascade d'activation du complément et rôle du CD55 et du CD59 [6].

MBL :mannose binding lectine.

Au début des années quatre-vingts, 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 DAF (decay accelerating factor) ou CD55, qui agit sur les C3 et C5 convertases, et MIRL (the membrane inhibitor of reactive lysis) ou CD59, qui inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire [7].

➤ **Défaut du système d'ancrage des molécules régulatrices du complément**

À la suite de ces travaux, démontrant le défaut d'expression du CD55 et du CD59, d'autres déficits moléculaires ont été identifiés sur les cellules de patients atteints d'HPN (**Tableau 1**). Comment alors expliquer le fait que des molécules dont les fonctions sont apparemment aussi éloignées comme par exemple le DAF et la molécule d'adhésion LFA3 (CD58) soient manquantes dans l'HPN ?

La réponse à cette question a été apportée par la découverte que toutes ces molécules présentent un élément structural commun : elles sont attachées à la membrane par une ancre glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) [7].

Protéines du complément	DAF(CD55) MIRL(CD59) Protéine porteuse du C8 (HRF)
Enzymes	Acétylcholinestérase (érythrocyte) Phosphatase alcaline (leucocyte) 5'-exonucléotidase (lymphocyte) CD73
Récepteurs	Fc gamma-type III (CD16a) Récepteur à l'urokinase (UPAR), CD87 Récepteur aux folates Récepteur protéine porteuse des endotoxines (CD14) Récepteurs du système immunitaire LFA-3 (CD58) CD48 (lymphocytes) CDw52 (campath-1)
Autres protéines	CD24 CD66c et 66e CD67 CDw108 CDw109 p-50-80 (granuleux)

Tableau 1: Les principales protéines glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) Chez l'homme [6].

Aspects biochimiques et moléculaires de l'HPN

➤ Structure du système d'ancrage GPI

Les protéines exprimées physiologiquement à la membrane des cellules sanguines sont normalement synthétisées dans l'HPN, elles ne sont pas présentes sur les cellules de patients atteints d'HPN en raison du défaut de synthèse de leur système d'ancrage GPI. Cette ancre confère à la protéine non seulement des propriétés mécaniques d'attache mais aussi des caractéristiques biochimiques (clivage par des phospholipases spécifiques) et des propriétés physiologiques particulières (grande mobilité latérale) [8].

Le système GPI n'est pas une structure transmembranaire (**Fig. 2**). Cette structure extrêmement bien conservée dans le règne animal consiste en un phosphatidyl-inositol (PI) dont les acides gras pénètrent dans le feuillet lipidique externe de la membrane.

La partie inositol est liée à une molécule de glucosamine (GlcN), puis à trois molécules de mannose dont le troisième porte un éthanol-amine-phosphate. Le groupement amine primaire de l'éthanol-amine est engagé dans une liaison peptidique avec la partie C-terminale de la protéine ancrée [9].

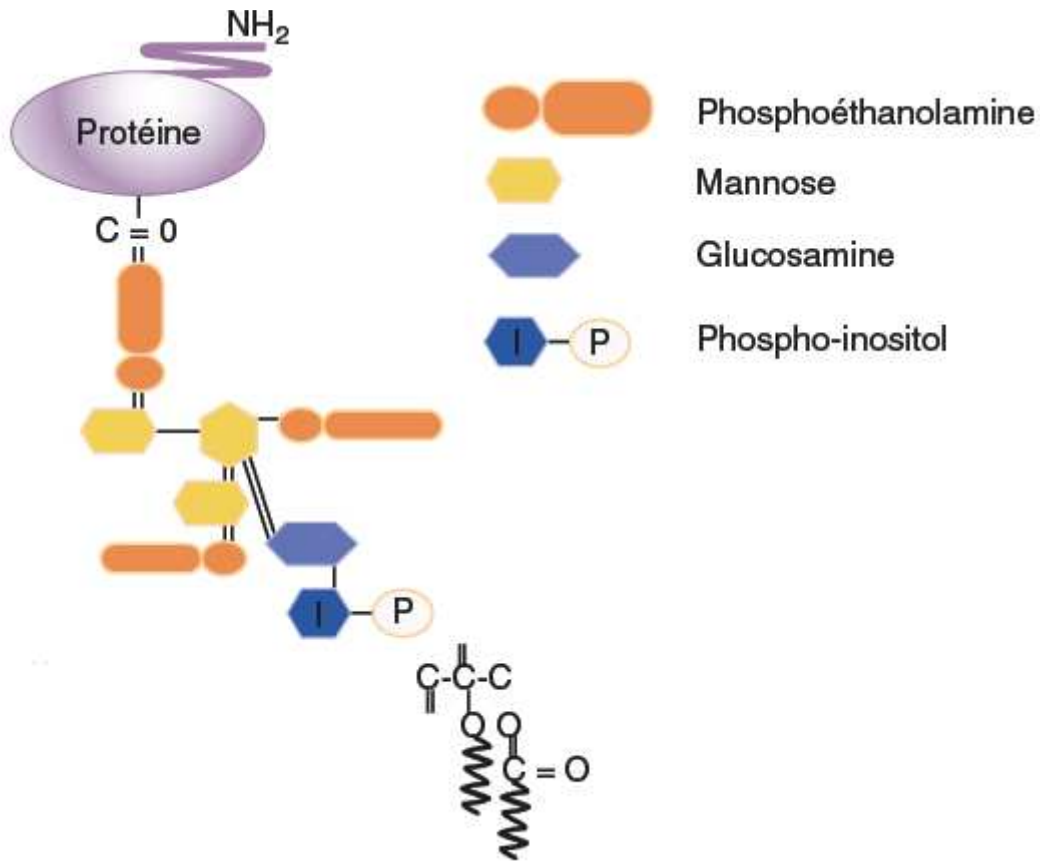


Figure 2 : structure du système d’ancrage des protéines glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) [8].

➤ Biosynthèse de l'ancre GPI chez les mammifères

Les précurseurs de l'ancre GPI sont synthétisés et assemblés dans le réticulum endoplasmique (RE) à partir du phosphatidyl-inositol à travers au moins neuf étapes d'une séquence de réactions [10].

Étape 1 : La voie de la biosynthèse commence dans le côté cytoplasmique de la membrane du RE par le transfert du glucosamine

N-acétyl (GlcNAc) au groupe hydroxyle en C-6 du phosphatidyl-inositol par l'UDP-GlcNAc (donneur de substrat), générant le glucosamine N-acétyl-phosphatidyl-inositol (GlcNAc-PI)[11]. La production de GlcNAcPI, est médiée par le GPI-GlcNAc transférase (GPI-GnT) qui est un complexe glycosyl-transférase, composé de six principales sous unités (PIG-A, PIG-C, PIG-H, PIG-P, PIG-Q et le PIG-Y) [10], avec une sous unité supplémentaire DPM2 [12] qui améliore l'activité de GPI-GnT au triple [12], PIG-A, PIG-C, PIG-H, PIG-P, PIG-Q et le PIG-Y sont toutes essentielles pour l'activité du complexe glycosyl-transférase. PIGA est la sous unité catalytique [13].

Étape 2 : GlcNAc-PI est décarboxylé pour générer GlcN-PI du côté cytoplasmique, la désacétylation est médiée par PIG-L une protéine membranaire du RE [14].

Étape 3 : une chaîne acyl (généralement palmitoyl) est ajoutée au groupe hydroxyle en C-2 de l'inositol par l'acyl-CoA pour former GlcN-(acyl)-PI, parce que cette fixation est nécessaire pour l'ajout des résidus mannose. Le transfert

de la chaîne acyl à l'inositol, est médié par la protéine multi-transmembranaire PIG-W ayant une activité acyl-transférase [14].

Etape 4 : GlcN-(acyl)-PI est retournée à travers la membrane du RE dans le côté luminale. Il y a encore un argument à savoir si GlcN-(acyl)-PI ou GlcN-PI qui est retournée dans le côté luminale [15,16]. Une enzyme flipase putative qui sert d'intermédiaire, pivotant le GlcN-PI dans le côté luminale, n'a pas été identifiée[11].

Etape 5 et 6 : Man-1 et Man-2 sont successivement transférés à GlcN-(acyl)-PI à partir de dolichol-phosphate-mannose (Dol-P-Man ou DPM : donneur de mannose) pour générer Man-Man-GlcN-(acyl)-PI [17].

Etape 5 : le transfert du premier mannose Man-1 est médié par l' α 1-4 mannosyltransférase I (GPI-MT I), composé de PIG-M et PIG-X [19,20].

PIG-M est la sous unité catalytique [18,19]. PIG-X est une protéine transmembranaire du RE qui est associée à PIG-M et nécessaire à l'expression stable de PIG-M [20].

Etape 6 : le transfert du Man-2 exige PIG-V. Bien que son activité catalytique n'a pas été démontrée, PIG-V est l' α 1-6 mannosyl-transférase II (GPI-MT II)[19].

Etape 7 : le phosphate-éthanol-amine (EtNP) est ajouté à la position 2 du Man-1 à partir du phosphatidyl-éthanol-amine générant Man-(EtNP)Man-GlcN-(acyl) PI, le transfert de l'EtNP au Man-1 exige PIG-N qui est le GPI-éthanol-amine-phosphate-transférase I (GPI-ET I) [21].

Etape 8 : Man-3 est transféré de Dol-P-Man, l'enzyme clé est par l' α 1-2 mannosyl-transférase III (GPI-MTIII), PIG-B est une mannosyl transférase putative et fonctionne pour l'ajout de troisième mannose M3 [22].

Etape 9 : le deuxième EtNP est transféré sur le groupe hydroxyle en C-6 de M3 à partir du phosphatidyl-éthanol-amine générant une forme mûre du précurseur de l'ancre GPI, EtNPMan-Man-(EtNP) Man-GlcN-(acyl) PI. L'EtNP est transféré par GPI-ET III qui est un complexe de PIG-O et PIG-F. PIG-O est la sous unité catalytique. PIGF se lie et stabilise PIG-O [23].

Etape 10 : le troisième EtNP est ajouté à partir du phosphatidyl-éthanol-amine pour générer une autre forme de précurseur GPI mature. L'addition d'EtNP au Man-2 est médié par l'PIG-ET II composé de PIG-G et PIG-F, PIG-G est stabilisé par PIG-F [24].

Après l'étape 8, le quatrième Man (Man-4) peut être transféré à partir de Dol-P-Man pour générer un intermédiaire de quatre mannoses, qui est ensuite converti par EtNP par addition de Man-3 (étape 9) dans la troisième forme mûre de précurseurs de l'ancre GPI. Le transfert de Man-4 est médié par PIG-Z (également appelé SMP3) qui est le mannosyl-transférase α 1-2 [25].

Grâce à la technique de fusion cellulaire et d'hybridation somatique, neuf classes de complémentation ont été identifiées et caractérisées (notées de A à I) correspondant donc à neuf gènes putatifs, qui interviendraient dans la synthèse de l'ancre GPI. Trois classes de complémentation (A, C et H) sont incapables de synthétiser le premier métabolite (N-acétyl-glucosaminyl-phosphatidyl-inositol, NacGlc-PI). Cette étape nécessite donc au moins le produit de trois gènes [6].

➤ **Le clonage du gène PIG-A et la biologie moléculaire de l'HPN**

Une étape fondamentale dans la compréhension de la maladie a été franchie grâce à l'établissement de lignées lymphoblastoïdes issues de patients atteints d'HPN [10]. La synthèse du NacGlc-PI est, selon la classification en groupe de complémentation, susceptible de faire intervenir trois gènes : les gènes PIG-A, PIG-C et PIG-H [26].

L'ADN complémentaire (ADNc) de deux de ces gènes a été cloné et séquencé (PIG A et PIG-H). Le groupe de Kinoshita a démontré que la transfection de l'ADNc de PIG-A restaurait le déficit GPI de lignées lymphoblastoïdes issues de patients atteints d'HPN et a mis en évidence les anomalies moléculaires de l'ARN messager et du gène PIG-A dans ces lignées mais, aussi et surtout, démontré l'existence des mêmes anomalies moléculaires dans les granuleux des patients atteints d'HPN. Alors que trois gènes, dont deux sont connus, sont responsables de la synthèse du NacGlc-PI, pourquoi un seul à ce jour est responsable de l'HPN ?

Son explication est très récente : le gène PIG-A est situé sur le chromosome X (en Xp22.1) alors que PIG-H est situé sur un autosome (en 14q11-24) [8]. La localisation du gène PIG-A sur le chromosome X rend donc 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.

Enfin, la structure génomique de PIG-A et de son homologue murin pig-a [8] a été déterminée. Le gène PIG-A comporte six exons répartis sur 17 Kb [10] (fig.3).

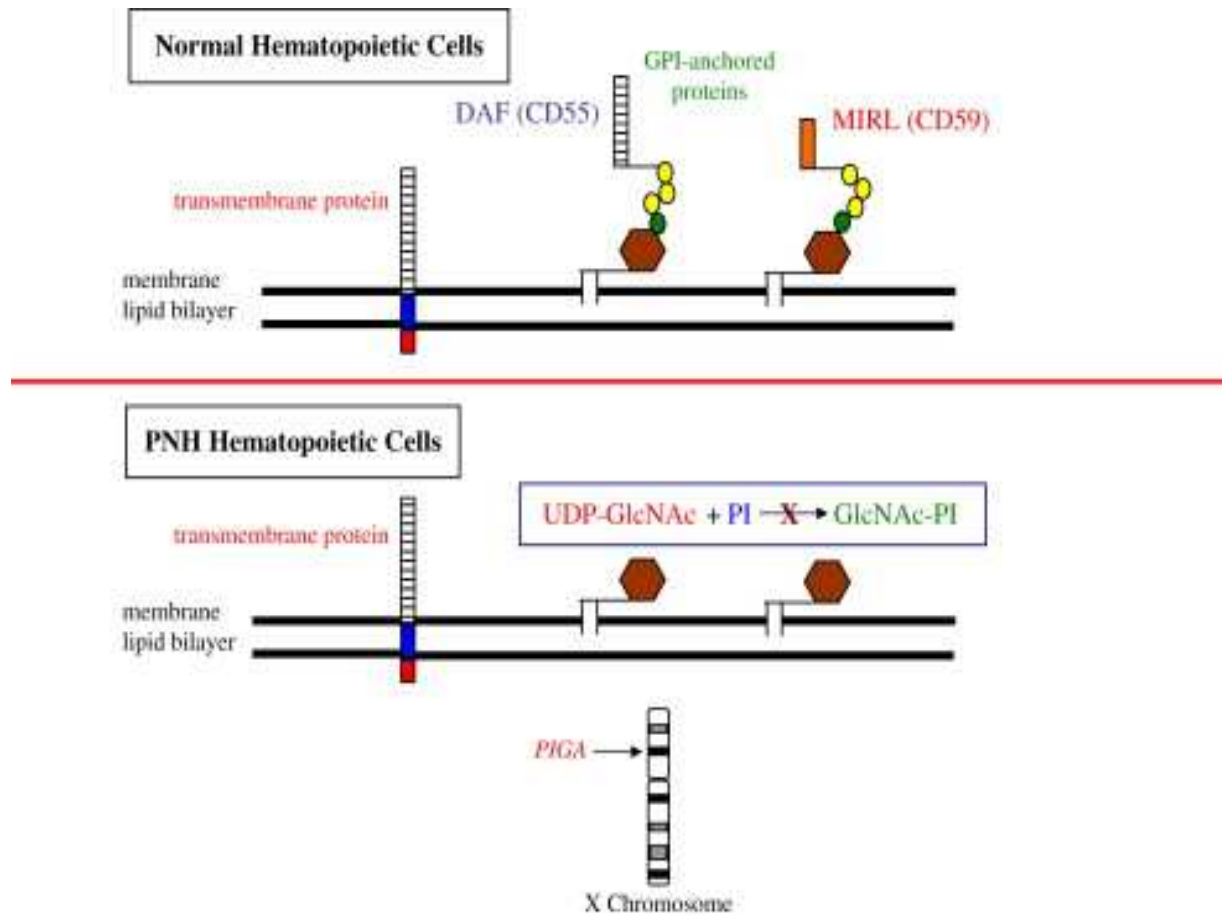


Figure. 3 : Bases moléculaire et génétique de l'HPN [27].

➤ **PIG-A et hémoglobinurie paroxystique nocturne : études moléculaires**

Ces découvertes fondamentales ont ouvert la voie au diagnostic moléculaire de l'HPN. En utilisant des techniques ciblées sur l'ARN messager ou sur l'ADN génomique suivies du séquençage du produit d'amplification, plusieurs équipes ont démontré que des altérations moléculaires du gène PIG-A sont présentes chez tous les patients atteints d'HPN à un degré variable.

Les anomalies sont diverses, mais il s'agit dans presque tous les cas de mutations ponctuelles (délétion, insertion ou substitution d'une ou de deux bases). Une majorité de ces mutations génère un décalage du cadre de lecture [28] dont le produit de traduction est, a priori, une molécule tronquée inactive.

Point important, les mutations décelées à ce jour se situent sur l'ensemble du gène, dans les régions codantes comme dans les introns, l'anomalie s'exprimant dans ce dernier cas par un défaut d'épissage [29]. Il n'existe donc pas de « point chaud » de mutation dans PIG-A. Ainsi malgré le fait que de telles études sont indispensables pour l'extension de nos connaissances sur le plan fondamental, il est illusoire de croire au développement d'un diagnostic moléculaire de l'HPN en pratique clinique.

Enfin, signalons le fait qu'un certain nombre de malades semblent porteurs de plusieurs anomalies génétiques de PIG-A. Ces différentes mutations affectent généralement des populations cellulaires différentes. Ces observations ont été interprétées comme la preuve que l'HPN pourrait être dans certains cas une maladie oligoclonale, le gène PIG-A étant alors considéré comme un gène hyper mutable appartenant à la famille des gènes dits « de ménage » [29].

Biologie cellulaire de l'hémoglobinurie paroxystique

➤ **paroxystique nocturne : notion de clone hémoglobinurie paroxystique nocturne**

On sait depuis le début des années 1980 que les progéniteurs médullaires, comme les cellules du sang périphérique, sont hétérogènes vis-à-vis du phénotype HPN. L'HPN est caractérisée par la coexistence, chez la majorité des patients, de cellules normales et de cellules mutées (le « clone » HPN) [29,30]. L'importance relative du « clone » HPN et l'hématopoïèse normale est variable d'un patient à l'autre, et même chez le patient lui-même durant l'évolution de sa maladie.

Des travaux ont démontré que cette hétérogénéité était bien liée à la coexistence de deux populations, GPI positive (normale) et négative (mutée). Chez le sujet sain, la population des cellules souches médullaires (CD34⁺) exprime les molécules GPI suivantes : CD55, CD59 et Thy-1 (Cdw90). Chez un nombre limité de patients atteints d'HPN, il a été démontré la présence dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique de populations CD34⁺/CD59⁺ et CD34⁺/CD59⁻ [31].

D'autre part, il a été montré que la mutation PIG-A était nécessaire mais non suffisante pour entraîner une HPN, puisque présente chez certains sujets sains[32].

Ceci rejoint le modèle proposé par Rotoli et Luzzatto, selon lequel la population médullaire GPI⁻ (issue d'une ou de quelques cellules souches) possède un avantage intrinsèque de croissance ou de survie face à un mécanisme d'agression responsable d'une aplasie médullaire [8].

Cependant, l'altération du gène PIG-A murin par recombinaison homologue (invalidation ou knock out) ne conduit pas à une expansion du clone muté ou à un avantage de croissance des cellules embryonnaires mutées (embryonic stem cells, cellules ES) [33], et l'injection de cellules médullaires CD34⁺ de patients atteints d'HPN chez la souris immunodéficiente (SCID-humanisée) ne montre pas non plus d'avantage de croissance sélectif de la population mutée. Il a fallu attendre la mise au point des modèles murins où l'invalidation du gène a été réalisée de manière conditionnelle [33,34] pour mimer la maladie hémolytique, en l'absence cependant de tout avantage de prolifération des cellules PIG-A⁻. Ces données témoignent de la nécessité d'autres facteurs pour expliquer l'expansion du clone.

En effet, l'analyse comparative de l'expression génique de cellules CD34⁺ de patients atteints d'HPN (populations PIG-A mutée et non mutée) par rapport à des cellules CD34⁺ de sujets témoins a permis de découvrir, de manière surprenante, une homologie entre les cellules déficientes pour l'ancre GPI et les cellules CD34⁺ de sujets sains. Inversement, les cellules CD34⁺ phénotypiquement « normales » d'un sujet atteint d'HPN présentent, par comparaison à des témoins non HPN, un profil d'expression anormal de gènes impliqués dans l'apoptose, la réponse immunitaire, la prolifération et la différenciation [35]. Ceci conforte l'hypothèse d'une sélection extrinsèque (facteurs environnementaux) permettant d'expliquer l'expansion du clone HPN. Quoiqu'il en soit, cette question reste très débattue.

La forme la plus classique, sinon la plus courante, de la maladie est celle d'une anémie hémolytique acquise (**tableau 2**) d'origine corpusculaire, apparaissant chez un adulte jeune, accompagnée d'urines foncées le matin (hémoglobinurie) (**fig.4**) et parfois d'un ictère modéré [36]. Les globules rouges normaux sont protégés de l'attaque du complément par les inhibiteurs du complément normalement présents à leur surface, mais dans le cas contraire sont lysés (**fig.5**). L'anémie est accompagnée de signes de régénération modérée (réticulocytose) et souvent d'une leucopénie et/ou d'une thrombopénie généralement non sévères [37].

En pratique courante, l'HPN est diagnostiquée dans deux circonstances: celle d'une maladie hémolytique et thrombosante dite forme classique que l'on peut appeler l'HPN «primitive» ou «de novo» ou celle de la découverte d'un clone HPN chez un patient atteint d'aplasie médullaire traitée quelques mois, ou années, auparavant par immunosuppression. Cette présentation est plus volontiers appelée syndrome aplasie-HPN ou forme aplasique. Enfin, plus rarement, le diagnostic d'HPN a été associé à un certain nombre d'hémopathies malignes myéloïdes.



Figure 4 : les urines matinales foncées (hémoglobinurie) [3].

Symptômes	Fréquence (pour-cent)
Anémie	35
Hémoglobinurie	26
hémorragies	18
anémie aplasique	13
Symptômes gastro-intestinaux	10
Anémie hémolytique et jaunisse	9
anémie par carence en fer	6
maladie thromboembolique	6
infections	5
symptômes neurologiques	4

Tableau 2: Les symptômes cliniques de diagnostic [38].

Le problème majeur qui vient grever l'évolution des patients atteints d'HPN est les thromboses. L'incidence cumulée de thromboses dans la série de la SFH est de près de 30% à [39] dix ans. Les deux localisations les plus fréquentes de ces thromboses sont les veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari, 45 %) et le système nerveux central (31 %).

Les épisodes de thromboses représentent dans l'étude de la SFH la première cause de décès, avant les complications infectieuses et l'évolution vers une maladie hémolytique et thrombosante ou une leucémie aiguë.

L'étude récente de la SFH a permis pour la première fois d'analyser séparément l'histoire naturelle de patients diagnostiqués avec une HPN de forme classique de ceux présentant une forme aplasique [39]. Les patients atteints d'HPN de forme classique sont volontiers plus âgés (40 ans versus 30 ans) et présentent plus fréquemment des épisodes de douleurs abdominales (35% versus 20 %).

Sur le plan biologique, la taille du clone est plus élevée avec un patient sur deux ayant plus de 50% de cellules négatives pour l'ancre GPI (versus 25% pour la forme aplasique). La forme classique est grevée d'un moins bon pronostic comme en témoigne la médiane de survie de 18 ans alors que cette médiane n'est pas atteinte pour la forme aplasique dans l'étude. Durant l'évolution, environ 20% des patients ayant une forme classique présenteront une aplasie médullaire témoignant, comme largement rapportée, de l'étroite relation entre HPN et aplasie médullaire [39].

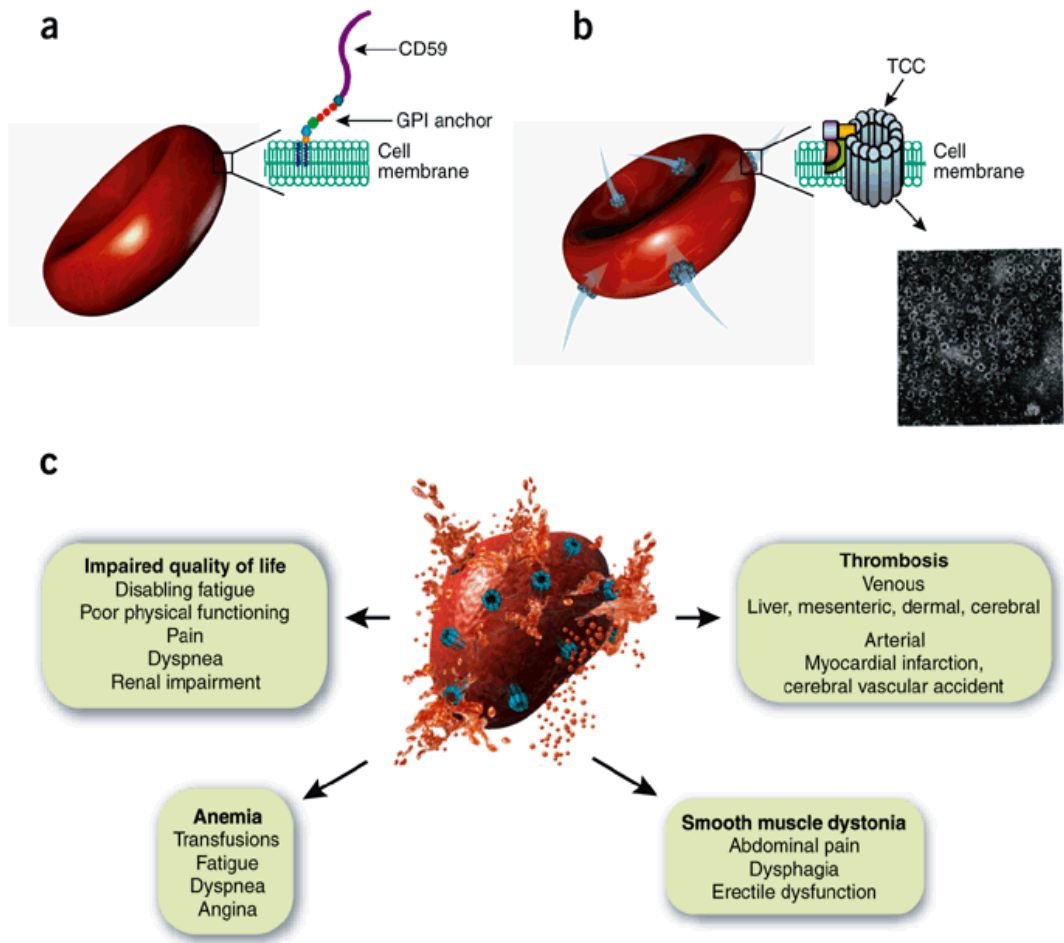


Figure 5 : signes clinique en cas d'HPN [36].

⊕ **Thromboses**

Le thrombus peut se développer dans la circulation veineuse et donner lieu à une thrombose veineuse, ou dans la circulation artérielle et entraîner une occlusion artérielle avec ischémie voire infarctus. Son détachement et sa migration est appelée embolies et entraîne fréquemment embolie pulmonaire ou accident vasculaire cérébral.

Le problème majeur des patients atteints d'HPN est la survenue de thromboses au diagnostic (événement inaugural) ou durant l'évolution de la maladie. La fréquence des thromboses varie entre 6 % et 44 % dans les études[40-41], et se situe à environ 30 % dans les études les plus exhaustives[40]. L'incidence de thrombose semble plus élevée dans les formes classiques, hémolytiques, que dans les formes aplasiques [40]. Par ailleurs, quelques études ont démontré un rapport direct entre la taille du clone HPN (pourcentage de cellules GPI négatives) du type III et le risque de thrombose[42,43].

Néanmoins, ce risque de thrombose est aussi élevé chez les sujets qui ont des plus petits clones. Hall et al [42] ont ainsi retrouvé une incidence de thrombose après 10 ans de suivi de 44 % chez les patients avec un clone supérieur à 50 % alors que celle-ci est de l'ordre de 5,8 % chez les patients avec un clone inférieur à 10 %. Par comparaison, cette incidence est de 0,005 % chez les sujets normaux de même âge. Si on considère toute la population HPN de l'étude, le risque thrombotique est de 3,7 événements thrombotiques pour 100 patients par an, soit un risque relatif de 70 à 180 [42].

Classiquement, la localisation des thromboses des patients présentant une HPN est souvent atypique, avec des atteintes des veines intra-abdominales (50 % des cas), des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), de la veine porte, de la veine splénique, des veines rénales, des veines mésentériques et de la veine cave inférieure.

Néanmoins, la thrombose veineuse cérébrale, la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire sont aussi plus fréquentes chez les patients atteints d'HPN [41,42]. Les événements thrombotiques sont la plus importante cause de morbidité et mortalité chez ces patients. La mortalité associée à la thrombose varie entre 30 % et 50 % selon les études [40,41].

➤ **physiopathologie de la thrombose**

Le mécanisme de l'association HPN et thrombose n'est pas encore bien élucidé. Les mécanismes les plus probables à l'heure actuelle sont énumérés ci-dessous et résumés dans la (**fig. 6**).

❖ **Accumulation de l'hémoglobine libre**

L'hémolyse chronique des patients présentant une HPN entraîne la saturation des deux voies d'élimination de l'hémoglobine libre: l'endocytose et la dégradation par les macrophages. L'accumulation de l'hémoglobine libre entraîne l'activation des cellules endothéliales [44], l'activation plaquettaire et, possiblement, l'inhibition de l'activité de l'enzyme ADAMTS13 [45], responsable de la clairance des grands multimères du facteur de vonWillebrand.

L'injection d'hémoglobine libre augmente l'agrégation et l'adhésion plaquettaires in vivo sur la surface endothéliale [46]. Par ailleurs, chez des témoins normaux, l'hémoglobine libre peut déclencher des thrombophlébites superficielles, démontrant l'action toxique et procoagulante de cette molécule dans le plasma.

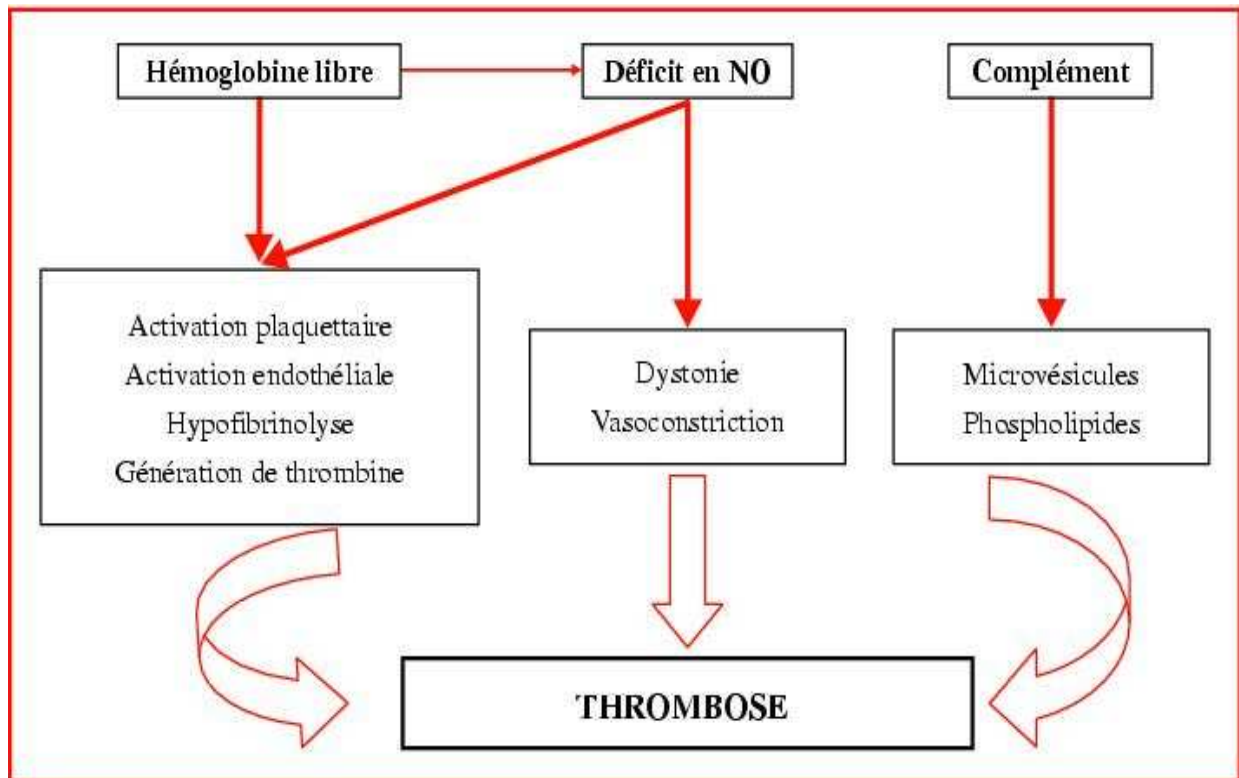


Figure 6: Principales hypothèses expliquant la survenue de thromboses en cas d'HPN [8].

❖ **Déficit en oxyde nitrique**

La lyse intravasculaire des globules rouges provoque l'élimination dans le plasma de l'arginase érythrocytaire, diminuant la disponibilité de la L-arginine indispensable pour la synthèse de l'oxyde nitrique [47]. L'oxyde nitrique se lie de façon irréversible à l'hémoglobine libre présente dans le plasma des patients [48]. Par conséquent, il existe un déficit en oxyde nitrique par ces deux mécanismes, qui entraîne des effets d'activation endothéliale, de vasoconstriction, d'inflammation et de génération de thrombine [49]. Le déficit en oxyde nitrique est aussi responsable d'une dysrégulation du tonus des muscles lisses et, par conséquence, des symptômes de dystonie (dysphagie, douleur abdominale et dysfonction érectile) [47].

❖ **Action directe du complément**

Le déficit en protéines GPI-dépendantes, surtout le CD59, à la membrane cellulaire des plaquettes, des monocytes et des cellules endothéliales est aussi responsable d'une activation directe par le complément entraînant l'exposition membranaire du facteur tissulaire et donc la génération de thrombine. L'action du complément entraîne aussi la formation de microvésicules ou microparticules circulantes à partir des plaquettes. Ces microparticules, riches en phospholipides, extrêmement procoagulantes in vitro, sont présentes à des fortes concentrations dans le plasma des patients avec HPN [50].

❖ Déficit en u-PAR

L'activateur du plasminogène du type urokinase (u-PA) est l'une des sérines-protéases qui catalysent la conversion du plasminogène en plasmine, déclenchant la fibrinolyse. La diminution de l'expression du récepteur d'u-PA (u-PAR), molécule GPI-dépendante, a été observée chez les patients atteints d'HPN, à la surface des monocytes, des plaquettes et des cellules endothéliales. Ce déficit entraîne une diminution de l'activité d'u-PA et une augmentation d'u-PAR soluble [51]. Néanmoins, le système u-PA–u-PAR n'a que très peu d'impact clinique sur la fibrinolyse in vivo.

➤ **TYPES DE THROMBOSES**

❖ **THROMBOSES VEINEUSES CEREBRALES**

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) ou thrombophlébites cérébrales sont une cause extrêmement rare de céphalées d'origine vasculaire, la TVC entraîne, d'une part, localement une stase veineuse, en plus elles peuvent engendrer une hypoxie tissulaire, un œdème cytotoxique, un œdème vasogénique supplémentaire [52]. D'autre part, la thrombose des grands sinus entraîne une augmentation générale de la pression, il faut savoir que plus de 50% des patients présentant une TVC ont une hypertension intracrânienne. Un cinquième des patients présentant une TVC souffre d'une hypertension intracrânienne isolée sans déficit focal.

❖ **THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES**

C'est l'oblitération plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus résultant d'une coagulation intravasculaire localisée. Cette pathologie est indissociable de sa complication immédiate qu'est l'embolie pulmonaire (EP) ce qui justifie le concept de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). La majorité des thromboses débute dans les membres inférieurs parce qu'ils sont plus souvent et plus facilement immobilisés que les membres supérieurs. Le thrombus prend naissance en général dans un nid valvulaire souvent au niveau des veines du mollet ; il est alors asymptomatique et peut le rester plusieurs jours [53].

❖ La THROMBOSE PORTALE

C'est l'obstruction de la lumière du tronc de la veine porte (volumineux tronc veineux drainant vers le foie le sang des viscères abdominaux [54]. Elle se forme derrière le pancréas par la réunion de la veine splénique et de la veine mésentérique supérieure, et se termine dans le foie pour se diviser en deux branches droite et gauche) ou de ses branches par un thrombus (un caillot). Une thrombose de la veine splénique ou de la veine mésentérique supérieure peut s'y ajouter.

❖ Syndrome de BUDD-CHIARI

Le syndrome de Budd-Chiari est l'ensemble des conséquences résultant d'un bloc supra-hépatique qui se définit par l'obstruction des voies de drainage veineux efférent du foie (veine hépatique, segment terminal de la veine cave inférieure) Un territoire équivalent à celui de 2 veines hépatiques principales doit être obstrué pour que des manifestations surviennent. Ces manifestations sont de deux types [55].

Le premier type de manifestations est dû à l'augmentation de la pression sinusoïdale en amont de l'obstacle. Celle-ci explique la congestion avec hépatomégalie, douleurs hépatiques, l'hypertension portale, la formation de liquide d'ascite par déplacement de l'équilibre de Starling dans le sens d'une formation accrue de liquide interstitiel et surtout le développement d'une circulation collatérale entre les territoires obstrués et les territoires contigus perméables.

Le développement de cette circulation collatérale permet un rétablissement de la perfusion hépatique mais qui est souvent insuffisant pour s'accompagner d'une diminution de la pression portale. Le deuxième type de manifestation est inconstant et transitoire quand il existe. Il s'agit de la diminution de la perfusion hépatique, survenant à la phase initiale d'obstruction aiguë des veines. Elle explique une nécrose ischémique des hépatocytes. Lorsque les épisodes sont massifs ou répétés, ils peuvent conduire à une insuffisance hépatique [55].

⊕ Aplasie Médullaire

Le terme « aplasie » désigne un défaut ou une quasi-absence de production de la moelle osseuse en globules rouges (transport de l'oxygène), en globules blancs (défenses immunitaires) et plaquettes (coagulation). L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative par arrêt de production des cellules souches hématopoïétiques (CSH) responsable d'une défaillance globale de l'hématopoïèse (**fig. 7**) et d'une pancytopenie d'origine centrale (le taux de réticulocytes < 120 Giga/l) avec atteinte des 3 lignées myéloïdes (lignées érythrocytaires, granulocytaires et plaquettaires) [56].

L'anémie aplasique provoque donc trois catégories de symptômes. D'abord, ceux qui sont communs aux différents types d'anémie : soit les signes d'une carence en globules rouges et donc d'un transport déficient de l'oxygène. Ensuite, les symptômes associés au manque de globules blancs (vulnérabilité aux infections), et enfin, au manque de plaquettes sanguines (troubles de coagulation). On peut ainsi ajouter un autre problème qui affecte environ 50 à 60% de tous les patients atteints d'anémie aplasique qui est l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) [57].

L'aplasie médullaire est considérée actuellement comme une maladie auto-immune. L'hypothèse est que l'antigène impliqué dans le développement de l'aplasie médullaire est un antigène GPI ancré ; les cellules du clone HPN n'ayant pas cet antigène ancré auraient ainsi un avantage de survie les mettant à l'abri de l'agression auto-immune et favorisant leur expansion [58].

➤ **Physiopathologie des aplasies médullaires**

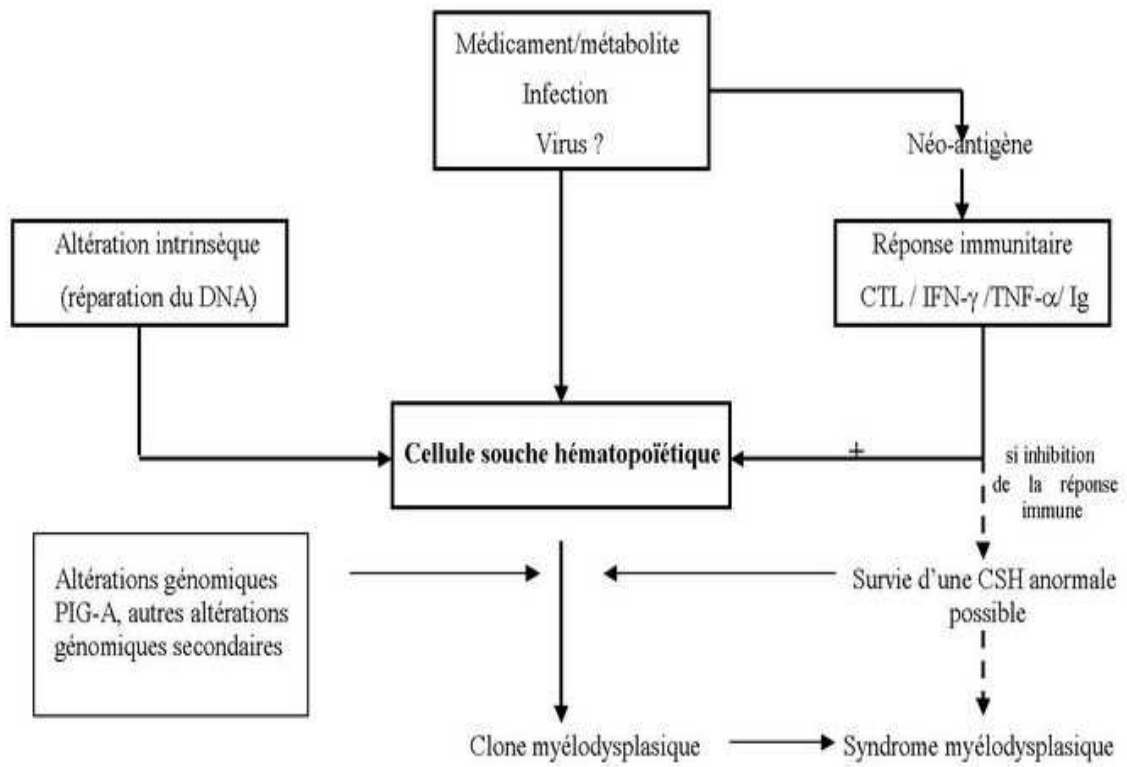


Figure 7: Physiopathologie des aplasies médullaires [56].

⊕ **Leucémie et syndromes myélodysplasiques (SMD)**

Environ 2,5 à 5% des patients atteints d'HPN développent une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) à 10 ans. Ainsi l'HPN peut être considérée comme une étape pré-leucémique. Les protéines GPI ancrées sont également déficientes dans la leucémie évoluée, ce qui indique que les cellules leucémiques évoluent à partir des cellules déficientes PIG-A [58]. Un taux important de patients atteints d'HPN avec complications de leucopénie présente des syndromes myélodysplasiques (SMD). Ces patients présentent un risque élevé d'évoluer vers une leucémie, parce qu'ils ont clairement des mutations de gènes supplémentaires autre que la mutation de PIG-A, de sorte qu'un risque de leucémie est susceptible d'apparaître [59].

➤ Tests Classiques

De nombreux tests de diagnostics ont été décrits dans cette maladie (test de Crosby, test au sucrose), le test de Ham et Dacie a retenu l'attention de la majorité des hématologues au cours de ces dernières années. Il consiste à mesurer l'hémolyse des globules rouges in vitro en présence de complément. Ce test, utilisé comme critère diagnostique depuis de nombreuses années [60], tend aujourd'hui à être supplanté par l'étude des molécules GPI en cytométrie de flux.

- **Test d'hémolyse en sérum acidifié = Test de Ham-Dacie**

Le test de Ham a pour objet de mettre en évidence une sensibilité excessive de la membrane érythrocytaire à l'action lytique du complément en milieu acide, permet de mesurer l'hémolyse survenant lors de l'incubation des hématies (**fig. 8**) du patient à 37°C pendant 45 min en présence de plusieurs échantillons de sérum frais acidifié (apport du complément provenant d'un individu normal ABO compatible [61]) à pH (6,5 à 7). Après centrifugation, l'hémolyse est appréciée à l'œil nu ou au spectromètre par la couleur du surnageant. Les réactions témoins utilisant les mêmes échantillons sériques, mais décomplémentés par le chauffage à 56°C pendant 30 min, et doivent être négatives. Le degré d'hémolyse dépend du taux des globules rouges anormal dans l'échantillon. Il varie donc d'un malade à l'autre et dans le temps chez le même malade [61].

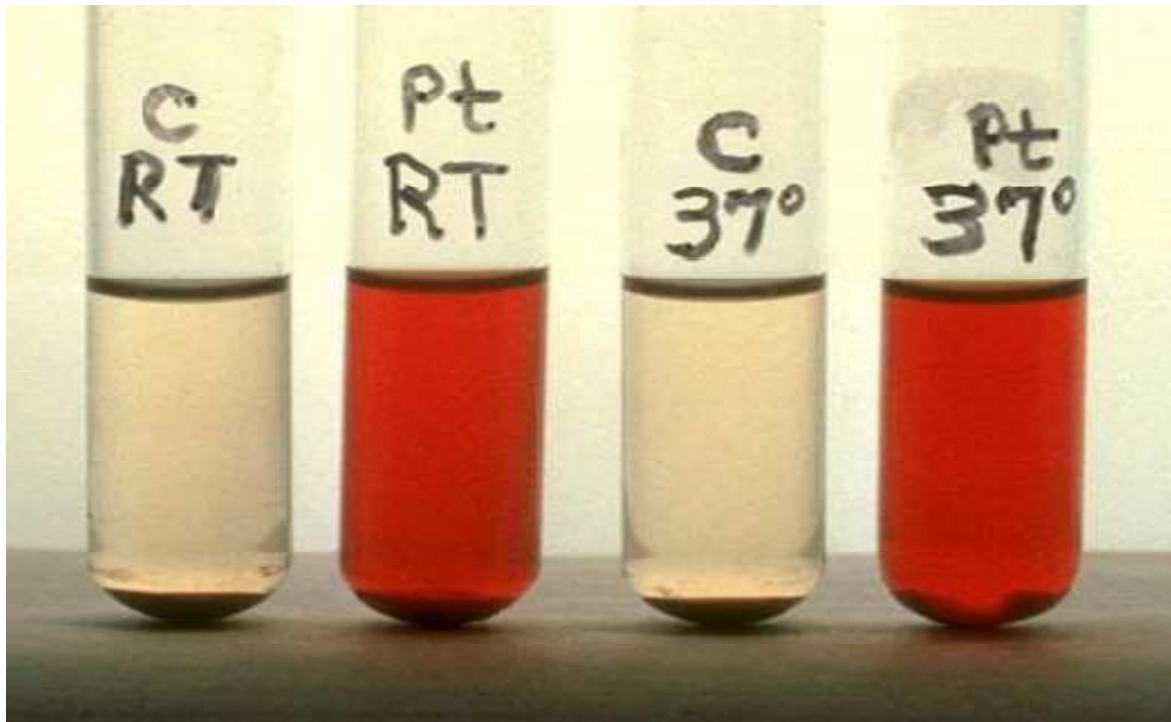


Figure 8 : Test de Ham-Dacie [62].

Ce test est positif quand l'hémolyse est supérieure ou égale à 10%, mais n'a de valeur qu'accompagné de contrôle rigoureux, Il manque de sensibilité : il peut être positif dans la dysérythropoïèse congénitale type II, problème de faux négatifs lorsque le taux des globules rouges atteints est inférieur à 5 %, ne permet pas de faire la différence entre le type III et le type II. Mais le Test de Ham reste plus spécifique que le test au sucrose [61].

- **Test d'hémolyse à faible force ionique = test au sucrose**

La fragilité érythrocytaire est recherchée en incubant à température ambiante des hématies préalablement mises en suspension saline dans une solution comportant du sucrose 10% (au faible pouvoir ionique) , qui favorise la fixation du complément sur la membrane des globules rouges , avec un pH 6,3 (apport énergétique) et du sérum frais (apport de complément)provenant d'un individu normal ABO compatible [61], une centrifugation est effectuée et l'hémolyse du surnagent est évaluée visuellement.

C'est un test de dépistage, simple très sensible, sa négativité rend l'HPN très peu probable sauf s'il s'agit d'un sujet récemment transfusé ou si l'on a utilisé de l'héparine ou de l'EDTA comme anticoagulant [58]. Il est positif quand l'hémolyse est supérieure ou égale à 10 %, ce test est moins spécifique pour hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), mais plus sensible que le test de Ham.

Les tests classiques – test-Ham et Dacie et test au sucrose – sont faciles à mettre en œuvre puisqu'ils ne nécessitent pas de matériels particulier. Ainsi ils permettent un diagnostic rapide et fiable, à condition que la population soit suffisamment importante. Actuellement abandonnés, le diagnostic est assuré de nos jours par la cytométrie en flux. Cette technique offre de multiples avantages [40].

➤ Analyse par Cytométrie en Flux

La cytométrie en flux (CMF) est une technique avant tout objective, sensible et quantitative. Les cytomètres en flux, permettent de mesurer simultanément, sur chaque cellule, au moins 6 paramètres (diffusion de la lumière et fluorescences) à une vitesse de plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de cellules par seconde. La CMF est principalement utilisée pour mesurer la fluorescence de cellules qui ont été colorées soit par des techniques d'immunofluorescence soit par l'utilisation de sondes fluorescentes [63].

Pour l'étude initiale, la quantification d'au moins deux molécules ancrées au GPI est nécessaire (**tableau 3**) pour exclure la possibilité d'artéfact ou un déficit isolé d'une maladie documentée et suivie. Les molécules GPI ancrées les plus faciles d'accès sont le CD14 sur les monocytes, le CD16b sur les neutrophiles, le CD24 sur les lymphocytes B et les cellules myéloïdes, le CD48 sur les lymphocytes, cellules NK et monocytes, le CD52 (ou campath-1), le CD55, le CD59, le CD73 sur les lymphocytes, le CD87, le CD108 sur les hématies [64].

Pour les patients présentant des signes cliniques d'hémolyse (HPN classique et HPN / anémie aplasique)

_ Au moment du diagnostic, l'analyse par cytométrie en flux est recommandée à la fois pour les érythrocytes* et les granulocytes **.

_ Après l'établissement du diagnostic, l'analyse par cytométrie en flux est recommandée tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement si les paramètres sont stables.

_ S'il existe des signes de progression clinique (ou d'amélioration), une analyse plus immédiate doit être effectuée.

Pour les patients souffrant d'anémie aplasique, anémie réfractaire ou SMD * sans signe clinique d'hémolyse**

_ Au moment du diagnostic, l'analyse des érythrocytes et des granulocytes par cytométrie en flux de haute précision.

_ Chaque année, même en l'absence de signes cliniques d'hémolyse (y compris les patients traités par thérapie immunosuppressive).

* Mieux vaut les effectuer avant la transfusion ou, si cela est cliniquement possible, au cours d'une période d'abstinence de transfusion. Les résultats de l'analyse des érythrocytes doivent indiquer le pourcentage de type I, de type II et de type III des globules.

** Analyse des granulocytes est nécessaire pour les 2 raisons suivantes:
(1) analyse fournit une meilleure estimation de la taille du clone HPN,
(2) l'analyse n'est pas affectée par la transfusion de globules rouges.

*** Quel que soit la cellularité de la moelle.

Tableau 3: Recommandations pour la cytométrie en flux dans le diagnostic et la gestion de l'HPN [38].

Classiquement l'analyse est réalisée en mesurant le CD55 et le CD59 sur les érythrocytes (**fig. 9**) et les polynucléaires à l'aide d'anticorps spécifiques. On doit étudier les deux populations car comme il s'agit d'une maladie anémiante, les transfusions fréquentes peuvent conduire à minimiser la taille du clone sur les globules rouges.

L'analyse doit donc être réalisée avant toute transfusion ou à distance d'au moins un mois de tout épisode transfusionnel. De plus, il apparaît parfois (5 % des cas) que l'anomalie ne soit pas détectable que sur les leucocytes, qui ne sont pas, ou peu attaqués par le complément et conserve donc une durée de vie normale, reflétant mieux la proportion effective du clone HPN.

L'HPN classique se diagnostique facilement [65] avec l'utilisation de certains kits pré calibrés mettant en œuvre une mesure quantitative de la population déficiente, cependant la cytométrie en flux permet d'avoir un diagnostic plus précis. En effet, outre l'identification des populations et surtout la mise en évidence des taux d'expression différents de ce déficit, en particulier sur les hématies. Les érythrocytes totalement déficients en CD55/CD59 sont dits HPN III, ceux qui sont partiellement déficients sont dits HPN II, et les érythrocytes normaux sont dits HPN I (**fig. 9**).

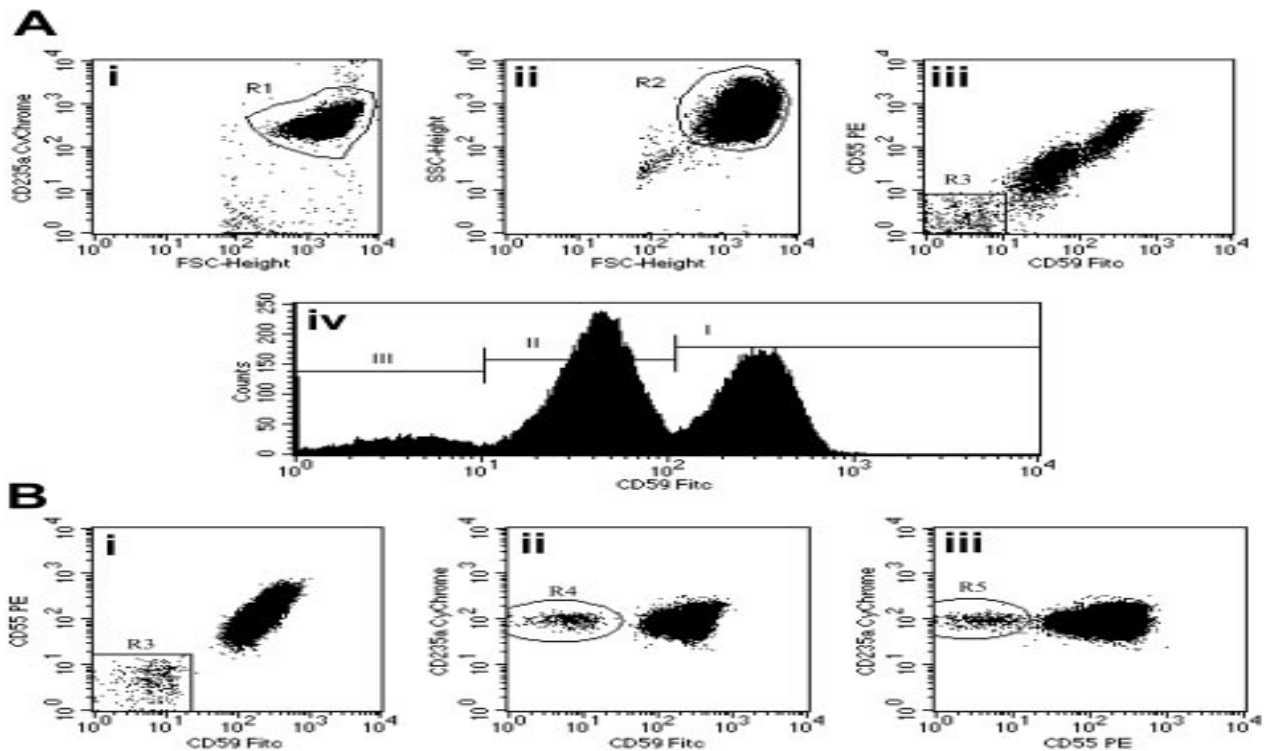


Figure 9: L'analyse par cytométrie en flux de globules rouges dans HPN en utilisant une combinaison d'anti-CD59 FITC, anti-CD55 PE et anti-CD235a CyChrome [38].

(Ai-ii) des parcelles de cytométrie en flux montrent la stratégie de déclenchement pour l'identification d'une population pure de cellules rouges. Une zone initiale (R1) est fixé sur les événements $CD235a\ FSC_{High}^+$, Une deuxième région (R2) est ensuite tirée autour des $\log FSC / CSE$ caractéristiques de ces cellules. Seuls les événements qui répondent à ces deux critères sont analysés. (Aiii) $CD59$ et $CD55$ expression bivariée sur ces événements érythroïdes, une petite population de cellules complètement déficientes (type III) sont détectées (région $R3 = 8,0\%$).

(AIV) Histogramme d'analyse de l'expression $CD59$ montre également une population importante de cellules partiellement déficientes (type II) comprenant $53,9\%$ du total. Type I (expression normale) cellules comprennent $38,1\%$ du total. (Bi-iii) détection d'un clone de cellules rouges très faible chez un patient présentant une HPN-sc/ anémie aplasique. La cellule rouge clone HPN comprend $0,4\%$ des cellules totales rouges (Bi). La confiance que cette population n'est pas un artefact est représenté simultanément par $CD59$ (Bii) et $CD55$ (Biii) déficience et forte expression de $CD235a$.

Cytométrie en flux de haute précision: une variation de 3~15 % du taux d'expression du CD55 et du CD59 peut suffire dans le diagnostic de l'HPN classique, dans le cas des HPN sub-clinique, le clone représente souvent moins de 0,1 % de la population étudiée (**fig. 10**). La cytométrie standard, monochromatique, n'est plus suffisante, il faut recourir au moins à une étude en deux couleurs avec un fenêtrage d'exclusion précis pour éliminer toute trace de fantômes de cellules lysées durant la préparation [**59**].

Il est préférable de coupler le CD55 et le CD59 au même fluorochrome pour exclure d'emblée les déficits isolés d'un seul de ces deux marqueurs. Cette technique permet de gagner 3 logs de précision ainsi que de détecter des événements aussi rares que 0,005 % de la population comptée. Pour cette raison, l'analyse par cytométrie en flux de haute précision est recommandée chez ces patients à la fois au moment du diagnostic et de façon annuelle pendant et après le traitement, même en l'absence de signes cliniques ou biochimiques d'hémolyse (**tableau 4**).

❖ **Avantage de la cytométrie en flux**

Le diagnostic de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne par CMF permet de cibler différentes lignées hématopoïétiques (Erythrocytes et Granulocytes), détecter de très petits clones, quantifier le clone HPN, et un suivi des patients assez facile et rapide [**3**].

<i>HPN classique</i>	<i>HPN / insuffisance médullaire</i>	<i>HPN sub-clinique</i>
Signes d`hémolyse intra vasculaire	Signes d`hémolyse intra vasculaire	Pas de signes d`hémolyse Clone CMF
Absence anomalie médullaire associée	Anomalie médullaire sous-jacente: <ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire, • MDS 	Anomalie médullaire aplasie médullaire +++ Anémie réfractaire

Tableau 4: Classification d'HPN [59].

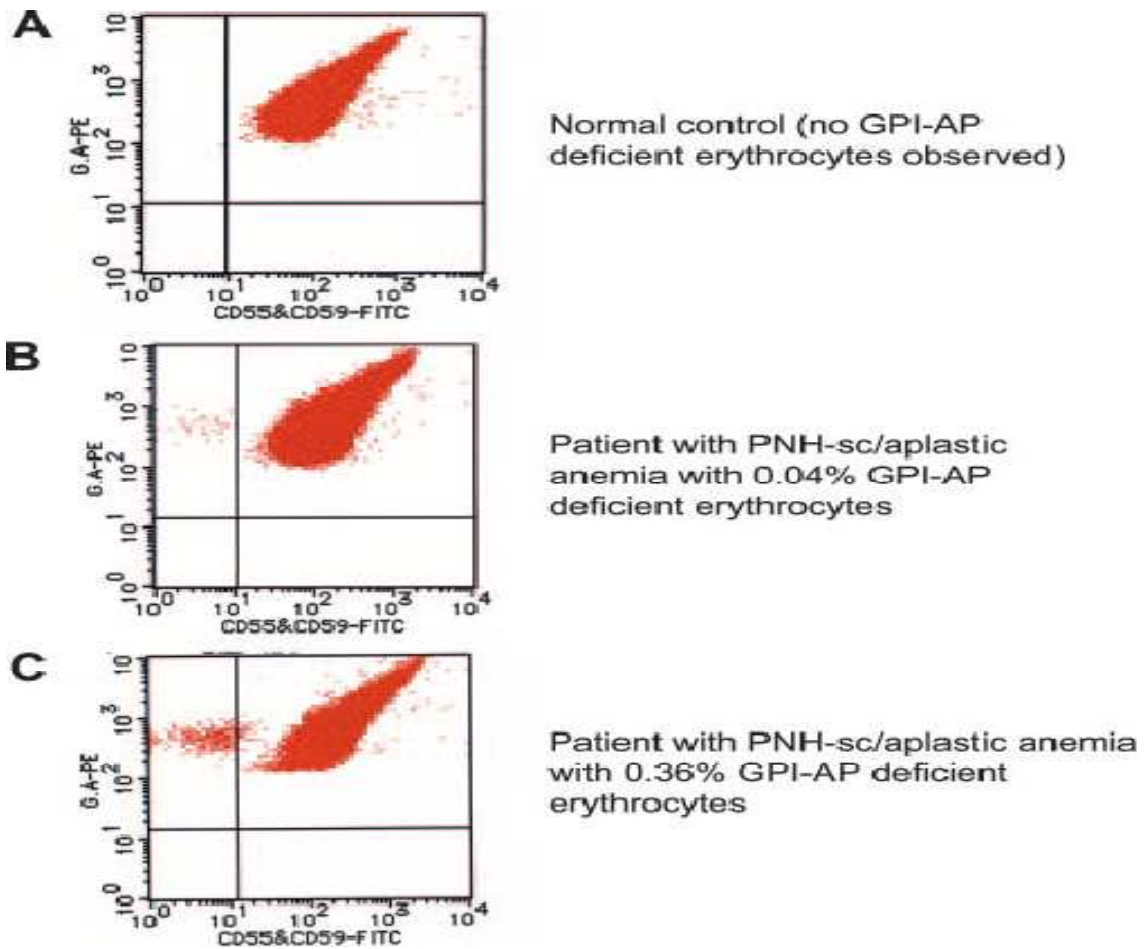


Figure 10: L'analyse par cytométrie en flux de haute précision des érythrocytes [38].

A. contrôle normal (pas d'érythrocytes GPI-AP déficients).

B. patient avec HPN-sub-clinique/anémie aplasique avec 0,04 % d'érythrocytes GPI-AP déficients.

C. patient avec HPN-sub-clinique/anémie aplasique avec 0,36 % d'érythrocytes GPI-AP déficients.

➤ **Autres approches de diagnostic**

❖ **Le FLAER (Fluorescently Labelled Aerolysin)**

Cette approche basée sur l'utilisation de l'aérolysine, une toxine bactérienne, qui va se fixer aux globules rouges par l'intermédiaire de l'ancre GPI et former des canaux dans la cellule membranaire qui mène à l'hémolyse. Ce test pourrait être utilisé pour le dépistage de L'HPN et peut détecter de faibles niveaux de cellules GPI déficientes [66]. Une modification de cette approche est le développement d'un mutant, sous forme non hémolytique de la toxine qui peut se lier à l'ancre GPI sans provoquer de lyse. L'aérolysine fluorescente marquée se lie fortement et spécifiquement à un point d'ancrage GPI et peu différencier entre des cellules normales et cellules HPN à un niveau d'environ 0,5 % [68].

L'avantage potentiel d'utiliser l'aérolysine fluorescente est qu'un seul réactif très spécifique pourrait être utilisé pour toutes les lignées de cellules à la place de plusieurs anticorps monoclonaux pour des antigènes GPI ancrés. Cette approche doit être validée sur un grand nombre de cas d'HPN [67]. La baisse d'activité d'acétylcholinestérase, érythrocytaire est constante dans les formes sévères. Elle est en fonction de la proportion d'hématies anormales. Elle est absente dans les formes atténuées et elle est nulle dans la population anormalement sensible au complément [38].

❖ L'analyse de moelle osseuse

L'analyse morphologique de l'aspiration, la biopsie et la cytogénétique de la moelle osseuse sont nécessaires pour la classification appropriée, comme l'HPN qui est souvent observés en association avec des syndromes d'insuffisance médullaire [68] et parfois avec des myélopathies clonale [69,70]. Bien que des anomalies caryotypiques non aléatoires associés à l'HPN n'aient pas été identifiées, l'analyse cytogénétique est recommandée pour les deux raisons suivantes:

- 1) l'analyse d'un grand nombre d'échantillons en utilisant la technologie moderne, peut permettre l'identification de maladies spécifiques et d'anomalies,
- 2) des anomalies caryotypiques non aléatoires associés à d'autres processus pathologiques sous-jacents peuvent aider à catégoriser les patients individuels.

❖ Mutations PIGA

Chez les patients atteints d'HPN le déficit GPI est dû à une mutation somatique dans l'acquisition PIG-A. Par conséquent, la documentation de la mutation PIG-A confirmerait le diagnostic de l'HPN. En raison de difficultés techniques, l'identification des mutations PIG-A a été limitée dans le cadre de la recherche, cependant de nouvelle technologie peuvent aider a la détermination clinique d'éventuelle mutations PIG-A [31].

➤ Gestion de l'anémie de l'HPN

Les érythrocytes HPN sont une mosaïque de cellules normales et anormales (**fig. 11**), le mosaïcisme avait été élucidé sur la base de la lyse incomplète des érythrocytes au test de HAM. Tous les patients atteints d'HPN ont plus d'une population d'érythrocytes HPN et le pourcentage de cellules HPN I, HPN II et HPN III variait considérablement entre les patients et même chez le même patient le rapport change au cours du temps. Plus de la moitié des patients atteints d'HPN ont les cellules HPN I et HPN III sans cellules HPN II. Même quand les malades ont des cellules HPN II, le taux de cellules HPN II est généralement faible [27].

Le mosaïcisme phénotypique est une conséquence du mosaïcisme génotypique. Quatre clones mutants PIGA discrets ont été identifiés chez un seul patient avec l'HPN. Les cellules au phénotype HPN II sont dérivées à partir d'un clone de cellules souches avec une mutation faux-sens du gène PIGA, tandis que les cellules HPN III proviennent de trois clones distincts ayant chacun une mutation différente prévue pour produire un phénotype nul (**fig. 12**) [71].

Environ 75 % des érythrocytes du patient proviennent d'un clone unique. Plusieurs facteurs indépendants de la mutation PIGA déterminent l'expansion et la dominance clonale. Chez de nombreux patients atteints d'HPN classique le schéma classique de l'expression GPI au niveau du sang périphérique reste stable plusieurs années [72,73].

Ces données suggèrent que l'HPN classique est une myélopathie clonale indépendante, mais bénigne, avec les caractéristiques suivantes:

- l'expansion limitée des clones mutants PIGA : le sang périphérique de la plupart des patients atteints d'HPN classique est relativement stable avec une mosaïque de cellules normales et anormales.
- Les cellules mutantes PIGA respectent les limites des tissus : pas d'invasion observée de l'HPN vers les organes non hématopoïétiques. Les cellules répondent de façon appropriée aux signaux qui régissent normalement l'hématopoïèse : les clones mutants ne fonctionnent pas de façon autonome.
- La transformation en leucémie aiguë se produit rarement [27].

Dans le premier cas, l'hémolyse contribuera modestement à une anémie observée, alors que pour le dernier, une composante hémolytique importante serait attendu (**fig. 11**). Un autre facteur de complication est la déficience de GPI, que peut être partielle plutôt que complète (**figures 9 et 11**), et l'expression partielle de CD55 et CD59 est suffisante pour protéger les globules HPN II à partir de la lyse in vivo [74], spontanée médiée par le complément.

Par conséquent, même si un patient a une forte proportion de globules HPN II, seulement une modeste hémolyse spontanée est habituellement observé (**figures 9 et 11**). Mais une hémolyse rapide peut se produire chez les patients avec prédominance érythrocytaires HPN II, dans une situation où l'activation du complément est améliorée (par exemple, par une infection, traumatisme, chirurgie, grossesse, stress inhabituel).

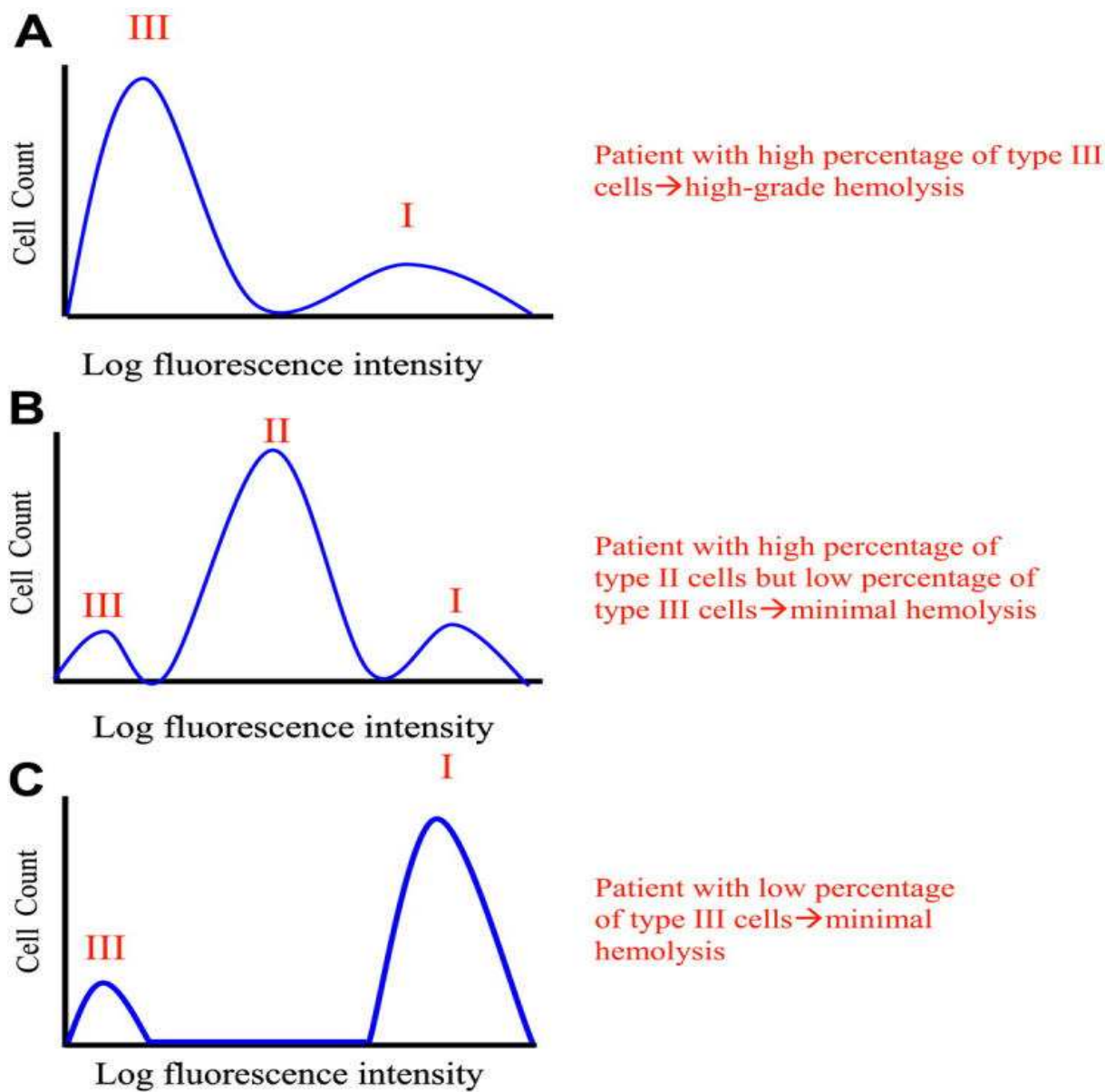


Figure 11: phénotype Mosaïque dans HPN [38].

- A. Patient avec majorité des cellules HPN III et forte hémolyse.
- B. Patient avec majorité des cellules HPN II mais faible hémolyse.
- C. Patient avec minorité des cellules HPN III et faible hémolyse.

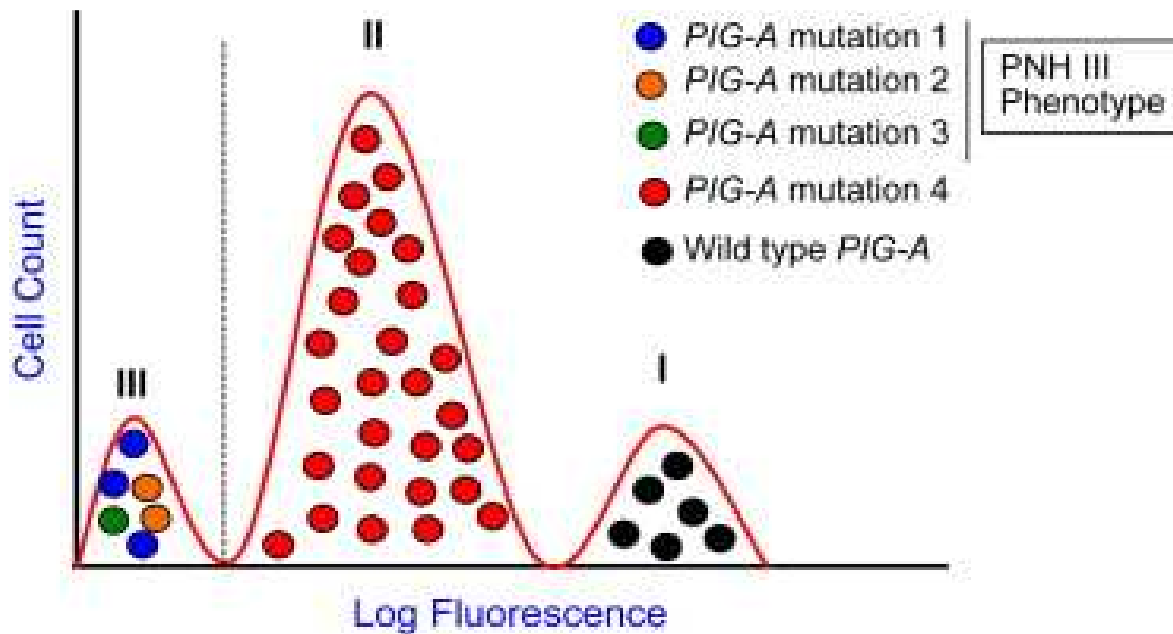


Figure 12: La détermination du phénotype HPN par le génotype PIG-A [27].

Un histogramme de cytométrie en flux calqué sur celui d'un patient atteint d'HPN montre, Dans ce cas, qu'environ 75% de l'hématopoïèse du patient a été dérivé d'un clone avec une mutation faux-sens PIGA qui a produit le phénotype HPN II. Trois mutations discrètes PIGA qui ont produit un phénotype nul ont été trouvées parmi les cellules HPN III. Ces trois clones ont contribué ensemble à 11% de l'hématopoïèse du patient. Dans ce cas, le clone HPN II a augmenté beaucoup plus que n'importe lequel des clones HPN III. Conformément au concept, dans certains cas, l'HPN devient une myélopathie bénigne clonale indépendante, l'histogramme de cytométrie en flux de ce patient a été essentiellement inchangés au cours de 15 années d'observation.

➤ Options Thérapeutiques

La rareté de cette maladie a longtemps conduit à l'emploi de thérapeutiques variées dont l'intérêt potentiel était difficilement évaluable. Les transfusions de concentrés globulaires demeurent indispensables en cas d'anémie importante ou mal tolérée mais le dogme de transfuser des culots globulaires décomplémentés est largement remis en question [38].

❖ La greffe de moelle osseuse allogénique

La greffe de moelle osseuse allogénique est un traitement curateur de l'HPN. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques correspond au transfert ou à la transplantation de cellules du système hématopoïétiques d'un individu non malade à un autre individu atteint d'une maladie. Il s'agit d'une technique qui a été utilisée pendant plus de 30 ans dans le traitement de patient souffrant d'un cancer du sang (essentiellement des leucémies aiguës).

Le principe thérapeutique de cette technique est basé sur le transfert des cellules du système immunitaire qui se trouvent dans la moelle osseuse du donneur au patient. Le but de cette greffe est de permettre à un système immunitaire «neuf» de s'établir chez le patient, de cibler les cellules de la maladie et de les éliminer: il s'agit d'une «immunothérapie».

Récemment, les données de 67 cas isolés rapportés et de deux registres internationaux ont été reprises [38]. Les trois indications classiques sont:

- l'aplasie médullaire ;
- les complications thrombotiques répétées ;
- les crises hémolytiques sévères récurrentes.

Le conditionnement recommandé pour la forme aplasique est volontiers peu intensif alors qu'un conditionnement plus myéloablatif est souhaité pour la forme classique. L'incidence de survenue de maladie du greffon contre l'hôte est élevée puisqu'elle représente près d'un tiers des malades en ce qui concerne la forme aiguë sévère et 35% des patients développeront une forme chronique de la maladie. La survie globale à long terme est de l'ordre de 50 à 60% [75].

Certains patients traités avec une transplantation de greffe moelle osseuse syngénique rechute après plusieurs années avec l'HPN. Fait intéressant, le caractère récidivant des cellules HPN est distincts des cellules HPN originale, ce qui suggère qu'une mutation PIGA s'est produite de nouveau chez ces patients.

❖ Les immunosuppresseurs

Le terme immunodépresseur (ou immunosuppresseur) désigne tout ce qui supprime ou qui a la capacité de réduire les réactions immunologiques spécifiques de l'organisme contre un antigène (corps étranger pénétrant dans l'organisme).

Les médicaments immunosuppresseurs sont parfois utilisés en cas d'HPN associée à une aplasie médullaire. Ils sont considérés comme le traitement de norme initial pour les patients qui ont plus de trente ans et pour les patients plus jeunes sans donneur de famille homologue. Les taux de réponse sont de 70 % à 80 %. Le traitement est généralement bien toléré et normalement nécessite seulement une brève hospitalisation. De plus, les cas d'allogreffes de CSH qui ont été effectuées entre jumeaux monozygotes dans l'indication d'une aplasie médullaire ne sont pas suivis de prise de greffe sauf si le receveur a été préparé à la greffe par un conditionnement immunosuppresseur.

L'aplasie peut être améliorée par un traitement immunosuppresseur qui constitue le traitement de première ligne de la majorité des aplasies médullaires sévères [56]. Le traitement immunosuppresseur des aplasies médullaires associe:

- **le sérum antilymphocytaire (SAL):** Il entraîne une amélioration de l'hématopoïèse dans un délai de 8 à 10 semaines dans 50-70% des cas. On utilise du sérum de cheval ou de lapin immunisé par des lymphocytes humains du sang circulant (globulines antilymphocytaires) ou par des thymocytes (globulines antithymocytaires).

- la ciclosporine:** elle est associée au traitement par le SAL. Son utilisation nécessite la surveillance de la fonction rénale, elle peut être responsable de douleurs articulaires, de gingivopathies et favorise la survenue d'infections. La ciclosporine améliore la réponse hématopoïétique au SAL mais pas la survie globale (**Tableau 5**) [56].

Temps post-traitement	SAL	SAL + CSA (ciclosporine A)	significativité
3 mois	30%	65%	p<0,03
6 mois	46%	70%	p<0,05
Survie	58%	58%	Non significatif

Tableau 5 : Etude comparative et randomisée du traitement immunosuppresseur dans le traitement d'aplasies médullaires graves [56].

Le traitement immunosuppresseur des aplasies médullaires a été accusé de favoriser l'évolution ultérieure d'aplasies médullaires traitées vers :

- l'apparition secondaire d'un clone HPN par mutation du gène PIGA au niveau du chromosome X survenant dans les CSH, phénomène pouvant être associé avec une rechute de l'aplasie médullaire ;
- l'apparition d'un syndrome myélodysplasique liée à la survenue d'anomalies géniques additionnelles dans une CSH anormale lui conférant un avantage de survie et autorisant l'apparition d'un clone myélodysplasique, phénomène associé à une rechute pancytopénique liée à la myélodysplasie [56].

❖ Les androgènes

La dihydrotestostérone (métabolite de la testostérone) stimule la production d'érythropoïétine, augmente le nombre des globules rouges et, en conséquence, l'hématocrite qui est plus élevé chez l'homme que chez la femme.

L'androgénothérapie peut être associée au traitement immuno-suppresseur afin d'améliorer l'érythropoïèse et la mégacaryocytopoïèse. Elle nécessite une surveillance de la fonction hépatique et donne des signes d'androgénie chez la femme. Il faut au moins 3 mois de traitement avant d'observer un effet. Un résultat positif est observé dans 50% environ des cas d'aplasie idiopathique, les résultats stables et portants sur les 3 lignées hématopoïétiques représentant 25% des cas. Le danazol à effet androgénique faible mérite d'être utilisé dans la maladie de Marchiafava-Micheli, il a pour effet de limiter l'hémolyse [56].

❖ Transfusion Sanguine

Pour les patients atteints d'HPN avec une thrombocytopénie sévère, le traitement par les concentrés plaquettaires réduit nettement la survenue d'hémorragie. Les transfusions de concentrés globulaires demeurent indispensables en cas d'anémie importante ou mal tolérée mais le dogme de transfuser des culots globulaires décomplémentés est largement remis en question [38].

❖ Anticoagulants

En cas de thromboses, un anticoagulant comme l'héparine, est nécessaire en urgence ou les anti-vitamine K, (**fig. 13**) peuvent être prescrits pour remplacer l'héparine en traitement de fond. Une étude avec 95 patients présentant un clone HPN supérieur à 50 % des cellules a comparé l'évolution de 39 patients qui ont reçu une prophylaxie primaire par des antagonistes de la vitamine K (AVK) avec 56 patients qui n'ont pas eu de prophylaxie. L'incidence cumulée de thrombose a été de 0 % chez les patients qui ont eu une prophylaxie versus 36,5 % chez les patients qui n'en ont pas eu [42]. Malgré le faible nombre de patients et le temps de suivi court, cette étude a mis en évidence une possible indication de prophylaxie primaire chez les patients atteints d'HPN. Néanmoins, dans le groupe traité par des AVK, on observe 2 cas d'hémorragie majeure, dont une hémorragie fatale.

L'observation clinique a démontré que, chez les patients atteints d'HPN, l'anticoagulation orale à long terme est très dangereuse, surtout en raison du risque hémorragique chez les sujets thrombopéniques [42], et souvent inefficace,

avec plusieurs cas décrits de récurrence de thrombose malgré l'anticoagulation par des AVK. À l'heure actuelle, le consensus veut que les patients ayant déjà thrombosés soient anticoagulés à long terme, probablement à vie. Néanmoins, il n'existe aucun essai contrôlé des différents traitements anticoagulants chez les sujets atteints d'HPN.

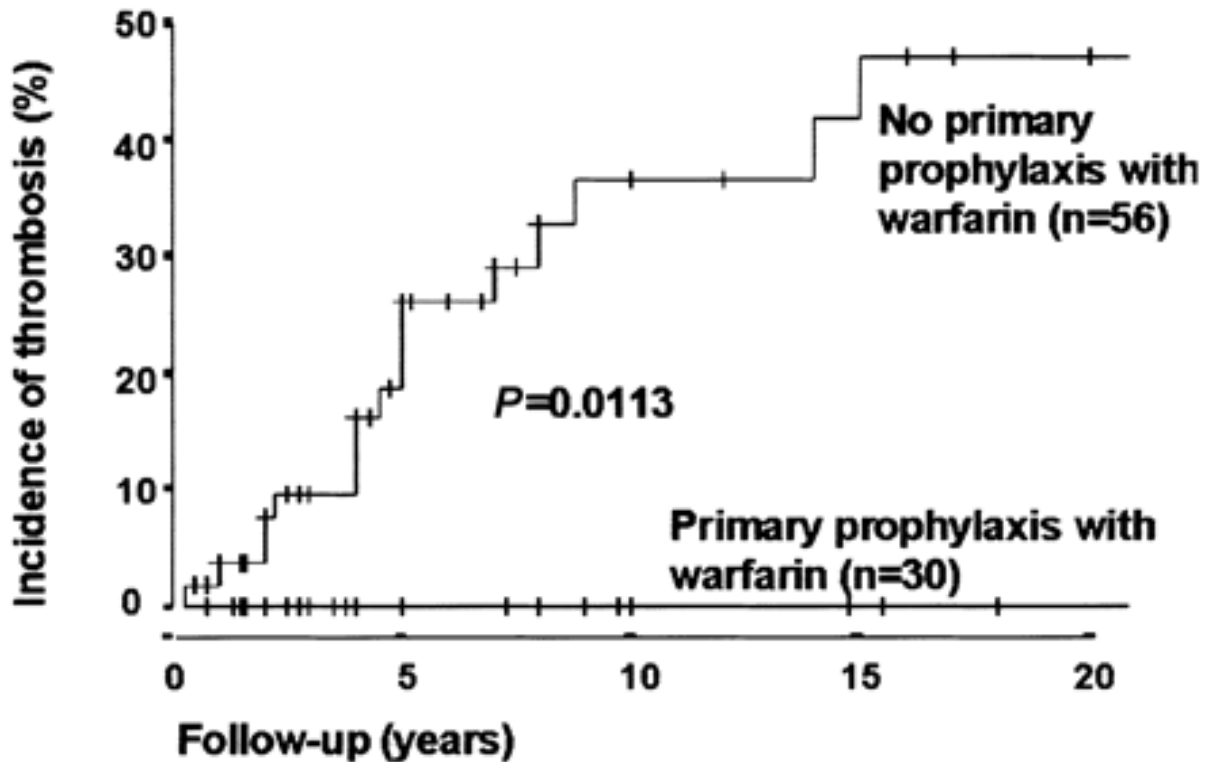


Figure 13: Prophylaxie de thrombose veineuse par la warfarine [42].

❖ Anti-aggrégants Plaquettaires

En dehors de l'épisode aigu, L'utilisation d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants est prônée en cas d'antécédent de thrombose [38]. Ce sont des médicaments qui, en empêchant l'agglutination des plaquettes, préviennent la formation des caillots.

❖ Eculuzimab (soliris*)

Eculuzimab est un médicament qui a profondément modifié la prise en charge de l'HPN. Il s'agit d'un anticorps monoclonal [36]. L'éculizumab se fixe spécifiquement et avec une forte affinité sur la fraction C5 du système du complément dans la région N-terminale de sa chaîne alpha. Cette région comprend le site de clivage par les C5 convertases. En se fixant sur la région clé pour l'activité enzymatique des C5 convertases, l'éculizumab inhibe le clivage du C5 en C5a et C5b.

Parmi les différents éléments de la cascade du complément, la cible C5 est particulièrement intéressante car d'une part, toutes les voies d'activation du complément passent par C5, et d'autre part, l'inhibition de son clivage empêche la formation de C5a, molécule hautement pro-inflammatoire, et de C5b, molécule indispensable à la formation du complexe d'attaque membranaire, élément clé impliqué dans la lyse érythrocytaire. Par ailleurs, la cible de l'anticorps (**fig. 14**) se trouvant exclusivement sur la voie effectrice terminale, les composants précoces de l'activation du complément, essentiels à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns, sont préservés.

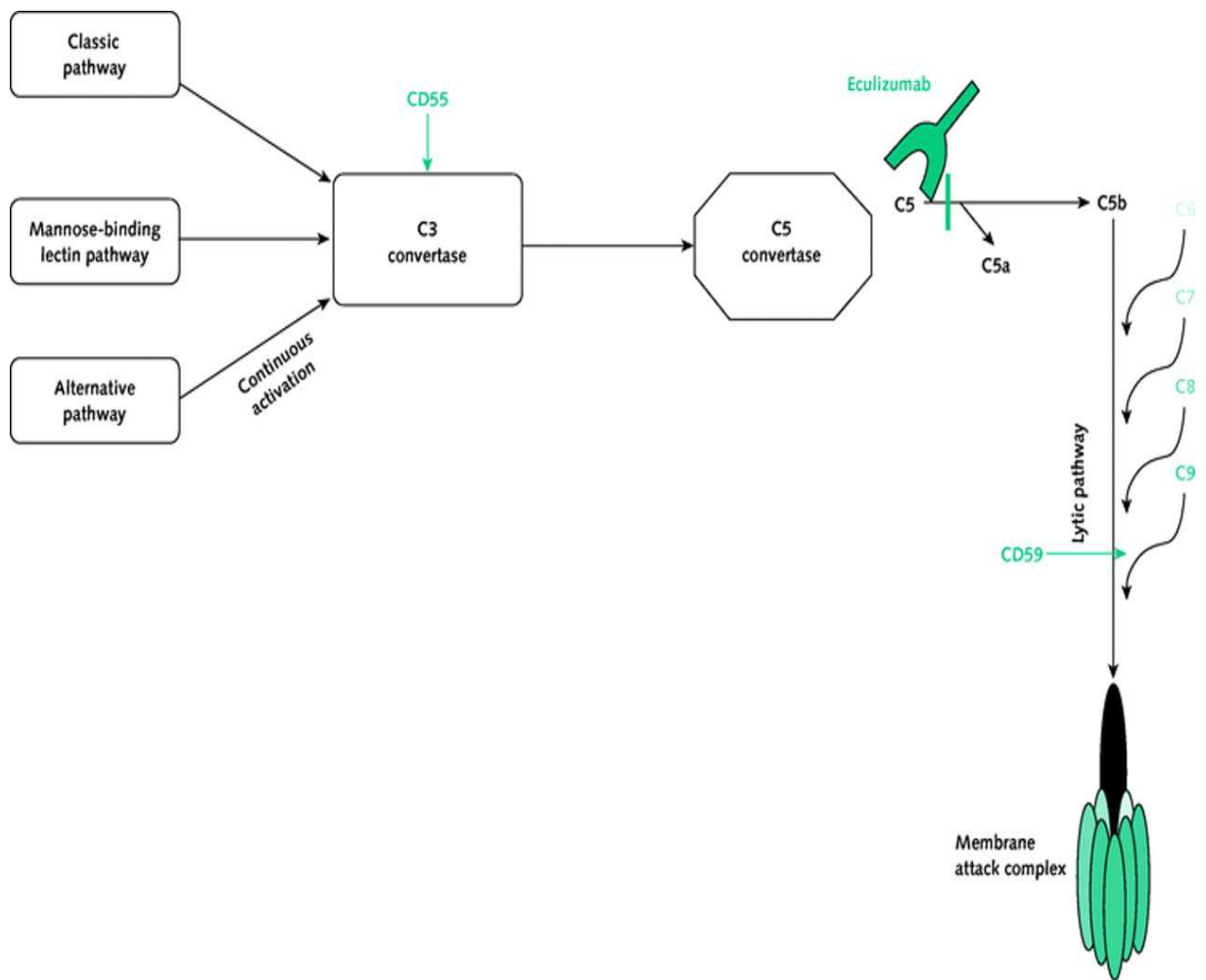


Figure 14: mécanisme d'action de l'éculizumab [76].

L'efficacité et la tolérance de l'éculizumab ont été évaluées dans l'HPN au cours de trois essais cliniques indépendants (**tableau 6**): une phase II pilote menée chez 11 patients [77] et deux essais de phase III, Triumph incluant 87 patients [78] et Shepherd 97 patients [79,80]. Les 195 patients inclus dans ces trois essais cliniques ont continué à bénéficier de l'éculizumab au long cours (jusqu'à quatre ans de suivi sous traitement) en participant à un essai d'extension [75]. Par ailleurs, dans tous les essais, les patients ont été vaccinés contre le méningocoque, au moins deux semaines avant la première dose d'éculizumab, ce dernier a obtenu son AMM en 2007 sous le nom de soliris*.

Etude	Design	Durée	Population	Traitement
C02-001	Ouvert	12 semaines	11	Soliris : 600 mg/ semaine pendant 4 semaines puis 900 mg semaine 5 Ensuite 900 mg toutes les 2 semaines
E02-001 (extension C02- 001)	Ouvert	52 semaines	11	Soliris : 900 mg toutes les 2 semaines
X03-001(extension E002-001)	Ouvert	104 semaines	11	Soliris : 900 mg toutes les 2 semaines
TRIUMPH	Double-aveugle (vs placebo)	26 semaines	87 (43 Soliris/ 44 placebo)	Soliris 600 mg/ semaine pendant 4 semaines puis 900 mg semaine 5 Ensuite 900 mg toutes les 2 semaines ou placebo
SHEPHERD	Ouvert	52 semaines	97	Soliris 600 mg/ semaine pendant 4 semaines puis 900 mg semaine 5 Ensuite 900 mg toutes les 2 semaines ou placebo
E05-001(extension de TRIUMPH, SHEPHERD et X03-001)	Ouvert	104 semaines	187	Soliris : 900 mg toutes les 2 semaines

Tableau 6: Résumé des études concernant l'efficacité et la tolérance de l'éculizumab.

➤ Indications Thérapeutiques

Certaines situations cliniques sont simples. La forme classique, hémolytique, sans cytopénie est une indication non discutable au traitement par éculizumab. La forme aplasique (syndrome aplasie HPN) doit être considérée avant tout comme une aplasie non HPN avec les conséquences thérapeutiques que cela implique (greffe géno-identique si donneur familial, traitement immunosuppresseur si absence de donneur). Dans la forme aplasique, l'éculizumab pourra être discuté seulement si cette forme aplasie HPN s'accompagne d'une hémolyse.

Il reste ensuite deux questions difficiles. La première est la place de l'allogreffe dans cette maladie. Si le cas de l'insuffisance médullaire vient d'être abordé, les deux autres indications reconnues sont les crises hémolytiques sévères récurrentes et les thromboses récidivantes. Cette question reste une affaire de spécialiste, une étude rétrospective conjointe de la SFH et de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) est en cours et devrait apporter des éléments de réponses. Enfin, la place des anticoagulants est loin d'être claire. Si la mise en place d'un traitement prophylactique par antivitamine K est conseillée par nos confrères anglais en cas de taille du clone supérieure à 50% (plus de 50% de cellules GPI négatives) [8].

Ce dernier n'est pas recommandé en France du fait du risque hémorragique. En cas de thrombose avérée, il est accepté par tous que le traitement anticoagulant quel qu'il soit n'est en aucun cas protecteur à 100% du risque de récurrence de thrombose. Les données récentes sur le bénéfice potentiel en termes de risque de thrombose pour les patients traités par éculizumab et l'efficacité

non optimale des anticoagulants en font une indication de choix chez les patients ayant des complications thrombotiques, avec là encore une discussion inévitable de l'indication d'allogreffe chez de tels malades. Les indications thérapeutiques sont résumées schématiquement sur la (fig. 15).

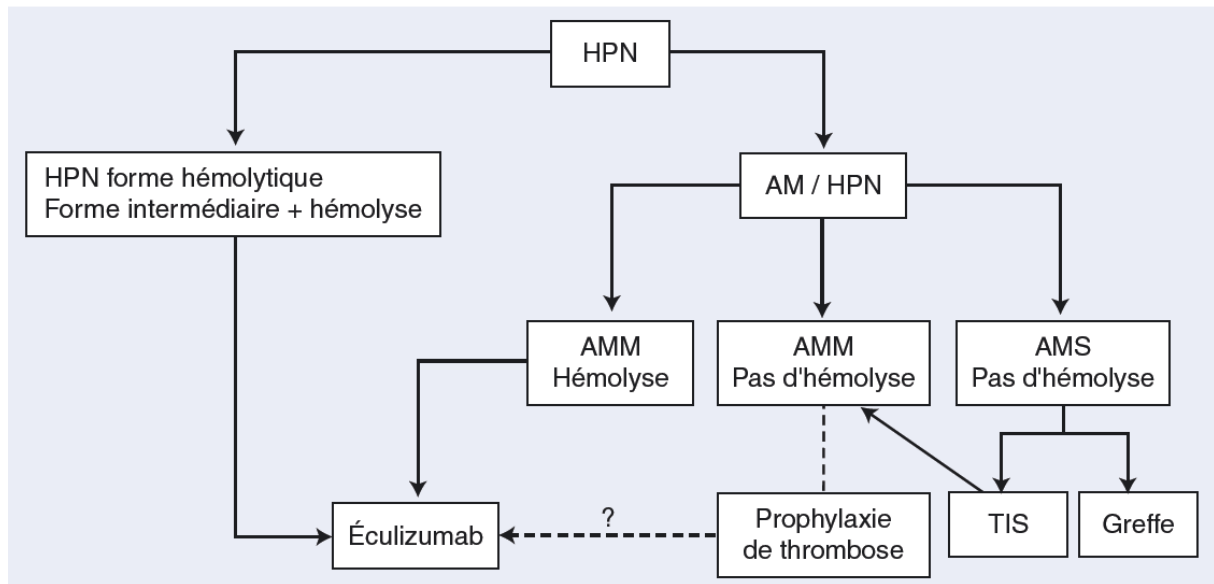


Figure 15: Schéma de synthèse thérapeutique [81].

HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; AM : aplasie médullaire ;
 AMM : aplasie médullaire modérée ; AMS : aplasie médullaire sévère ; TIS :
 traitement immunosuppresseur.

➤ HPN et Grossesse

Les femmes atteintes d'HPN peuvent avoir une morbidité et une mortalité accrue au cours de la grossesse [81]. Une étude rétrospective a montré que, dans 25% des cas, le diagnostic de l'HPN a été fait au cours de la grossesse, montre un taux de mortalité élevé (5 décès sur 24 femmes). Trois décès ont été attribués à la maladie thromboembolique veineuse et 2 aux infections.

Chez les femmes atteintes d'HPN, l'anémie due à une hémolyse, une insuffisance médullaire sous-jacente, ou les deux s'aggravent souvent pendant la grossesse [82]. En raison de préoccupations de risques pour le fœtus / mère de l'exposition à un traitement potentiellement toxique, la transfusion est le pilier de la gestion. Il n'y a aucune expérience avec les inhibiteurs du complément comme éculizumab dans ce contexte. Une Thrombocytopenie modérée à sévère peut compliquer la grossesse, et des saignements cliniquement significatif de ce paramètre nécessite une transfusion de plaquettes.

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse cliniquement apparente au cours de la grossesse chez les femmes atteintes d'HPN est d'environ 10% [82], et ces événements sont associés à un risque élevé de mortalité [81]. Similaire chez les patientes non enceintes atteintes d'HPN, les veines hépatiques et cérébrales sont souvent les sites où se déclarent les thromboses. Les patients qui développent une thrombose doit être thérapeutiquement anticoagulée.

➤ **Situations d'urgence**

Les problèmes que peuvent poser les patients atteints d'HPN en urgence sont divers, liés au polymorphisme de présentation de la maladie. Il faut savoir reconnaître les symptômes qui peuvent mimer des tableaux chirurgicaux aigus, les vraies urgences de prise en charge (syndrome de Budd Chiari, insuffisance rénale aiguë, thrombose veineuse cérébrale) [39].

➤ **Mesures préventives à prendre**

Parmi les mesures préventives on note la prise de température pour déceler la survenue d'une infection, évaluer les facteurs de risque d'accident thromboembolique, faire un bilan martial et évaluer un besoin transfusionnel, localisation et évaluation des douleurs éventuelles, La prudence lors d'une anesthésie générale est recommandée si le patient est sous éculizumab [39].

	Mesures diagnostiques en urgence :	Mesures thérapeutiques immédiates :
<p>Crise douloureuse abdominale</p> <p>Devant un tableau de douleurs abdominales importantes chez des patients qui présentent une HPN, il faut évoquer de principe une crise douloureuse abdominale. Les crises douloureuses abdominales de l'HPN sont d'origine incertaine, probablement causées par des micro-thromboses mésentériques. Les douleurs abdominales peuvent aussi traduire un syndrome de Budd-Chiari ainsi qu'une crise hémolytique.</p>	<p>Essayer par tous les moyens habituels, d'éliminer les tableaux chirurgicaux aigus, en particulier : tableau d'appendicite, de péritonite, ou de colique hépatique.</p> <p>Le problème du diagnostic en urgence du syndrome de Budd-Chiari est décrit après.</p>	<p>des antalgiques simples associés ou non à des antispasmodiques.</p> <p>La morphine sera utilisée en cas de douleur intense (>7/10) avec les précautions d'usage en s'assurant de ne pas méconnaître un tableau chirurgical abdominal.</p>
<p>Syndrome de Budd-Chiari</p> <p>Le diagnostic du syndrome de Budd-Chiari doit être évoqué systématiquement chez un patient présentant des douleurs abdominales accompagnées d'une cytolyse hépatique importante. Le tableau s'accompagne en plus des douleurs abdominales, d'un syndrome ascitique.</p>	<p>Echographie abdominale en urgence</p>	<p>Aucun traitement à initier aux urgences avant le transfert sauf celui d'un rare état de choc</p> <p>Hospitaliser dans un service de réanimation polyvalente</p>

<p>Thrombose veineuse cérébrale</p> <p>Devant des céphalées importantes inhabituelles et résistantes chez un patient atteint d'HPN, avec ou sans signe de localisation, il faut penser systématiquement, à une thrombose veineuse cérébrale</p>	<p>Angio-IRM dans le meilleur délai</p>	<p>Aucun traitement à initier aux urgences avant le transfert sauf la prise en charge de trouble grave de la conscience (coma)</p> <p>Hospitaliser dans un service de réanimation polyvalente</p>
<p>Crise hémolytique et insuffisance rénale aiguë</p> <p>Rechercher systématiquement une insuffisance rénale aiguë en cas de crise hémolytique grave, s'accompagnant souvent d'une fébricule et de douleurs abdominales.</p>	<p>ionogramme sanguin</p> <p>dosage de l'urée et de la créatinine</p> <p>électrocardiogramme (hyperkaliémie)</p>	<p>Hospitaliser dans un service de réanimation polyvalente</p>
<p>Cas particulier des patients traités par Eculizumab</p> <p>Cet anticorps inhibe le complément et les patients sont donc susceptibles de développer des infections graves à méningocoques. Ils ont tous été vaccinés contre le méningocoque et doivent recevoir tous une prophylaxie par pénicilline orale.</p>	<p>Toute fièvre survenant chez ces patients doit faire systématiquement rechercher une infection à méningocoque (porte d'entrée ORL)</p> <p>réaliser en urgence des hémocultures et au moindre doute une ponction lombaire.</p> <p>Tout tableau de purpura fulminans impose le transfert en réanimation</p>	<p>Hospitaliser dans un service de réanimation polyvalente</p>

Tableau 7: Recommandations pour les urgences hospitalières [39].

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne doit être évoquée devant une anémie hémolytique inexplicée, a fortiori si elle s'associe à l'une des deux complications majeures de la maladie, à savoir un événement thrombotique ou une aplasie médullaire. Le diagnostic ne pose guère de problème depuis les progrès de la cytométrie en flux. La physiopathologie de la maladie est maintenant bien connue, ce qui a permis non seulement de comprendre les signes cliniques, mais aussi et surtout de développer un anticorps monoclonal (éculizumab) dirigé contre le complément, extrêmement efficace vis-à-vis de l'hémolyse.

L'éculizumab représente un progrès thérapeutique majeur dans la forme classique de la maladie. La forme aplasique sans donneur génocentrique disponible et les complications thrombotiques répétées restent, même à l'heure actuelle, des situations graves. Les progrès des traitements antithrombotiques et de l'allogreffe hématopoïétique permettront peut-être d'améliorer leur pronostic.

Résumé

Titre : Actualités sur l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Auteur : MEDEHBI Driss

Mots Clés : Hémoglobinurie paroxystique nocturne, CD55, CD59, Aplasie médullaire, cytométrie en flux.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli est une maladie rare acquise des cellules souches hématopoïétiques, due à une mutation somatique acquise du gène *PIG-A*. Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage duglyco-phosphatidyl-inositol (GPI), responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire. Parmi celles-ci, on retrouve le CD59 et le CD55, protéines inhibitrices du complément, qui empêchent normalement l'assemblage final du complexe d'attaque membranaire (CAM).

L'HPN se manifeste sur le plan clinique par une hémolyse intravasculaire, On note aussi souvent une insuffisance médullaire ainsi que des épisodes thromboemboliques. Les progrès de la cytométrie en flux en font l'outil diagnostique de référence mettant en évidence le déficit des molécules GPI liées. Sur le plan thérapeutique, la forme classique de la maladie a bénéficié de l'avènement de l'éculizumab, anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément. Ce travail va mettre le point sur les dernières actualités concernant l'HPN au niveau de la physiopathologie, du diagnostic biologique et des traitements actuels.

Abstract

Title: Update on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Author : MEDEHBI Driss

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, CD55, CD59, Medullary Aplasia, flow cytometry

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) or Marchiava-Micheli disease is a rare disease of the haematopoietic stem cell. Due to an acquired somatic mutation of PIG-A gene. This results in blocking the synthesis of molecules glycosyl-phosphatidyl-inositol-anchored (GPI-A), responsible for the binding of many proteins at the cell surface. Among these, we find the CD59 and CD55; complement inhibitory proteins that normally prevent the final assembly of the membrane attack complex.

PNH is characterized clinically by intravascular hemolysis, there is also a bone marrow failure and thromboembolic episodes. Because of his advances, flow cytometry is the reference diagnostic tool furthermore its highlight the lack of GPI molecules related. On the therapeutic level, the classical form of the disease has benefited from the advent of eculizumab antibody against complement C5 fraction. This work will bring up-to-date the latest news concerning the pathophysiology of PNH, his laboratory diagnosis and current treatment.

ملخص

العنوان : مستجدات حول الهيموغلوبينية الانتيابية الليلية.
الكلمات الأساسية: الهيموغلوبينية الانتيابية الليلية- تدفق الخلوي،
اللاتنسجي Cd59. cd55.

الكاتب: إدريس مدهبي.

الهيموغلوبينية الليلية (HPN) أو مرض مارشيافا-ميكيلي هو مرض نادر الحصول للخلايا الجذعية نتيجة لطفرة جسدية مكتسبة للجين PIG-A وهذا مما يؤدي الى عرقلة تركيب الجزيئات المثبتة لجليكو-فسفاتيديلاينوزيتول GPI المسؤولة عن تثبيت العديد من البروتينات ومن بين هؤلاء نجد CD55, CD59 تكلمة البروتينات المثبتة على سطح الخلية، التي تمنع عادة التجميع النهائي للغشاء معقدة الهجوم CAM

ويتجلى HPN على المستوى السريري بانحلال الدم داخل الأوعية ونلاحظ أيضا في هذا المرض في كثير من الأحيان فشل النخاع العظمي وكذلك حلقات الانسداد التجلطي. التقدم في التدفق الخلوي جعل منها أداة تشخيصية مرجعية لتسليط الضوء على عدم وجود جزيئات GPI المرتبطة على المستوى العلاجي استفاد الشكل الكلاسيكي للمرض من ظهور مضادات الأجسام ضد جزء C5 التكملة. ويضم هذا العمل اخر المستجدات حول الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص المختبري والعلاجات الحالية ل HPN.

Références

- [1]-**R. Peffault de Latour, J.-Y. Mary, C. Salanoubat, L. Terriou, G. Etienne, M. Mothy et al.** (2008). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : natural history of disease subcategories. *Blood*. 112:3099-106.
- [2]-**Enneking J.** (1928). Eineneue Form intermittieren der Hämoglobinurie (Haemoglobinuria paroxysmalis nocturna) *KlinWochenschr*7: 2045.
- [3]-**Terra, R.**(2011). La cytométrie en flux et le dépistage de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN):quoi de neuf ?.
- [4]-**Hill A, Platts PJ, Smith A et al.** (2007). The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Haematologica*; 92[suppl.2]:25.
- [5]-**Wendell F. Rosse.** (2004) Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Orphanet Encyclopedia*
- [6]-**R. Peffault de Latour, Z. Amoura, G. Socié.** (2010). Mise au point : L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Issue 3, Pages 200-207.
- [7]-**Rosse WF, Ware RE.** (1995). The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*.86:3277-86.
- [8]-**G. Socié, R. Peffault de Latour, J.-Y. Mary.**(2010). Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Elsevier Masson SAS [13-006-D-25].
- [9]-**Udenfriend S, Kodukula K.** (1995). How glycosyl-phosphatidyl-inositol anchored membrane proteins are made. *Annu Rev Biochem*.64: 563-91.
- [10]-**Kinoshita, T., Fujita, M., and Maeda, Y.** (2008). Biosynthesis, remodeling and functions of mammalian GPI-anchored proteins: recent progress. *J Biochem*. 144:287-294.

[11]-**Orleans, P., Menon, A.K.** (2007). Thematic review series: lipid post-translational modifications. GPI anchoring of protein in yeast and mammalian cells, or: how we learned stop worrying and love glycosphospholipids. *J lipid Res* 48:993-1011.

[12]-**Watanabe, R., Murakami, Y., Marmor, M.D., Inoue, N., Maeda, Y., Hino, J., Kangawa, K., Julius, M., and Kinoshita, T.** (2000). Initial enzyme for glycosyl phosphatidyl inositol biosynthesis requires PIG-P and is regulated by DPM2. *EMBO J* 19:4402-4411.

[13]-**Kostova, Z., Rancour, D. M., Menon, A. K., Orleans, P.** (2000). "Photoaffinity labelling with P3-(4-azidoanilido) uridine 5'-triphosphate identifies *gpi3p* as the UDP-GlcNAc-binding subunit of the enzyme that catalyses formation of GlcNAc-phosphatidyl inositol, the first glycolipid intermediate in glycosyl phosphatidyl inositol synthesis." *Biochem J* 350 Pt 3:815-822.

[14]-**F.Bulkam.**(2010).Hémoglobinurieparoxystique nocturne.

[15]-

Kajiwara,K.,Watanabe,R., Pichler,H.,Ihara,K.,Murakami,S., Riezman,H andFunato,K.(2008).Yeast ARV1 Is Required for Efficient Delivery of an Early GPI Intermediate to the First Mannosyltransferase during GPI Assembly and Controls Lipid Flow from the Endoplasmic Reticulum. *molbiol* 19:2069-2082 .

[16]-**Vishwakarma, R.A and Menon, A.K.** (2005).flip-flop of glycosyl phosphatidyl inositols (GPI's) across ER. *chemcommun (camb)* 453-455.

[17]-**Kang JY, Hong Y, Ashida H, Shishioh N, Murakami Y, Morita YS, Maeda Y, Kinoshita T.** (2005). PIG-V involved in transferring the second mannose in glycosyl phosphatidyl inositol. *J Biol Chem.* 280(10):9489-97.

[18]-**Coutinho PM, Deleury E, Davies GJ, Henrissat B.** (2003).An evolving hierarchical family classification for glycosyltransferases. *J MolBiol* 328:307-317.

[19]-**Y Maeda, R Watanabe, C.L Harris, Y Hong, K Ohishi, K Kinoshita and Taroh Kinoshita.**(2001). PIG-M transfers the first mannose to glycosyl-phosphatidyl-inositol on the luminal side of the ER. The EMBO J 20: 250–261.

[20]-**Ashida H, Hong Y, Murakami Y, Shishioh N, Sugimoto N, Kim YU, Maeda Y, Kinoshita T.** (2005). Mammalian PIG-X and yeast Pbn1p are the essential components of glycosyl-phosphatidyl-inositol-mannosyltransferase I. MolBiol Cell. 16(3):1439-48.

[21]-**Hong, Y., Maeda, Y., Watanabe, R., Ohishi, K., Mishkind, M., Riezman, H., and Kinoshita, T.** (1999). Pig-n, a Mammalian Homologue of Yeast Mcd4p, Is Involved in Transferring Phosphoethanolamine to the First Mannose of the Glycosylphosphatidylinositol. J Biol Chem. 274:35099-35106.

[22]-**Takahashi, M., Inoue, N., Ohishi, K., Maeda, Y., Nakamura, N., Endo., Y., Fujita., T., Takaeda., J and Kinoshita, T.** (1996). PIG-B, a membrane protein of the endoplasmic reticulum with a large luminal domain, is involved in transferring the third mannose of the GPI anchor. EMBO J. 15:4254-4261.

[23]-**Hong, Y., Maeda, Y., Watanabe, R., Inoue, N., Ohishi, K., and Kinoshita, T.** (2000). Requirement of PIG-F and PIG-O for transferring phosphoethanolamine to the third mannose in glycosylphosphatidylinositol. J BiolChem 275:20911-20919.

[24]-**Shishioh N, Hong Y, Ohishi K, Ashida H, Maeda Y, Kinoshita T.** (2005). GPI7 is the second partner of PIG-F and involved in modification of glycosyl phosphatidyl inositol. J Biol Chem. 280(10):9728-34.

[25]-**Taron, B.W., Colussi, P.A., Wiedman, J.M., Orlean, P. and Taron, C.H.** (2004). Human Smp3p adds a fourth mannose to yeast and human glycosylphosphatidylinositol precursors in vivo. *J. Biol. Chem.* 279: 36083-36092.

[26]-**Peffault de Latour R, et al.** L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Rev Med Interne* (2009).doi: 1016/j.revmed. 12.0200.

[27]-**C. J. PARKER.** (2007). The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Experimental hematology*. Vol 35, Iss 4,35:523-533.

[28]-**Nafa K, Mason PJ, Hillmen P, Luzzatto L, Bessler M.** (1995). Mutations in the PIG-A gene causing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are mainly of the frameshift type. *Blood*.86:4650-5.

[29]-**Luzzatto L, Bessler M.** (1996). The dual pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol*.3:101-10.

[30]-**Ohashi H, Hotta T, Ichikawa A, Kinoshita T, Taguchi R, Kiguchi T, et al.** (1994). Peripheral blood cells are predominantly chimeric of affected and normal cells in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: simultaneous investigation on clonality and expression of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. *Blood*. 83:853-9.

[31]-**Prince GM, Nguyen M, Lazarus HM, Brodsky RA, Terstappen LW, Medof ME.** (1995). Peripheral blood harvest of unaffected CD34⁺ CD38⁻ hematopoietic precursors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*.86:3381-6.

[32]-**Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L.** (1999). Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*.96:5209-14.

[33]-**Kawagoe K, Kitamura D, Okabe M, Taniuchi I, Ikawa M, Watanabe T, et al.** (1996). Glycosylphosphatidylinositol-anchor-deficient mice: implications

for clonal dominance of mutant cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*.87:3600-6.

[34]-**Rosti V, Tremml G, Soares V, Pandolfi PP, Luzzatto L, Bessler M.** (1997). Murine embryonic stem cells without pig-a gene activity are competent for hematopoiesis with the PNH phenotype but not for clonal expansion. *J Clin Invest*. 100:1028-36.

[35]-**Chen G, Zeng W, Maciejewski JP, Kcyvanfar K, Billings EM, Young NS.** (2005). Differential gene expression in hematopoietic progenitors from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients reveals an apoptosis/immune response in normal phenotype cells. *Leukemia*.19:862-8.

[36]-**Rother R et al.**(2007). Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnol*; 25 : 1256-1263.

[37]-**C.A., Rodrigues, N., Blin, R.P., de Latour, G.,Socié.** (2007). Hémoglobinurie paroxystique nocturne et thrombose. Mini-revue. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 19, n° 8 : 425-9

[38]-**Parker C, Omine M, Richards S, et al.**(2005). Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 106:3699-3709.

[39]-**G. Socié, G. Bagou.** (2008). Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne. *ORPHA447*.

[40]-**Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al.** (2004). Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine(Baltimore)*.83 : 193-207.

[41]-**Araten DJ, Thaler HT, Luzzatto L.** (2005). High incidence of thrombosis in African-American and Latin-American patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *ThrombHaemost*.93 : 88-91.

[42]-**Hall C, Richards S, Hillmen P.** (2003). Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*.102 : 3587-91.

[43]-**Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA.**(2004). Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol.*126:133-8.

[44]-**Wagener FA, Eggert A, Boerman OC, Oyen WJ, Verhofstad A, Abraham NG, et al.**(2001). Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by hemoxygenase. *Blood.*98:1802-11.

[45]-**Studt JD, Hovinga JA, Antoine G, Hermann M, Rieger M, Scheiflinger F, et al.**(2005). Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood.*105:542-4.

[46]-**Olsen SB, Tang DB, Jackson MR, Gomez ER, Ayala B, Alving BM.** (1996). Enhancement of platelet deposition by cross-linked hemoglobin in a rat carotid endarterectomy model. *Circulation.*93:327-32.

[47]-**Carmichael FJ, Ali AC, Campbell JA, Langlois SF, Biro GP, Willan AR, et al.**(2000). A phase I study of oxidized raffinose cross-linked human hemoglobin. *Crit Care Med.*28:2283-92.

[48]-**Schnog JJ, Jager EH, van der Dijs FP, Duits AJ, Moshage H, Muskiet FD, et al.**(2004). Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease. *Ann Hematol.*83:371-5.

[49]-**Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT.** (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA.*293:1653-62.

[50]-**Hugel B, Socie G, Vu T, et al.**(1999). Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. *Blood.*93: 3451-6.

[51]-**Ninomiya H, Hasegawa Y, Nagasawa T, Abe T.** (1997). Excess soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the plasma of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria inhibits cell-associated fibrinolytic activity. *Int J Hematol.* 65 : 285-91.

[52]-**Stam J.** (2005).Thrombosis if the Cerebral Veins and Sinuses N Engl J Med.;352:1791-8

[53]-**Djiane, P., Vahanian,A.** (2001). Thromboses veineuses profondes.

[54]-**Alice Marot. Le Pr Valla, le Dr Condatet le Dr Plessier.** (2008) La thrombose portale.

[55]-**Valla, VC,.** (2000). Syndrome de Budd-Chiari.

[56]-**Berthou,C.** (2006).Conduite à tenir devant Une bi ou pancytopénie.

[57]-**Nakao S, Sugimori C, Yamazaki H.** (2006). Clinical significance of a small population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in the management of bone marrow failure.International J. of Hematology. Vol. 84, Iss. 2, pp 118-122.

[58]-**Hill A, Richards, SJ Hillmen P.** (2007). Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 137:181-92.

[59]-**Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S.** (2002). Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. Blood 100:3897-3902.

[60]-**J.S., Krauss.**(2003).Laboratory Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Rev:vol. 33, no. 4.

[61]-**Janssens, G.** (2009).Répertoire d'analyse de biologie clinique.P. 14,15.

[62]-**E.C.Besa,K. Krishnan, and al.** (2011).Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Workup.

[63]-**P. Gane.** (2002). La cytométrie en flux en immunohématologie. Transfusion clinique et biologique 9 271–279.

[64]-**Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P.** (2000). The application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry (Communications in clinical cytometry)*. 42:223-33.

[65]-**Wang H, Chuhjo T, Nakao S.** (2003). Clinical of increased PNH type cells in the peripheral blood of patients with aplastic anemia and refractory anemia. In: Omine M, Kinoshita T, eds. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders: molecular aspects of pathogenesis*. P. 129-138.

[66]-**Parker CJ.** (2002). Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: defining the disease. *Br J Haematol*.117:3-22.

[67]-**S.J. Richards, P. Hillmen.**(2001). Advances in the laboratory diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical and applied immunology reviews. 1: 315-330.

[68]-**Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobhaci ML, et al.**(1995). Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood*.85:1354-1363.

[69]-**Harada H, Mori H, Niikura H, Omine M.** (2003). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in association with chronic myelofibrosis. In: Omine M, Kinoshita T, ed. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders: Molecular Aspects of Pathogenesis*.251-254.

[70]-**Meletis J, Terpos E, Samarkos M, et al.**(2002). Red cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-phenotype in patients with acute leukemia. *Hematology*.7:69-74.

[71]-**Mortazavi Y, Merk B, Mcintosh J, JC, Schrezenmeier H, Rutherford TR.** (2003). The spectrum of PIG-A gene mutations in aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (AA/PNH): a high incidence of multiple mutations and evidence of a mutational hot spot. *Blood*.101:2833-2841.

[72]-**Richards SJ, Cullen MJ, Dickinson AJ, Hall C, Hill A, Hillmen P.**(2004). Evolution of GPI-deficient clones predicts clinical course in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*.104:53a.

[73]-**Nishimura Ji J, Hirota T, Kanakura Y, et al.** (2002). Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.*Blood*. 99:2748-2751.

[74]-**Holguin MH, Wilcox LA, Bernshaw NJ, Rosse WF, Parker CJ.** (1989). Relationship between the membrane inhibitor of reactive lysis and the erythrocyte phenotypes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.*J Clin Invest*.84:1387-1394.

[75]-**Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al.**(2007). Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.*Blood*.110:4123-8.

[76]-**Robert A. Brodsky.** (2008). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Physiology of Complement-Related Hemolytic Anemia Narrative Review.*148(8):587-595.*

[77]-**Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al.**(2004). Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*.350:552-9.

[78]-**Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al.**(2005). Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*;106:2559-65.

[79]-**HillmenP,Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al.**(2006). The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 355:1233-43.

[80]-**Brodsky RA,Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al.**(2008). Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.*Blood*.111:1840-7.

[81]-**Tichelli A, Socie G, Marsh J, et al.**(2002). Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med.*137: 164-172.

[82]-**Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA.** (2000). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and non pregnant patient. *Haemostasis.*30:103-117.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
مدرسة الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأخبر بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أيجل أساتفتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بلجميل وأبقى دوما وفيا لتعليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها ويجب السلوك والشفرة وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفضي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتراماتي.

بجهد " والله على ما أقول

مستجدات حول الهيموغلوبينية

الإنتيابية الليلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : إدريس مدهبي

المزداد في 16 أكتوبر 1988 بسيدي قاسم

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الهيموغلوبينية الإنتيابية الليلية - التدفق الخلوي ، الاتناسجي ، CD55 - CD59

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد : محمد العدناوي

أستاذ في الطب الداخلي

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة : زهرة أوزيف

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد : سعد مراني

أستاذ في الأبحاث الفيروسية

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد : محمد شاكور

أستاذ مبرز في علم الدم