



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 127

HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE : ETUDE DE 11 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR

Monsieur Hassan BERDAI

Né le 01 Janvier 1992 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hémoglobinurie paroxystique nocturne; GPI;
Cytométrie en flux ; Eculizumab

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Hicham HARMOUCHE

Professeur de Médecine Interne

Madame Wafa AMMOURI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Madame Zoubida TAZI MEZALEK

Professeur de Médecine Interne

Madame Mouna MAAMAR

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Co-Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

صدق الله العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie –Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aicha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. ŞENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie



Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp.Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation



Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAQURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*

Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie

Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir

Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie ***(mise en disponibilité)***
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Mé**
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *

Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique

Directeur ERSSM

Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Cardiologie

* Enseignants Militaires

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie



Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed
 Pr. BOUCHIKH Mohammed

Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique



DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. DOBLALI Taoufik
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAYTI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
 Pr. SOULY Karim
 Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignants Militaires



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURSCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
 Pr. REDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Pharmaceutiques
 Biochimie chimie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR


 Chef de Service des Ressources Humaines
 Khaled KHALED

Remerciements

A notre maître et Président de thèse

MR Mohamed ADNAOUI

Professeur de Médecine interne

*Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance
pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider
ce jury et de juger mon travail.*

*Merci pour tout le temps que vous consacrez au service
des étudiants et le sacrifice que vous faites pour nous
apporter une formation de qualité et transmettre
tout un savoir aux multiples générations qui se sont succédés
et connu les bancs de notre prestigieuse Université de Rabat.*

*Enfin, je vous remercie de nous avoir fait partager votre passion
pour la médecine interne, oh combien noble et envoûtante*

A notre maître et rapporteur de thèse

Mr Hicham HARMOUCHE

Professeur de médecine interne.

*Je vous remercie vivement pour votre gentillesse d'avoir
accepté de diriger cette thèse et pour l'expression de votre entière
disposition pour me soutenir, m'accompagner et m'orienter tout
au long de ce travail dont vous m'avez soigneusement inspiré le sujet.*

*Votre constante disponibilité, votre compréhension et votre
flexibilité ont été pour moi d'un secours inestimable.
Ces remarquables qualités ont été, pour mon cas, un motif
supplémentaire pour être à la hauteur de la confiance
que vous avez placé en moi et réussir à mener
ce travail à son terme.*

A notre maître et CO-rapporteur de thèse

Mm Wafa AMMOURI

Professeur agrégée de médecine interne.

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée
à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement,
Vous êtes une personne de science rigoureuse et pointilleuse
respecté de tous. Je suis très touchée par votre disponibilité
malgré vos multiples responsabilités. Vos enseignements
et conseils m'ont guidé tout au long de ce travail.
Je suis très fier d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir
été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici,
Professeur, l'expression de ma profonde gratitude*

A notre maître et juge de thèse
Mm Zoubida TAZI MEZALEK
Professeur de médecine interne.

*Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience
à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.*

*Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse
considération.*

A notre maître et juge de thèse

MmMouna MAAMAR

Professeur de médecine interne.

Vous nous avez honorés d'accepter avec grande

Sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes

à votre compétence

sont pour nous un exemple à suivre.

Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements

et notre éternelle reconnaissance.

Liste des abréviations

LISTE DES ACRONYMES

Acronyme	Définition
Ac Mo	Anticorps monoclonal
Ac	Anticorps
ADAMTS13	Adisintegrin and metallo protease with thrombospondin type I repeats-13
AG	Antigène
AF	Anémie de Fanconi
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection longue durée
ALG	Antilymphocyte globulin
AM	Aplasie médullaire
APC	Alternative Pathway of Complement
AR	Androgen Receptor
AR	Anémie réfractère
AREB	Anémie réfractaire avec excès de blastes
AREB-T	Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
ARSI	Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATG	Antithymocyte globulin
AVK	Anti vitamine K
BOM	Biopsie ostéomédullaire
BNG	Blue Native Gel
CMV	Cytomégalovirus
CPA	Concontrés de plaquettes d'aphérèse
CRE	Réticulum endoplasmique
CADD	Combined Annotation-Dependent Depletion
CAM	Complexe d'attaque membranaire
CD	Cluster of differentiation
CFU	Colony forming unit
CMF	La cytométrie en flux
CNV	Copy number variation
CSH	Cellule souche hématopoïétique
DAF	Decay Accelerating Factor ou CD 55
Dol-P-Man (DPM)	Dolichol-phosphate-mannose
EBV	Epstein Barr Virus
EP	Embolie pulmonaire
EtNP	Ethanolamine phosphate
FCCS	Ferro-Cerebro-Cutaneous syndrome
FLAER	Fluorescently labelled aerolysin

Acronyme	Définition
G-CSF	Facteurs de croissance de la granulopoïèse
GlcN	Glucosamine
GlcNAc	Glucosamine N-acétyl
GlcNAc-PI	N-acétyl-glucosaminyl-phosphatidyl-inositol
GMPc	Guanosinemonophosphate cyclique
GPI	Glycosyl-phosphatidyl-inositol
GPI-AP	Protéines GPI ancrées
GPIHBP1	GPI-anchored high-density lipoprotein binding protein 1
GPI-MT I	α 1-4 GPI mannosyltransferase I
GPI-MT II	α 1-6 mannosyl-transferase II
GPI-TA	GPI Transamidase
GR	Globules rouges
GVHD	Graft versus host disease
Hb	Hémoglobine
HBPM	Héparine à bas poids moléculaire
HLA	Human leukocyte antigen
HPMRS	Retardation syndrome
HPN	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
HR	Hazard ratio IC (Intervalle de confiance)
IDD	Intellectual developmental disorder
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LMA	Leucémie myéloïde aigue
MAC	Complexe d'attaque membranaire
Man	Mannose
MCAHS2	Multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 2
MIRL	Membrane inhibitor of reactive lysis
MMF	Mycophénolate Mofetil
MSUD	Maple syrup urine disease
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
NAA	N-Acetylaspartic acid
NK	Cellules natural killer
NO	Oxydenitrique
OFC	Occipital frontal circumference

Acronyme	Définition
Opoïétique CSH	Cellule souche hématopoïétique
PAL	Phosphatase alcaline
PE	Phosphatidyl éthanolamine
PI	Phosphatidyl inositol
PIG A	Glycosyl-phosphatidyl-inositol glycan class A
PIG	Phosphatidylinositol glycan biosynthesis protein
PIPLC	Phosphatidyl inositol phospholipase
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
PTC	Premature termination codon
RE	Réticulum endoplasmique
RBC	Red Blood Cell.
SAL	Sérum antilymphocytaire
SBC	Syndrome de Budd-Chiari
SFH	Société Française d'Hématologie
SIFT	Sorting Intolerant From Tolerant
SMD	Syndrome myélodysplasique
TIDEX	Treatable Intellectual Disability Endeavour eXome sequencing
TORCH	Toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, and HIV
TCA	Temps de céphaline activée
TVC	Thromboses veineuses cérébrales
UDP-GlcNAc	UDP-N-acetyl-glucosamide
U-PA	L'activateur du plasminogène du type urokinase
U-PA urokinase	L'activateur du plasminogène du type urokinase
WES	Whole Exome Sequencing
XCI	X-Chromosome inactivation
XLIDD	X-linked intellectual developmental disability

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif de la présentation clinique des patients	12
Tableau 2 : Principales données biologiques.....	20
Tableau 3 : Différents aspects observés à l'étude de la moelle osseuse.	24
Tableau 4 : Récapitulatif du dossier médical des malades	30
Tableau 5 : Répartition âge-sexe-médiane de survie des patients selon les différentes séries	40
Tableau 6: Principales glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) chez l'homme.....	51
Tableau 7 : Les caractéristiques majeures du syndrome anémique selon les types d'HPN....	57
Tableau 8 : Les symptômes de l'HPN selon les différentes études.	62
Tableau 9 : Principaux tests sanguins nécessaires à l'aide du diagnostic et de la prise en charge de l'HPN.	68
Tableau 10: Valeurs de l'hémogramme selon les différentes études.....	69
Tableau 11 : Troubles de l'hémogramme selon les différentes études	70
Tableau 12 : Anomalies médullaires au moment du diagnostic selon les différentes études..	73
Tableau 13 : Les marqueurs GPI-liés les plus utilisés	84
Tableau 14 : Recommandations pour la cytométrie en flux dans le diagnostic et la gestion de l'HPN	87
Tableau 15 : Indications pour la recherche d'un clone HPN adapté d'après	88
Tableau 16 : Comparaison internationale entre les différentes études concernant la taille du clone.....	92
Tableau 17 : Classification de l'HPN selon l'international PNH Interest Group	97
Tableau 18 : Facteurs pronostics selon certaines études internationales.....	105
Tableau 19 : Anomalies prothrombotiques et syndrome de Budd-Chiari (SBC) primitif....	114
Tableau 20 : Les complications de l'HPN selon les différentes séries.	119
Tableau 21 : Résumé des études concernant l'efficacité et la tolérance de l'éculizumab....	128
Tableau 22 : Thérapies administrées selon les différentes études.....	150

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des malades selon le genre.....	10
Figure 2 : Caractéristiques de l'âge des malades	11
Figure 2 : Répartition de l'âge des malades	11
Figure 3 : (a) Image montrant des lésions nécrotiques au niveau du lobe de l'oreille.....	16
Figure 4 : Types d'anémies observés chez les 11 cas	21
Figure 5 : Cascade d'activation du complément et rôle de CD55 et CD59	50
Figure 6 : Structure du système d'ancrage des protéines glycosyl-phosphatidyl- inositol (GPI)	50
Figure 7: Les différentes colorations des urines d'un malade HPN.....	56
Figure 8: Incidence des symptômes d'HPN présentées lors d'une conférence sur l'HPN au Québec CCH-QC 2016.....	61
Figure 9 : Principe simplifié d'un cytomètre en flux	80
Figure 10: Principe du fonctionnement d'un analyseur trieur dans le cadre de la cytométrie.....	81
Figure 11: Échodoppler et TDM hépatique diagnostics du Syndrome de Budd-Chiari.....	96
Figure 12 : Algorithme consensuelle du dépistage et de diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique nocturne	100
Figure 13 : Physiopathologie des thromboses au cours de l'HPN	111
Figure 14 : Principales hypothèses expliquant la survenue de thromboses au cours de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne	111
Figure 15: Vue d'ensemble de la cascade du complément et de l'action de l'éculizumab.	122

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
Matériels et méthodes	5
Résultats.....	8
Discussion	32
I- L'HPN et son évolution historique.....	34
II- L'épidémiologique	36
III- La physiopathologie	41
IV- Le Diagnostic positif de l'HPN	52
IV-1 La symptomatologie : L'HPN le grand imitateur	52
IV-2 L'examen clinique	63
IV-3 Les examens paracliniques.....	64
IV-3-1 Les anomalies biologiques	64
IV-3-1-1 Les anomalies biologiques sanguines.....	64
IV-3-1-2 Les anomalies urinaires.....	71
IV-3-1-3 Les anomalies médullaires	71
IV-3-1-4 Les anomalies cytogénétiques.....	74
IV-3-2 Moyens de diagnostic	74
IV-3-2-1 Tests d'hémolyse in vitro	75
IV-3-2-2 La cytométrie en flux.....	77
IV-3-2-3 Imagerie.....	93
IV-4 La classification	94
IV-5 La conduite du diagnostic	98
V- Le diagnostic différentiel.....	101
VI- Le diagnostic évolutif	102
VII- Les complications.....	108

VII-1 Les thromboses	108
VII-2 Les complications infectieuses	117
VII-3 Les Hémorragies	118
VIII- La thérapeutique pratiquée dans le traitement de l'HPN	120
VIII-1 Traitements spécifiques	120
VIII-1-1 Les inhibiteurs du complément	120
VIII-1-1-1 L'éculizumab	120
VIII-1-1-2 Le ravulizumab	129
VIII-1-2 Les immunosuppresseurs	131
VIII-1-3 Les androgènes	134
VIII-1-4 Les traitements combinés	137
VIII-1-5 Les corticostéroïdes	138
VIII-1-6 La Greffe allogénique de CSH	139
VIII-2 Les traitements symptomatiques	141
VIII-2-1 Les Anticoagulants	141
VIII-2 -2 Les transfusions	143
VIII-2-3 Le traitement martial	144
VIII-2-4 L'acide folique	144
VIII-2-5 L'EPO	145
VIII-2-6 Les antalgiques et les antispasmodiques	146
Conclusion	150
Résumés	152
Annexes	156
Bibliographie	209

Introduction

Ce travail porte sur l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli, une pathologie génétique acquise durant la vie et donc non héréditaire [1]. C'est une hémopathie rare, multi systémique, chronique, évolutive, débilitante se présentant fréquemment au début de l'âge adulte et persistant tout au long de la vie du patient [2].

La maladie se développe à la suite d'une mutation somatique clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques affectant l'ensemble des lignées sanguines. Plus précisément, l'HPN est la conséquence de l'expansion clonale d'une ou de plusieurs cellules souches hématopoïétiques portant une mutation somatique, spontanée, du gène PIGA (Phosphatidyl-Inositol-Glycan complémentation class A) [2]. Cette pathologie n'est pas une maladie contagieuse et il existe, apparemment, peu de facteurs favorisant son apparition.

L'HPN se caractérise par la triade clinique classique qui associe une hémolyse intravasculaire, une hypoplasie médullaire de degré variable et des thromboses [3].

C'est une pathologie peu connue par les cliniciens, sous diagnostiquée probablement en raison des modes de présentation atypiques et trompeurs. Elle représente un challenge diagnostique pour l'interniste.

Jusqu'à récemment, l'HPN n'avait aucun traitement spécifique et était associée à une mortalité élevée chez des patients touchés par des complications thrombotiques, aplasiques et transformation en leucémie aiguë [4]. Cependant, les efforts de recherche déployés au cours de ces dernières décennies ont abouti à une meilleure connaissance de mécanismes physiopathologiques précis, et permis, par conséquent, de révolutionner la prise en charge de cette maladie autrefois incurable. Aujourd'hui, la thérapie ciblée principalement l'Eculizumab permet de mettre les patients en rémission et d'éviter le recours à l'allogreffe de la moelle [2].

Les objectifs de ce travail étaient d'étudier :

- La prévalence de l'HPN à travers l'expérience du service de Médecine Interne du CHU Ibn Sina de Rabat.
- Les modes de présentation cliniques, épidémiologiques et évolutifs.
- Les particularités thérapeutiques.
- Les données de la littérature sur les actualités et la prise en charge de cette maladie.

Matériels et méthodes

- **Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive s'étalant sur une période de 10 ans entre janvier 2010 et janvier 2017. Elle est colligée au sein du service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat et porte sur 11 patients ayant présentés différentes formes d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

- **Critères d'inclusion :**

Le critère de sélection retenu pour ce travail était la présence d'un **clone HPN** d'une taille significative correspondant à un **seuil supérieur à 5%** mesuré par **cytométrie en flux**, quelle que soit le type de la cellule sanguine étudiée (globule rouges, neutrophiles ou monocytes) et quelle que soit les molécules GPI- ancrées utilisées.

La détermination des sous catégories de patients HPN au moment du diagnostic a été faite sur la base de la classification de **l'international PNH Interest group** [4]. Celle-ci distingue les trois groupes suivants :

- **L'HPN classique** : définie par la présence de signes d'hémolyse intravasculaire ou de thrombose avec présence de clone HPN mais sans anomalie médullaire sous-jacente.
- **L'HPN avec anomalie de la moelle osseuse** : définie par la présence de signes d'hémolyse intravasculaire ou de thrombose avec présence de clone HPN avec anomalie médullaire sous-jacente type aplasie médullaire ou myélodysplasie.
- **L'HPN infra-clinique** : définie par l'absence de symptômes cliniques ou biologiques d'hémolyse avec présence d'un clone HPN et d'anomalie médullaire.
-

Les définitions suivantes ont été adoptées :

- Une anémie quand la concentration en hémoglobine (Hb) est inférieure à 13 g/dl chez les hommes ou à 12 g/dl chez les femmes ;
- Une leucopénie quand le nombre de globules blancs est inférieur à 4000 / mm³ ;
- Une neutropénie quand le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 2000 / mm³ ;
- Une thrombopénie quand le nombre de plaquettes est inférieur à 150 000 / mm³.

- **Recueil des données :**

Le support de toutes les informations ayant servi de base à l'étude des cas portant sur cette pathologie était le dossier médical du malade.

Le recueil des données a été effectué à partir d'une fiche d'exploitation

Cette source a permis de puiser des données portant sur :

- L'identité du malade ;
- Les motifs d'hospitalisation ;
- Les antécédents ;
- L'histoire de la maladie ;
- L'examen clinique ;
- Les anomalies biologiques recueillies à l'admission : NFS, TP, TCA Ionogramme, ASAT, ALAT, urée, créatinine, haptoglobine, LDH, test de coombs direct, cytométrie en flux ;

- L'étude cyto-histologique ;
- Les examens radiologiques ;
- Le diagnostic retenu ;
- Les traitements administrés ou envisagés pour chaque patient ;
- L'évolution de la maladie et les complications pour chaque patient ;

- **Analyse statistique**

La base de données récoltée des dossiers des malades à compris principalement des informations qualitatives. Les rares renseignements d'ordre quantitatif qui se prêtent à une analyse statistique ont concernés l'âge et la durée de certains délais.

Les variables quantitatives sont exprimées à l'aide de la médiane et l'intervalle interquartile. Les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et pourcentages.

Résultats

I-EPIDEMIOLOGIE

A) Répartition selon le genre

Notre population était composée de 11 cas dont 7(64%) femmes et 4(36%) hommes.

Sur une période de 8 ans entre 2010 et 2017 cela équivalait à 1,375 cas /an.

Le Sexe ratio (H/F) était de : 0,57.

B) Répartition selon l'âge

L'Age médian de nos malades était 37 ans [18-60], et l'écart interquartile de 29 ans.

L'Age médian des femmes était 27 ans [18-40], et l'écart interquartile de 22 ans.

L'Age médian des Hommes était 43 ans [30- 60], et l'écart interquartile de 21 ans.

C) Répartition selon le lieu de provenance

Les malades étaient originaires de villes se situant sur les axes de Rabat-Tanger - Khémisset.

Ensi, 20% des malades provenaient, à part égale, de Rabat et de Tiflet, les autres étaient originaires des provinces de Larache, Tanger, Sidi Kacem, Kénitra et Khémisset, et ce, dans une même proportion qui avoisinait les 10%.

D) L'épidémiologie selon la profession

Plus de la moitié des malades étaient des femmes au foyer, une patiente était étudiante, une autre était sans profession et le reste occupait une profession libérale.

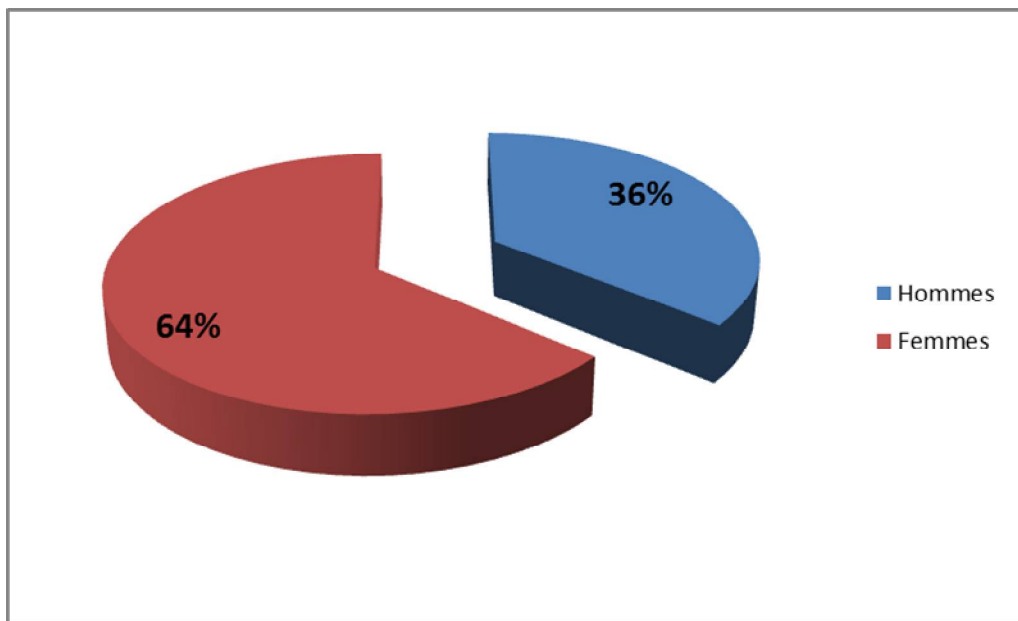


Figure 1: Répartition des malades selon le genre

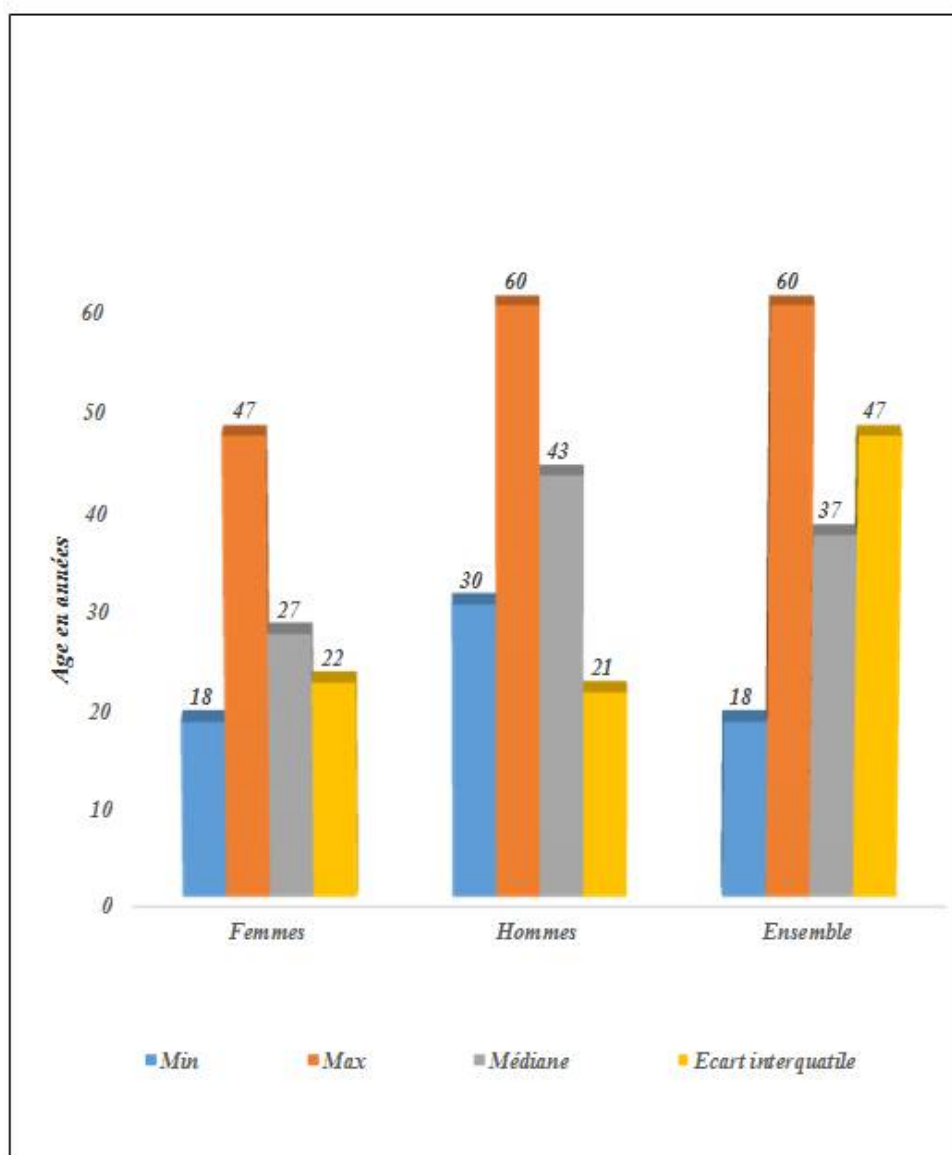


Figure 3 : Répartition de l'âge des malades

Rubriques	Genre **	Lieu de provenance	Profession	Date d'ouverture du dossier	Age au moment du diagnostic	Délai du diagnostic en mois	Age en février 2019	Motifs d'hospitalisation
Patient 1	F	Tifelt	Sans	14 /11/2015	18	12	22	Asthénie et urines foncées
Patient 2	F	Larache	Sans	26/02/2015	37	18	39	Arthralgie, asthénie et urines foncées
Patient 3	F	Tanger	Sans	16/07/2015	40	8	43	Asthénie et urines foncées
Patient 4	F	Tifelt	Sans	2010	47	2	48	Syndrome anémique+ syndrome infectieux (fièvre)
Patient 6	F	Kénitra	Sans	17 /10/2017	18	11	21	Arthralgie, épistaxis, gingivorragie, asthénie et urines foncées
Patient 8	F	NR	Etudiante	20 /11/2015	18	3	21	Asthénie et hémoptysie
Patient 9	F	Témara	Sans	17 /10/2017	27	NR*	31	Asthénie, syndrome anémique et syndrome hémorragique avec épistaxis, gingivorragie et métorrhagie.
Patient 5	M	Sidi-Kacem	Agriculteur	≠	60	48	66	Asthénie physique et urines foncées
Patient 7	M	Rabat	Moniteur de sport	≠	49	24	59	Syndrome infectieux (Fièvre), ictère et urines foncées
Patient 10	M	Khémisset	Mécanicien	02/05/2015	30	NR	34	Syndrome anémique
Patient 11	M	NR	Sans	2014	37	2	NR	NR
Médiane globale	≠	≠	≠	≠	37	≠	36,5	≠

* NR : Non renseigné ≠ La case n'a pas à être remplie ** F=féminin ; M=masculin

Tableau 1: Récapitulatif de la présentation clinique des patients

E) Le délai d'accès au diagnostic des malades

Le délai médian d'accès au diagnostic qui correspond à la période s'écoulant entre le début de la symptomatologie clinique et l'hospitalisation était de : 11 mois [2 - 48].

Pour les femmes ce délai était 9,5 mois [2 -18], pour les hommes il était de 24 mois [2 - 48].

II- DONNEES CLINIQUES

A- Antécédents

- Les principaux antécédents médicaux objectivé étaient :
 - Une aplasie médullaire chez 2 (18%) cas.
 - Une anémie hémolytique auto-immune chez 1 (9%) cas.
 - Une maladie de Biermer chez 1 (9%) cas.
 - Un purpura thrombopénique idiopathique chez 1 (9%) cas.
 - Une thalassémie mineure chez 1 (9%) cas.
 - Un asthme chez 1 (9%) cas.
 - Un diabète cortico-induit chez 1 (9%) cas.
- Le principal antécédent relatif à une exposition à des toxiques était le tabagisme chez 2 (18%) cas.

- Les principaux antécédents chirurgicaux étaient :
 - Une splénectomie chez 1 (9%) cas.
 - Une péritonite par perforation d'ulcère gastrique chez 1 (9%) cas.
 - Une chirurgie du ménisque chez 1 (9%) cas.
- Les antécédents gynécos-obstétricaux étaient :
 - Des menstruations irrégulières chez 1 (9%) cas.
 - Une ménorragie chez 1 (9%) cas.
 - Une fausse couche chez 1 (9%) cas.
 - Une mort fœtale in utéro chez 1 (9%) cas.

B- Manifestations cliniques relatives à la maladie :

- **Une asthénie** était présente chez 9 (82%) malades, Elle a concerné 2 (50 %) hommes et toutes les femmes.
- Une **hémoglobinurie** était rapportée chez 64% de la population soit 4 femmes et 3 hommes.
- **Un syndrome hémorragique** était présent chez 5 (45%) malades. Il s'agissait de 2 cas d'épistaxis, 2 cas de gingivorragie, 1 cas d'hématurie, 1 cas d'hématémèse, 1 cas de ménorragie, 1 cas de métrorragie et d'un cas de purpura ecchymotique.
- **Un syndrome anémique** était rapporté cher 27% des cas.

- **Des arthralgies** étaient notées chez 2 (28%) femmes.
- **La fièvre** était objectivée chez 2 (18%) patients.
- Trois autres symptômes avaient été relevés chez un patient. Il s'agissait d'une **dyspnée**, d'un **ictère** et d'une **thrombose cutanée** qui s'est manifestée par un purpura nécrotique au niveau des membres inférieurs et des lésions nécrotiques au niveau du lobe de l'oreille droite avec une extension vers la nuque.

C-Examens cliniques

L'examen clinique avait objectivé :

- Une **tachycardie sinusale** chez 5 (45%) malades dont 4 femmes et 1 homme.
- Une **fièvre** chez 2 (18%) patients.
- Une **paleur cutanéomuqueuse** notée chez 2 (18 %) patients.
- Un **sub-ictère** chez un patient.
- Une **polypnée** chez 2 (18%) patients.
- Des **râles ronflants** à l'auscultation chez une patiente.
- Une **splénomégalie** chez une patiente.
- Des **tâches purpuriques** chez 2 (18%) patients.
- Des **lésions nécrotiques au niveau des membres inférieurs et du lobe de l'oreille** chez un patient.



Figure 4 : (a) Image montrant des lésions nécrotiques au niveau du lobe de l'oreille
(b) Image montrant le lobe de l'oreille après cicatrisation des lésions

III-DONNEES PARACLINIQUES

A- Examens biologiques

a) Hémoglobine

- Tous nos malades étaient anémiques. Cette anémie était mal tolérée chez 5 (45%) malades.
- **La valeur médiane** de l'hémoglobine était 6,3 (g/dl) [3,2 - 9].
- **La valeur médiane** était 7 g/dl dans la forme HPN classique et 4,65 g/dl dans la forme HPN- aplasie.

b) VGM

L'étude du volume globulaire moyen (VGM) a permis de décliner cette anémie en trois catégories :

- Une anémie macrocytaire ($VGM \geq 90 \mu m^3$) touchant 8 (73%) patients dont 6 diagnostiqués HPN et 2 HPN-aplasie ;
- Une anémie microcytaire ($VGM \leq 85 \mu m^3$) touchant 2 (18%) patients diagnostiqués HPN-aplasie ;
- Une anémie normocytaire ($VGM 85 \mu m^3 - 90 \mu m^3$) touchant 1 (9%) malade diagnostiqué HPN ;
- La valeur médiane du VGM était : 103 (μm^3) [76 – 127].

c) CCMH

- L'étude de la concentration moyenne en hémoglobine a permis de rapporter un cas d'anémie hypochrome chez une femme.
- La Valeur médiane du CCMH était 35 (%) [30 - 50,1].

d) Taux des réticulocytes

- L'étude du taux de réticulocytes a permis de décrire le caractère de l'anémie en :
 - o Anémie arégénérative chez 9 (82%) malades dont six femmes et trois hommes. Les deux tiers (2/3) de ces patients étaient diagnostiqués HPN.
 - o Anémie régénérative chez 2 (18 %) patients. Il s'agissait de la malade n° 4 diagnostiquée HPN et du malade n° 7 diagnostiqué HPN-Aplasie.
- La valeur médiane des réticulocytes était 76700 g/L [8200-247000].

e) Haptoglobine et LDH :

- L'étude du taux d'haptoglobine et du LDH a permis d'objectiver une hémolyse intravasculaire élevée chez 9 (83%) cas dont cinq femmes et quatre hommes.
- La valeur médiane de l'haptoglobine en (g/l) était de 0,08 [$< 0.08 - 0,43$].
- Le taux médian du LDH en (UI/l) était de 843 [304-1206].

f) Plaquettes

L'étude du taux de plaquettes avait permis de découvrir une thrombopénie chez 8 (73%) malades.

- Cinq de ces patients atteints de thrombopénie étaient de sexe féminin.
- Sur ces huit patients cinq étaient diagnostiqués HPN et trois HPN-Aplasie.
- La valeur médiane des plaquettes était de 47000 / mm³ [6000-290000].

g) Leucocytes

Une **leucopénie** était notée chez 7 (64%) patients. Il s'agissait de cinq femmes et de deux hommes. Parmi ces patients 4 (58%) étaient diagnostiqués HPN.

Une **Hyperleucocytose** était notée chez 2 (18%) patients. Il s'agissait d'un homme et d'une femme diagnostiqués tous les deux HPN.

La valeur médiane des leucocytes était de 3760 / mm³ [1910-132000].

h) Polynucléaires neutrophiles (PNN)

- Une **neutropénie** était rapportée chez 8 (73%) cas dont 5 (71%) femmes, 3 (75%) hommes.
- Une neutropénie à PNN ≤ 1000 /mm³ avec risque infectieux élevé était notée chez 6 (55%) cas. Cela représentait 5 (71%) cas d'HPN et 1 (25%) cas d'HPN-Aplasie.
- Une neutropénie de type agranulocytose était présente chez un homme avec une HPN de forme aplasique.
- Une hyperleucocytose à PNN était notée chez 2 (18%) malades, dans une forme HPN classique et HPN-Aplasie respectivement.

Hémogramme	Valeur médiane
Hb (g/dl)	6,3 [3,2-9]
VGM (µm ³)	103 [76-127]
CCMH (%)	35 [30-50,1]
Plaquettes (/ mm ³)	47000 [6000-290000]
Leucocytes (/ mm ³)	3760 [1910-132000]
PNN (/ mm ³)	860 [470-8650]
Réticulocytes (g/L)	76700 [8200-247000]
Haptoglobine (g/L)	0,08 [< 0.08-043]
LDH (UI/L)	843 [304-1206]

Tableau 2 : Principales données biologiques

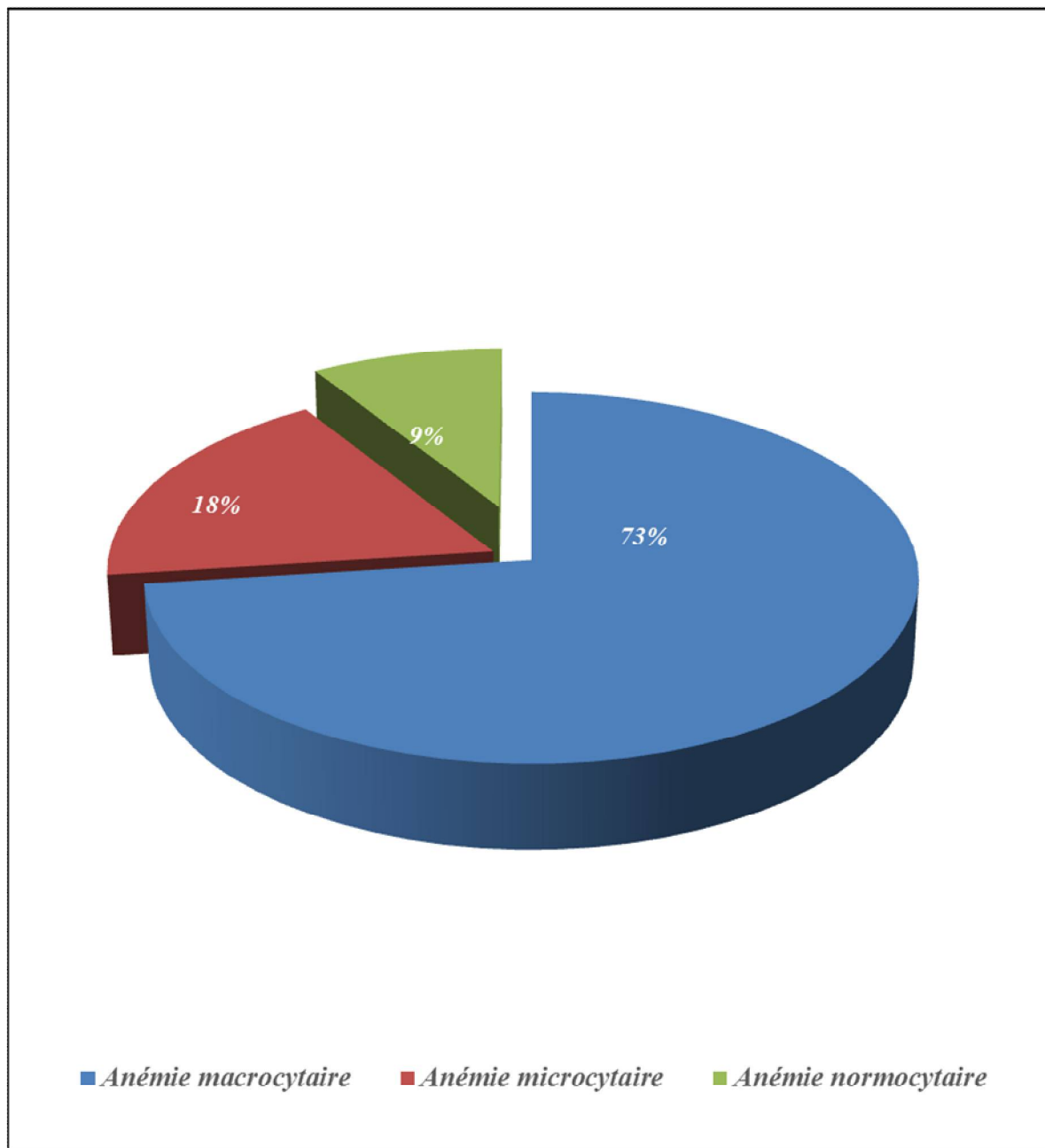


Figure 5 : Types d'anémies observés chez les 11 cas

i) Pancytopénie (Tableau n° 2)

- Une pancytopénie avait été détectée chez sept 7 (64%) patients dont 5 femmes. Parmi ces patients cinq étaient diagnostiqués HPN, les deux autres étaient diagnostiqués HPN-Aplasie.

j) Test de Coombs indirect

- Était négatif chez tous les patients.

B-Etude de la moelle osseuse (Tableau n° 3)

- Le profil médullaire de nos malades avait été établi sur la base des données conjointes du **médullogramme** et de la **biopsie ostéo-médullaire**. Il est à rappeler que deux de nos malades avaient déjà été suivis pour aplasie médullaire.
- La **moelle était normale** chez une malade de sexe féminin.
- La **moelle était pathologique** chez 10 (91%) patients dont six femmes et quatre hommes. Il s'agissait des anomalies suivantes :
 - o Une **moelle aplasique** chez 2 (18%) patients, une femme et un homme.
 - o Une **moelle hypoplasique** chez une patiente.
 - o Une **moelle hyperplasique** chez 3 (27%) patients.
 - o Une **moelle hyperplasique érythroblastique** chez 4 (37%) patients.

C-Cytométrie en flux

- Les tests effectués concernant le clone HPN avaient été réalisés au niveau des globules rouges et des globules blancs (les PNN et les monocytes).
- Un deuxième test sur les globules blancs avait été réalisé pour un cas.
- Certains tests n'avaient pas précisé la nature des cellules sanguines ciblées.

Concernant la présence du clone

- Le clone HPN avait été mis en évidence :

Sur les globules blancs

- Dans tous les tests effectués sur les PNN, les monocytes et les cellules dont on n'avait pas spécifié la nature.

Sur les globules rouges

- Dans trois tests effectués sur les quatre.

Sur les globules de natures non spécifiés

- Dans tous tests.

Concernant la taille des clones

- L'information était disponible essentiellement dans les études sur les PNN et les monocytes.

Sur les PNN

- La médiane de la taille du clone était de 88 % [1,1- 95].

Sur les monocytes

- La médiane de la taille du clone était de 85 % [23,7-91].

Patients	Profil médullaire des malades avant le diagnostic de la maladie de l'HPN	Profil médullaire des malades au moment du diagnostic de la maladie de l'HPN.
Patient 1	*	Hyperplasie érythroblastique
Patient 2	*	Hyperplasie érythroblastique
Patient 3	*	Moelle hypoplasique
Patient 4	*	Moelle normale
Patient 5	*	Hyperplasie érythroblastique régénérative
Patient 6	*	<u>Aplasie médullaire</u>
Patient 7	Aplasie médullaire	Hyperplasie érythroblastique
Patient 8	*	Hyperplasie régénérative
Patient 9	*	<u>Aplasie médullaire</u>
Patient 10	Aplasie médullaire	Aplasie médullaire
Patient 11	*	Moelle hyperplasique

(*) = Pas d'antécédent d'aplasie médullaire

Tableau 3 : Différents aspects observés à l'étude de la moelle osseuse.

D -Recherche des anomalies chromosomiques

Un seul malade avait bénéficié de la réalisation d'un caryotype qui était normal.

E) Diagnostic final

- Après toutes les étapes de diagnostic à savoir les examens cliniques, les bilans biologiques, l'étude de la moelle osseuse et la cytométrie en flux, le diagnostic final avait décliné l'existence de deux formes d'HPN, la forme HPN classique et l'HPN –Aplasie.
 - L'HPN classique était la plus dominante et était observée chez 7 (64%) patients.
 - L'HPN-Aplasie avait concerné 4 (36%) patients. Parmi eux deux malades étaient déjà suivis pour aplasie médullaire.

IV-COMPLICATIONS

Complications hématologiques : les principales complications hématologiques observées étaient :

Une anémie sévère : Objectivée chez 6 (55%) malades qui avaient nécessité des transfusions multiples.

Un syndrome hémorragique relevé chez 5 (45%) patients.

Des épisodes thrombotiques : étaient observés chez 3 (27%) malades dont 2 (29%) femmes et 1 (25%) homme. Ces malades avaient tous le diagnostic de la maladie d'HPN classique.

Les épisodes thrombotiques colligés étaient :

- ❖ Une thrombophlébite cérébrale.
- ❖ Une thrombose de la veine porte.
- ❖ Une thrombose de la veine cave inférieure.
- ❖ Une thrombose veineuse profonde du membre inférieur (avec récurrence).
- ❖ Une thrombose cutanée avec nécrose des parties molles notamment des membres inférieurs et du lobe de l'oreille droite.
- ❖ Une embolie pulmonaire.
- ❖ Une récurrence de thromboses multiples.

Une leucémie aigüe : aucun malade n'avait présenté cette complication

Complications non hématologiques

Complications infectieuses :

- **Une pneumopathie** : chez 4 (36%) malades.
- **Un sepsis** : chez un malade.
- **Une candidose buccale** : chez un malade.

Complications métaboliques :

- **Décompensation acido-cétosique** : chez un malade
- **Un décès** était noté chez un patient suite à des **thromboses multiples**

V-TRAITEMENTS

V-1 Le traitement symptomatique

Le recours à un traitement symptomatique était noté chez 88% des patients, Cette médication s'était déclinée comme suit :

- a. **Une corticothérapie** chez 8 (64%) malades.
- b. **Des transfusions sanguines** chez 6 (54%) malades.
- c. **Une antibiothérapie** chez 4 (36 %) malades.
- d. **Une cure d'immunoglobulines polyvalentes** : était administrée au cas n°3 et 4.
- e. **Un traitement anticoagulant** chez les 3 (27%) cas suivants :

La patiente n°4 avait reçu du lovenox (HBPM) à dose curative pour une embolie pulmonaire.

La patiente n°8 avait reçu un traitement anticoagulant au long cours pour thromboses multiples (thrombophlébite cérébrale, thrombose de veine porte et de la veine cave inférieure).

Le patient n°11 avait reçu un traitement anticoagulant au long cours pour thromboses multiples (thrombose veineuse profonde du membre inférieur, nécrose des parties molles et du lobe de l'oreille).

- f. **Un traitement antiépileptique** : (valproate de sodium) était prescrit à une patiente pour des convulsions secondaires à une thrombophlébite cérébrale.
- g. **Un traitement antibacillaire** chez une seule patiente.
- h. **Un traitement antifongique** chez un seul patient.

V-2 Le traitement de fond

❖ L'éculizumab

Était indiqué chez 3(27%) patients.

Aucun d'eux ne pouvait en bénéficier par manque de moyens.

❖ La greffe de moelle osseuse

Cette thérapeutique a été indiquée pour 7 (64%) malades, parmi eux 5 (71%) avaient au moins un membre de la famille compatible à 100%. Les deux autres avaient au moins un membre de la famille avec une compatibilité à 50%.

Jusqu'en février 2019 aucun de nos malades n'avait été greffé.

Malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sexe	F	F	F	F	M	F	M	F	F	M	M
Age en février 2019	22	39	43	48	66	21	59	21	31	34	(NR)
Origine	Tifelt	Larache	Tanger	Tifelt	Sidi-Kacem	Kénitra	Rabat	(NR)	Témara	Khémisset	(NR)
Profession	Sans	Sans	Sans	Sans	Agriculteur	Sans	Moniteur De sport	Etudiante	Sans	Mécanicien	(NR)
Délai moyen de diagnostic (En mois)	12	18	8	2	48	11	24	3	(NR)	(NR)	2
Antécédents	-	FC MFIU	Asthme	-PTI -DCI -SPCT	-M B -TBG - UG	- MI - Mn	- AP - TBG	-	AHAI	AM	TM
Symptômes	Asthénie et urines foncées	Arthralgies, asthénie et urines foncées	Asthénie et urines foncées	Sd Anémique+ syndrome infectieux (fièvre)	Asthénie physique et urines foncées	Arthralgies, épistaxis, gingivorragie, asthénie et urines foncées	Sd Infectieux, ictère et urines foncées	Asthénie et hémoptysie	Asthénie, Sd anémique épistaxis, gingivorragie métrorragie.	Sd Anémique	(NR)
Examen clinique	TC	-	TC S.I	Polypnée	-	Fièvre TC	Fièvre TC	Polypnée SPCT	TC	Pâleur	Pâleur TP
+Anomalies biologiques											
Anémie	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Thrombopénie	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Leucopénie	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Pancytopenie	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)

Tableau 4 : Récapitulatif du dossier médical des malades

Hémolyse biologique LDH)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Anomalie moelle	HE	HE	MH	MN	HE	AM	HE	HE	AM	AM	MHP
Cytométrie en flux (Taille de clone en %)	45% (sur PNN) 70% sur monocytes	(NR)	90% sur PNN	(NR)	86% sur PNN 85% sur Monocytes	1,1% sur PNN 23,7 sur Monocytes	87,03 %	93% sur PNN 91 sur monocytes	(NR)	(NR)	95% sur PNN et 91 sur monocytes
Forme clinique	HPN	HPN	HPN	HPN	HPN	HPN- Aplasie	HPN- Aplasie	HPN	HPN- Aplasie	HPN- Aplasie	HPN
Complications											
Anémie sévère	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
Syndrome hémorragique	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Episodes thrombotiques	(-)	(-)	(-)	EP	(-)	(-)	(-)	TVC THVP TVCI	(-)	(-)	TVP TC
Leucémie aigue	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Complications infectieuses	(-)	(-)	(-)	Pneumo- pathie Sepsis	(-)	(-)	Pneumo- pathie	Pneumo- pathie	Candidose buccale	Pneumo- pathie	(-)
Complications métaboliques	(-)	(-)	(-)	DAC	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tableau 4 : Récapitulatif du dossier médical des malades (suite 1)

Traitement											
Corticothérapie	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Transfusion	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)
Antibiothérapie	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
Anticoagulation	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
Eculizumab	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Grefe de moelle	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Evolution											
Décès	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

AHAI : Anémie hémolytique auto- immune

AM : Aplasie médullaire

DAC : Décompensation
acidocétosique

DCI : Diabète cortico-induit

EP : Embolie pulmonaire

FC : Fausses couches

HE : Hyperplasie érythroblastique

MB : Maladie de Biermer

MFIU : Mort fœtal in utéro

MH : Moelle hypoplasique

MHP : Moelle hyperplasique

MI : Menstruations irrégulières

Mn : Ménorragies

MN : Moelle normale

Mnsq : Opéré pour le ménisque

PTI : Purpura thrombopénique
idiopathique

RR : Râles ronflants

S.I : Sub-ictère

SPCT : Splénectomie

TBG : Tabagisme

Tc : Tachycardie

TC : Thrombose cutanée

THVP : Thrombose veineuse
portale

TM : Thalassémie mineure

Tm : Thromboses multiples

TP : Taches purpuriques

TVC : Thrombose
veineuse cérébrale

TVCI : Thrombose veineuse cave
inférieure

TVP : Thrombose veineuse profonde

UG : Ulcère gastrique (opéré)

Tableau 4 : Récapitulatif du dossier médical des malades (suite 2)

Discussion

I- L'HPN ET SON EVOLUTION HISTORIQUE

Epistémologiquement, l'HPN tient son nom de plusieurs caractéristiques clés de la maladie. En effet :

- **L'hémoglobinurie** se réfère à la présence d'hémoglobine dans les urines. Lorsque les globules rouges sont détruits, l'hémoglobine est libérée dans les urines qui prennent une coloration foncée. Néanmoins, ce symptôme n'est pas présent chez tous les malades.
- **Paroxystique** veut dire survenir par épisodes. Bien que dans l'HPN la destruction des cellules sanguines se produit de manière permanente, il arrive cependant que la vitesse de destruction s'accélère et que les symptômes présentés s'aggravent. Les connaissances actuelles montrent que l'HPN n'était pas réellement paroxystique, mais que la concentration d'urine pendant la nuit produisait un changement de couleur spectaculaire.
- **Nocturne** fait référence à la croyance que l'hémolyse est déclenchée par une acidose pendant le sommeil et active le complément pour l'hémolyse d'une membrane de globule rouge anormale et non protégée. Cette supposition a été réfutée plus tard sachant que l'hémoglobinurie qui peut être présente dans l'HPN tend à l'être plus particulièrement le matin. Les nouvelles connaissances montrent qu'elle se produit même tout au long du jour.

C'est **en 1882** que l'une des premières descriptions de l'HPN a été réalisée par le Dr Paul Strübing, qui avait présenté un homme de 29 ans souffrant de fatigue, de douleurs abdominales et de paroxysmes nocifs de l'hémoglobinurie [5].

Le docteur avait déduit que l'hémolyse se produisait par voie intra vasculaire lorsque le plasma du patient devenait rouge à la suite d'attaques graves d'hémoglobinurie. Des rapports ultérieurs de Marchiafava et de Micheli avaient conduit à l'éponyme, syndrome de Marchiafava-Micheli [6].

Ce n'est **qu'en 1928** qu'Enneking avait introduit, pour la première fois, le terme d'hémoglobinurie paroxystique nocturne [7].

En 1937, Thomas Ham allait déboucher sur une découverte majeure indiquant que les érythrocytes d'HPN étaient hémolysées lors de l'incubation avec du sérum acidifié, ce qui avait abouti au premier test de diagnostic de l'HPN par le sérum acidifié, portant le même nom, celui de HAM [8].

Avec le sérum acidifié le complément semblait être l'auteur de la lyse cellulaire vu que son inactivation par la chaleur annulait la réaction. Son rôle irrévocable dans la provocation de l'hémolyse des globules rouges de l'HPN avait été finalement démontré en 1954 avec la découverte de la voie alternative de son activation.

Dans les années 1980, il a été mis en lumière que les cellules HPN présentaient une déficience globale pour un groupe de protéines fixées à la surface de la cellule par un ancrage glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) [9]. Quelques années plus tard, ce phénomène a été élucidé par la découverte de l'existence d'une mutation génétique (phosphatidyl-inositol glycane de classe A [PIGA]), responsable du déficit en protéine d'ancrage GPI.

II- L'ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE

❖ Incidence et prévalence

Il n'existe pas assez de données sur la prévalence et l'incidence de l'HPN, car il s'agit d'une maladie rare. Pour cette raison et aussi à cause de sa grande hétérogénéité clinique, certains malades asymptomatiques ne sont pas diagnostiqués, ce qui biaise davantage l'évaluation de son importance.

En France, la Société Française d'Hématologie (SFH) a diagnostiqué 465 cas entre 1950 et 2005 ans et a estimé la prévalence à 1/80 000 [1].

Dans l'étude britannique la plus importante dans le yorkshire entre janvier 1991 et juillet 2006, **la prévalence** a été estimée à 15,9 personnes pour un million et son incidence à 1,3 pour un million / an [10].

Selon «Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)» organisme brésilien spécialisé, **l'incidence mondiale** de l'HPN est estimée entre 1 à 5 cas par million d'habitants aux États-Unis, une incidence bien inférieure à celle de l'aplasie de la moelle osseuse, dont la prévalence est 5 à 10 fois supérieure [11].

La même chose se produit dans certains pays asiatiques, tels que la Thaïlande, le Japon et l'Extrême-Orient, où l'incidence de l'HPN est inférieure à celle de l'aplasie de la moelle osseuse [12].

Au Maroc, nous ne disposons pas de registre national permettant une évaluation précise de la prévalence et de l'incidence de l'HPN, Toutefois une estimation est possible. Pour notre étude portant sur la période 2010-2017, les chiffres du recensement de la population de 2014 coïncidant avec le milieu de cette période correspondent parfaitement à ceux d'une année moyenne entre 2010-2017 [19]. La population faisant partie du domaine de couverture de l'étude est celle de la

préfecture de Rabat (577.827) et des provinces de Salé (982.163), Skhirat-Témara (574.543), Khémisset (542.221), Kénitra (1.061.435), Sidi Kacem (522.270), Larache (496.687) et Tanger (1.065.601) soit un total de 5.822.747 habitants.

Le calcul nous donne un taux d'incidence de l'HPN pour notre région de 0,03/100.000/an. On obtient à toutes fins utiles le chiffre de 64 qui donne un ordre de grandeur du nombre de personnes atteintes d'HPN par an au Maroc.

En comparaison avec l'étude britannique qui a porté sur une population régionale atteignant 3 742 835 habitants (d'après le recensement britannique de 2001) [20] et qui a enregistré un chiffre de 76 patients diagnostiqués HPN entre 1991 et 2006 correspondants à un taux d'incidence de 0,14/100 000/an, on constate que le chiffre de l'étude britannique est 4,6 fois plus élevé que le nôtre. Par extrapolation à la population totale [10].

❖ Répartition selon Age et sexe

En ce qui concerne l'âge, la survenue de l'HPN peut se faire à n'importe quelle phase de la vie.

L'âge médian est de 33 ans en France, 42 ans en grande Bretagne et de 30 ans aux États-Unis [1, 10,12].

En Asie l'âge médian est de 45 ans au japon, 32 ans en chine et 37 ans en Corée du sud [12, 13,14].

Le registre international de l'HPN a recensé les données sur 25 pays et a révélé un âge moyen de 42 ans [15].

Chez les enfants et les adolescents, l'HPN n'est observée que dans 10% des cas diagnostiqués [15].

Dans notre étude l'âge médian était de 37 ans.

Ainsi en comparant les différents pays, l'âge médian oscille entre 24,1 ans et 45 ans avec une valeur médiane de 34 ans. L'âge médian de nos patients (37 ans) se situe parfaitement dans la partie centrale de cette distribution. Nos données confirment l'assertion de la société française de l'hématologie qui rapporte dans son étude que l'HPN est une maladie principalement de la troisième décennie [1] puisque 73% de nos patients ont moins de 40 ans et 45% moins de 30 ans. Notre étude cependant ne rapporte pas de cas d'enfants ou d'adolescents. Une autre concordance avec le constat de l'étude française concerne l'âge relativement plus élevé chez les patients HPN (âge médian 37 ans) que chez les patients HPN-Aplasie (âge médian 28,5).

L'écart entre **l'âge minimum et maximum** des patients est bien représenté par les données de l'International PNH Interest group qui regroupe les données mondiales. Il est maximal entre 3 ans et 99 ans, ce qui veut dire à priori que cette pathologie n'exclut personne [15]. Outre ce cas, les écarts les plus élevés sont ceux de l'étude américaine et japonaise.

En ce qui concerne le sexe, en Europe et aux États-Unis, l'HPN est plus répandue chez les femmes, tandis qu'en Asie, elle est plus fréquente chez les hommes [12] comme l'illustre les chiffres relayés sur le **tableau n° 5**.

Dans notre étude les femmes représentaient 64% des malades atteints.

❖ **Survie des malades HPN**

S'agissant de la médiane de survie, beaucoup d'études apportent des réponses en la matière (**Tableau n°5**). Cette valeur de survie oscille globalement pour six études entre 6,25 et 25 ans en passant par un âge médian de 16,4 ans. Celui-ci est de 22 à 25 ans pour l'étude française, américaine et japonaise et de moins de la moitié de ce chiffre pour les autres [1,11].

Rubriques	Date de référence	Nombre de patients	Incidence /100.000/an	Age médian en années	Valeurs extrêmes	% de femme	Médiane de survie
Etude française (SFH) [Latour] and al [1]	1950-2005	465	ND	33	ND	54,3	22,0
Etude américaine (Université de Duke) [12]	1966-2004	176	ND	30	4-80	56,3	23,3
Etude japonaise [12]	1976-2004	209	ND	45	10-86	43,5	25
Etude britannique [10]	1991-2006	76	0,13	42	ND	ND	6,25
Etude de la Corée du Sud (Korean Society of Hematology) [Lee] and al [14]	2001-2010	282	ND	37	ND	49,8	6,6
Etude Chinoise [Ge] and al [13]	1990-2010	280	ND	32	ND	42,5	ND
International PNH Interest group [Schrezenmeier] and al [15]	2012	1610	ND	42	3-99	53,2	ND
Etude Taiwanaise [Wang] and al [16]	1985-2015	24	ND	39,5	12-70	58,3	10,8
Etude espagnole [17]	1970-2013	56	ND	32,8	13-84	ND	ND
Etude Indienne [18]	2009-2015	19	ND	34	19-65	26	ND
Etude Brésilienne [11]	1999-2011	103	ND	24,1	5,5-62	49,5	ND
Notre étude	2010-2017	11	0,19	37	18-60	64	ND
Valeur médiane pour les autres études	≠	176	≠	34	≠	49,8	16,4
Extrêmes pour les autres études	≠	19-1610	≠	24,1-45	≠	26-58,3	6,25-25

ND : Non disponible

Tableau 5 : Répartition âge-sexe-médiane de survie des patients selon les différentes séries

III- LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE

Depuis le début des années 1980 les progrès de la cytométrie en flux puis, plus récemment, de la biologie moléculaire, ont conduit à une réelle avancée dans la connaissance de la physiopathologie de cette maladie rare.

III-1 L'hémoglobinurie paroxystique nocturne et cellules sanguines : un problème de déficits membranaires

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une problématique de déficits membranaires des cellules sanguines.

III-1-1 L'hypersensibilité membranaire à l'action du complément

Au début du XIXe siècle une observation clé initiale a permis une avancée dans la compréhension de la physiopathologie de l'HPN. Il s'agit de l'hypersensibilité des globules rouges à l'action du complément en milieu acide ou en présence de sucrose. Les globules rouges des patients atteints de la maladie subissent une hémolyse sélective en présence de complément active dans ces conditions. C'est le principe même du test de Ham et du test au sucrose [21].

Cette sensibilité anormale a très vite évoqué un déficit membranaire impliquant un système de régulation de la cascade d'activation du complément (**Figure 6**).

III-1-2 L'absence de molécules régulatrices de l'action du complément

L'hémolyse intra vasculaire chronique représente la manifestation clinique majeure de l'HPN. Elle est médiée par la voie alterne du complément.

L'APC, l'Alternative Pathway of Complement, c'est-à-dire la voie alternative du complément, est une composante de l'immunité innée. Elle permet de protéger

l'hôte contre l'invasion par les microorganismes pathogènes. Contrairement à la voie classique du complément qui fait partie du système de l'immunité acquise et nécessite un anticorps pour l'initiation de l'activation, l'APC est dans un état d'activation permanent. La cascade APC peut être divisée en 2 composantes fonctionnelles : l'amplification C3 et C5 convertases et le complexe d'attaque de la membrane cytolitique (MAC). Les convertases C3 et C5 sont des complexes enzymatiques qui initient et amplifient l'activité de l'APC et engendrent finalement le complexe d'attaque membranaire (MAC) qui constitue une sous-unité cytolitique commune des voies classique et lectine du complément.

Les érythrocytes humains normaux sont protégés contre la cytolysé médiée par l'APC principalement par DAF (CD55) et MIRL (CD59). Ces protéines agissent à différentes étapes dans la cascade du complément. Le CD55 régule la formation et la stabilité des convertases C3 et C5, alors que le CD59 bloque la formation du MAC. La carence de CD55 et de CD59 sur les érythrocytes de l'HPN est la base physiopathologique du test direct d'anti globuline négatif et donc de l'hémolyse intra vasculaire qui est la caractéristique clinique de la maladie [22 23].

III-1-3 Le défaut du système d'ancrage des molécules régulatrices du complément

Une question s'impose alors, comment expliquer le fait que des molécules dont les fonctions sont aussi éloignées comme par exemple le DAF et la molécule d'adhésion CD58 soient manquantes dans l'HPN ?

La réponse c'est que toutes ces molécules présentent un élément structural commun : elles sont attachées à la membrane par une ancre glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI).

Dans l'HPN, les protéines GPI exprimées physiologiquement sur les cellules sanguines sont normalement synthétisées mais ne sont pas présentes sur les cellules de patients atteints en raison du défaut de synthèse de leur système d'ancrage.

Environ 150 protéines humaines à différentes fonctions constituent les GPI ancrées telles que les enzymes hydrolytiques (phosphatase alcaline, acétylcholinestérase érythrocytaire, dipeptidase rénale...), les molécules d'adhérence cellulaire (molécule d'adhérence des cellules neuronales 120....), les récepteurs (récepteur des folates, CD14, CD16b...), les protéines régulatrices du complément (CD55 et CD59), les protéines immunologiques importantes (CD24, CD48, CD52...) et d'autres protéines (protéine prion et glypicans) [22,24] (**Tableau n°6**).

III-2 L'aspect biochimique et moléculaire de l'HPN

III-2-1 La structure des protéines GPI

L'ancre GPI confère à la protéine des propriétés mécaniques d'attache, des caractéristiques biochimiques (clivage par des phospholipases spécifiques) et des propriétés physiologiques particulières (grande mobilité latérale).

Le système GPI n'est pas une structure transmembranaire (**Figures n°6**). Il 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 la

troisième porte un éthanolamine-phosphate. Le groupement amine primaire de l'éthanolamine est engagé dans une liaison peptidique avec la partie C-terminale de la protéine ancrée [25].

III-2-2 La biosynthèse de l'ancre de GPI

Le GPI est synthétisé dans le réticulum endoplasmique à partir de la phosphatidyl-inositol par addition séquentielle de molécules de monosaccharide et d'autres composants suivant 11 étapes réactionnelles.

Les protéines GPI- ancrées naissantes subissent plusieurs réactions de remodelage dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi au cours du transport jusqu'à la face cellulaire. A la surface des cellules, les protéines ancrées au GPI sont principalement localisées dans des micros domaines riches en glycosphingolipides et en cholestérol, appelés radeaux lipidiques.

Dans les cellules affectées par l'HPN, la première étape de la biosynthèse du GPI est défectueuse. En conséquence, les cellules HPN ont une expression de surface défectueuse de diverses protéines GPI- ancrées [26].

III-2-3 Le clonage du gène PIG-A

L'utilisation d'une technique puissante appelée technique de fusion cellulaire et d'hybridation somatique ou test de complémentation a permis de spéculer sur le nombre de gènes impliqués dans la biosynthèse de l'ancre GPI. Plus de dix classes ont été identifiées jusqu'à aujourd'hui.

Cette technique consiste en la fusion de deux clones de cellules déficientes. Si les cellules fusionnées récupèrent la capacité de synthétiser l'ancre GPI, cela implique que les clones d'origine sont défectueux dans différents gènes, de sorte que les cellules fusionnées récupèrent un jeu complet des gènes nécessaires à la biosynthèse de l'ancre GPI. Neuf classes de complémentation ont été identifiées et caractérisées, notées de A à I) et correspondant donc à neuf gènes putatifs (PIG-A, PIG-B, PIG-C, PIG-D, PIG-E, PIG-F, PIG-G, PIG-H, PIG-I) qui interviennent dans la synthèse de l'ancre GPI.

Dans l'HPN, le déficit GPI est dû à l'atteinte des premières étapes de la voie de biosynthèse (NacGlc-PI). La synthèse du NacGlc-PI fait intervenir trois gènes : les PIG-A, PIG-C et PIG-H [27].

Les mutations du gène PIG-A ont été observées chez tous les patients examinés atteints d'HPN [28].

Si le PIG-A est à lui seul responsable de la maladie alors que plusieurs types de protéines sont nécessaires à la synthèse de la molécule de l'ancre GPI, c'est que seul son gène est localisé sur le chromosome X au niveau du bras court (X p 22.1) [29], tous les autres gènes nécessaires à la synthèse de l'ancre GPI se localisant sur des chromosomes autosomiques [30]. Le PIG-H par exemple est situé sur un autosome en 14q [31].

Comme les hommes n'ont qu'un seul chromosome X, l'inactivation d'un gène situé sur le chromosome X provoque une perte complète de produit du gène.

Chez les femmes qui ont une paire de chromosomes X, le chromosome X dans une cellule somatique peut être inactivé par lyonisation (inactivation somatique aléatoire). Le produit du gène sur le chromosome X est produit à partir d'un seul gène, même chez les femmes. Ainsi, la susceptibilité à des mutations somatiques sur le chromosome X est la même entre les hommes et femmes. 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 que chez l'homme un seul allèle est exprimé.

Enfin, la structure génomique de PIG-A et de son homologue murin pig-a [30] a été déterminée. Le gène PIG-A comporte six exons répartis sur 17 Kb [32].

III-2-4 L'étude moléculaire de PIG-A

Des 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 [33] 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 [32]

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, il est à signaler 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 » [32].

III-2-5 La biologie cellulaire de l'HPN

Il est convenu dès le début des années 80 que les progéniteurs médullaires et les cellules sanguines périphériques, sont hétérogènes vis-à-vis du phénotype HPN. Ainsi, dans l'HPN il existe, chez la majorité des patients, des cellules normales et des cellules mutées (le « clone » HPN) [32,34]

L'importance relative du « clone » HPN et de l'hématopoïèse normale est variable d'un patient à l'autre, et même chez le patient lui-même durant l'évolution de sa maladie. Cette hétérogénéité est 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- [35].

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 [36].

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 [37].

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) [37].

L'injection de cellules médullaires CD34⁺ de patients atteints d'HPN chez la souris immuno déficiente (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 [38,39] 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 [40]. 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.

III-3 Les facteurs étiologiques

Les facteurs étiologiques qui ont pu être incriminés sont les produits toxiques pour les cellules médullaires comme les dérivés organiques (benzène, trichloréthylène, hydrocarbures), les insecticides utilisés dans l'agriculture et les médicaments (chloramphénicol, noramidopyrine, neuroleptique) ...

Mais dans la plupart des cas la survenue de l'HPN peut n'être liée à aucune cause [41].

Dans notre étude un patient était agriculteur et a pu être en contact avec des produits phytosanitaires.

III-4 Les facteurs déclencheurs

Le déclenchement d'épisodes hémoglobinuriques peut être dû à une situation de stress (effort physique, intervention chirurgicale), à une stimulation du système immunitaire (injection, vaccination, transfusion), ou à la prise de médicaments (sulfamides, aspirine, pénicilline) [41].

La variété pancytopénique de l'HPN, par aplasie ou dysplasie myéloïde peut succéder à l'action d'un produit chimique comme un médicament ou un produit utilisé dans l'industrie ou dans l'agriculture, à l'instar de ce qui se produit dans les aplasies médullaires [42].

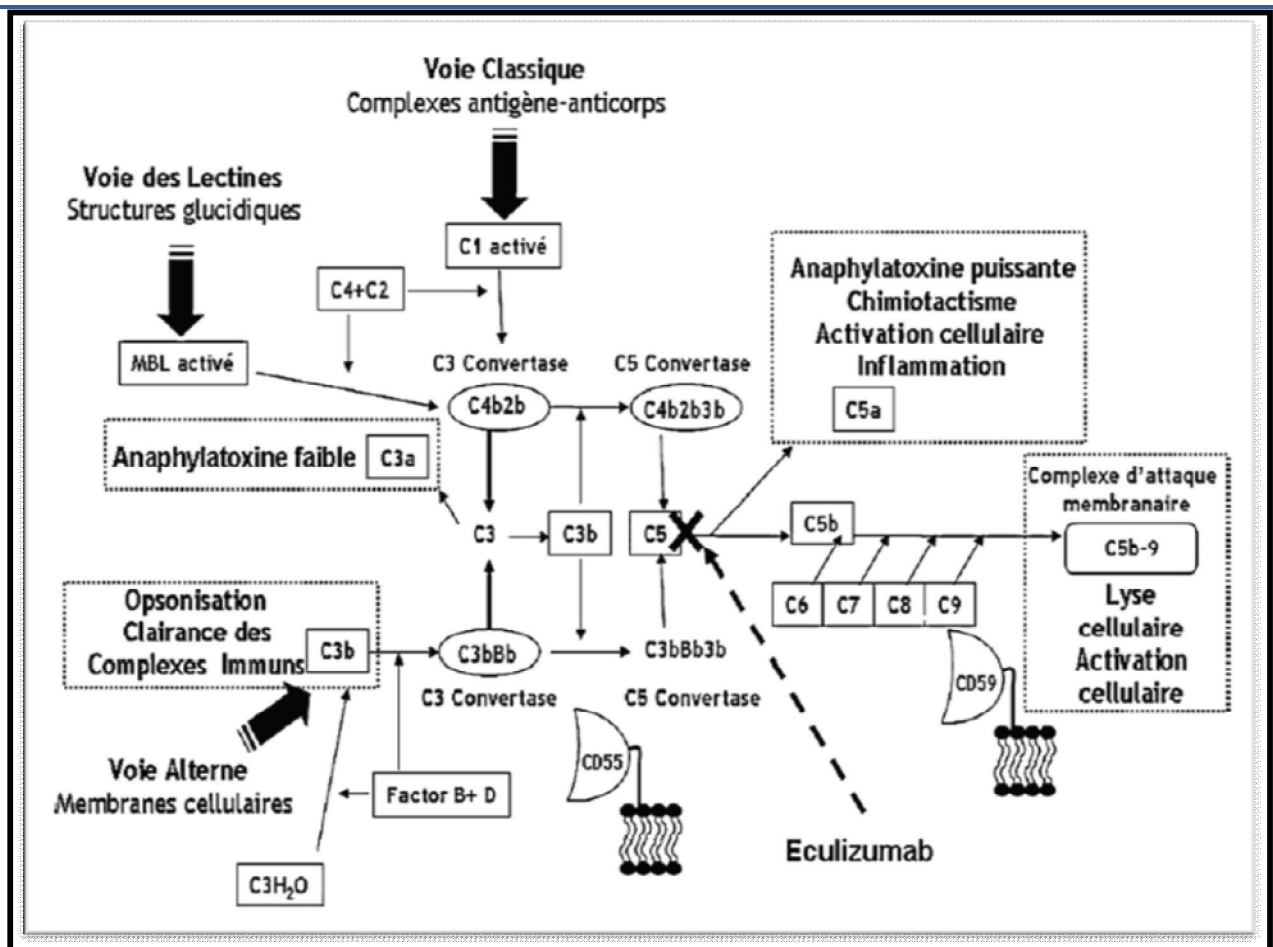


Figure 6 : Cascade d'activation du complément et rôle de CD55 et CD59 (MBL : mannose binding lectine) [1]

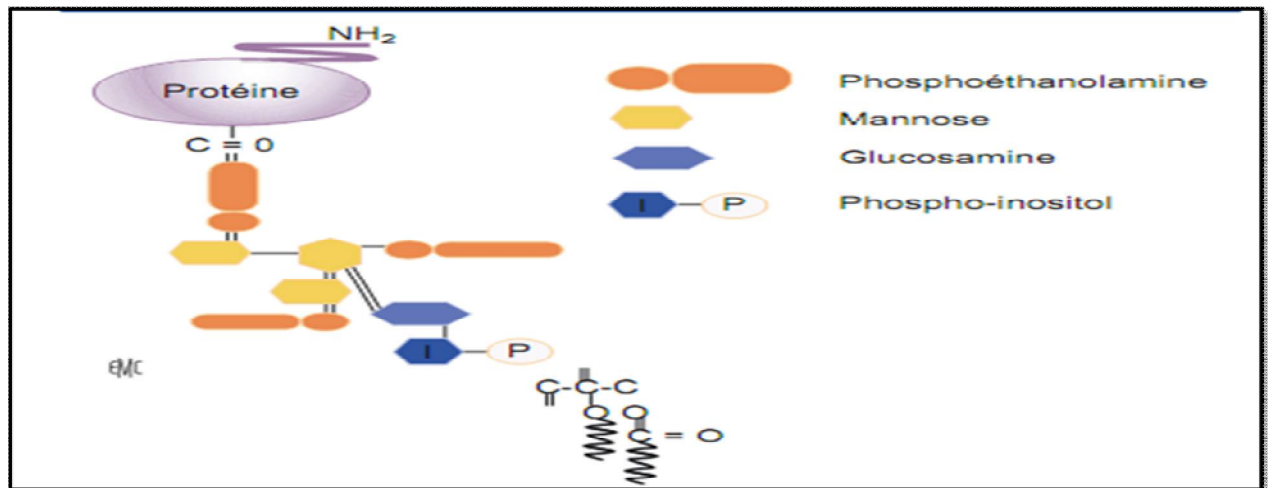


Figure 7 : Structure du système d'ancrage des protéines glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) [25]

Rubriques	Protéines
Protéines du complément	DAF (CD55)
	MIRL (CD59)
	Protéine porteuse du C8 (HRF)
Enzymes	Acétylcholinestérase (érythrocyte)
	Phosphatase alcaline (leucocyte)
	ecto-5'-nucleotidase (NT5E) (lymphocyte) CD73
Récepteurs	Fcy-type III (CD16a)
	Récepteur de l'urokinase (UPAR), CD87
	Récepteur des folates
	Récepteur protéine porteuse des endotoxines
	Récepteurs du système immunitaire : -LFA-3 (CD58) -CD48 (lymphocytes) -CDw52 (Campath-1)
Autres protéines	CD24
	CD66c et 66e
	CDw108
	CD67
	CDw109
	P-50-80 (granuleux)

Tableau 6: Principales glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) chez l'homme [1].

IV - LE DIAGNOSTIC POSITIF DE L'HPN

Les caractéristiques cliniques sont hétérogènes et touchent plusieurs organes à aggravation progressive, mais dans certains cas, des symptômes non spécifiques apparaissent. Ces caractéristiques, associées à la rareté de la maladie, rendent difficile l'évaluation de la présence d'HPN et l'établissement du diagnostic.

1- La symptomatologie : L'HPN le grand imitateur

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne survient le plus souvent chez l'adulte jeune et se distingue par la variété de sa symptomatologie. Elle a été qualifiée de **"grand imitateur"** à cause notamment de la variété des symptômes observés au cours de sa manifestation initiale et de son évolution. Cette diversité symptomatologique est le résultat de la réunion des manifestations des trois événements physiopathologiques sous-jacents à savoir [43] :

- L'anémie hémolytique intracorpusculaire acquise, conséquence de la susceptibilité anormale de la membrane des globules rouges à l'activité hémolytique du complément ;
- Les thromboses dans les gros vaisseaux, notamment les veines hépatiques, abdominales et cérébrales ;
- La déficience en hématopoïèse quelle qu'en soit la gravité, telle que la pancytopenie dans un état d'anémie aplasique.

Dans ce contexte, l'hémoglobinurie et l'anémie hémolytique apparaissent comme les principaux symptômes de l'HPN où l'asthénie, l'ictère et les symptômes d'hémolyse chronique constituaient les manifestations initiales les plus fréquentes de la maladie [43].

En pratique courante, l'HPN est diagnostiquée dans deux circonstances :

- Celle d'une maladie hémolytique et thrombosante dite forme classique que l'on peut qualifier d'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.

Cependant et en parallèle à l'existence de ces deux contextes, la pratique a mis en exergue le cas particulier de la réunion de la **triade de symptômes les plus caractéristiques de la maladie et qui en font un syndrome clinique unique soit quasiment une sorte de signature : l'anémie hémolytique, la pancytopenie et les thromboses.**

a) Le Syndrome anémique

Il s'agit typiquement d'une anémie hémolytique qui s'accompagne, initialement ou secondairement, d'hémoglobinurie paroxystique dans la moitié des cas environ.

L'anémie hémolytique sans hémoglobinurie peut être atténuée ou franche. Elle est souvent associée à une neutropénie et/ou une thrombopénie, une fièvre, des

douleurs abdominales, des céphalées, des poussées d'accentuation de l'hémolyse.

L'anémie initiale peut être celle d'une insuffisance médullaire par aplasie ou dysplasie et moelle riche, avec pancytopénie en général, et rarement neutropénie ou thrombopénie isolée.

Assez rarement, la maladie se présente comme une anémie hypochrome microcytaire sidéropénique [44].

Par classe d'HPN, les caractéristiques majeures du syndrome anémique sont présentées au **tableau n °7**.

Dans notre série de cas, ce syndrome a été rapporté chez 27 % des malades.

Dans les autres études **le syndrome anémique** occupe le deuxième rang en fréquence d'apparition avec une valeur médiane de 81,05 % (min = 22,8% selon l'étude de Latour and al [1] et max = 94,3% selon l'étude japonaise de nashimura and al [12]).

b) L'hémoglobinurie

L'hémoglobinurie est paroxystique car survenant le plus souvent pendant le sommeil (nocturne, diurne ou intermittente). L'hémoglobinurie peut aussi manquer au tableau initial ou être plus prolongée et perdre son caractère paroxystique [45].

Elle n'est pas précisément liée au caractère nocturne, puisque le rythme peut être inversé si le malade veille la nuit et dort le jour [44].

Les facteurs incriminés dans la survenue au sommeil sont l'abaissement minime du PH pendant le sommeil et les variations nycthémerales de la cortisolémie.

Toutefois, le traitement par la prednisone n'influence pas le rythme nocturne de l'HPN.

L'hémoglobinurie paroxystique est le plus souvent provoquée par une infection, un stress chirurgical, un effort physique, des menstruations, une vaccination, une transfusion et certains médicaments : Sulfamides, Pénicilline, Héparine, Aspirine et Fer [47,48]. L'hémolyse provoquée par l'administration de Fer semble être liée à la stimulation de l'érythropoïèse ainsi provoquée chez un malade sidéropénique et qui donne naissance à un plus grand nombre d'hématies pathologiques.

Plusieurs séries de cas se sont intéressées à l'analyse de ce symptôme clé. Une étude taiwanaise ayant concerné une population de 24 cas d'HPN entre 1985 et 2015 a relatée une présence de ce symptôme chez 75 % des malades.

L'étude brésilienne de Azambuja and al a objectivé un taux bas d'hémoglobinurie parmi les malades de la série estimé à 18,4 %.

L'international PNH interest group a rapporté un taux de 62,1% se rapprochant au chiffre de 64 % relevé dans notre étude.



Figure 8: Les différentes colorations des urines d'un malade HPN [46].

Classes d'HPN	Type d'anémie	Caractéristiques
HPN classique	L'hémolyse intravasculaire avec une anémie modérée à sévère	Nombre de réticulocytes élevé ; Multiplication par 10 du lactate déshydrogénase (LDH) ; Pourcentage élevé (>50%) de granulocytes d'HPN
Anémie aplasique (L'HPN dans le contexte d'un autre trouble de la moelle osseuse)		Thrombocytopénie plus grave ; Présence de petits clones d'HPN ; Nombre de réticulocytes plus bas ; Elévation modérée ou nulle des taux de LDH ; Possibilité de thrombose mais moins fréquente que chez les patients atteints d'HPN classique.
HPN subclinique Syndrome myélodysplasique ou myélofibrose		Numération sanguine normale ou presque normale ; Peu de granulocytes d'HPN (généralement <10%) ; Possibilité d'expansion du clone HPN et des symptômes d'HPN au moment de la rechute de l'anémie aplasique.

Tableau 7 : Les caractéristiques majeures du syndrome anémique selon les types d'HPN

c) L'ictère

Cela peut survenir dans l'HPN en raison de l'hémolyse excessive. C'est donc un ictère a bilirubine non conjugué et associé le plus souvent à un prurit.

Ce symptôme a été objectivé chez un seul de nos malades.

d) L'asthénie

C'est l'un des symptômes les plus fréquents de l'HPN et sûrement l'un des plus invalidants, pouvant limiter la réalisation des activités quotidiennes. Elle est la conséquence de l'anémie mais aussi de l'hémolyse sévère. Elle n'est pas nécessairement atténuée par les transfusions ou par l'amélioration du taux de l'hémoglobine. Parfois, une asthénie excessive peut être diagnostiquée à tort comme une dépression.

Ce symptôme était le plus fréquent dans notre série de cas, présent chez 9 malades parmi 11 soit chez 80% des cas. Il constitue ainsi le signe cardinal du tableau clinique.

L'asthénie est aussi le symptôme commun le plus fréquent dans la plupart des sources de données avec une valeur médiane de 85,7 % en passant par un minimum de 75 % selon l'étude Wang and al [16] et un maximum de 96 % pour l'étude Lee and al [14].

e) La thrombose

La thrombose entraîne une morbidité sévère et constitue la principale cause de mortalité chez HPN. Elle peut survenir à n'importe quel site. Cependant, la thrombose veineuse est plus fréquente que la thrombose artérielle. Pour des raisons peu claires, les sites communs incluent les veines intra-abdominales

(hépatique, portale, mésentérique, splénique, etc.) et cérébrales (sinus sagittal et caverneux). La thrombose veineuse hépatique (syndrome de Budd-Chiari) étant le site de thrombose le plus fréquent chez HPN. Les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires et les thromboses dermiques sont également relativement courantes [45].

Un de nos patients présentait une thrombose comme complication inaugurale de sa maladie. Il s'agissait de thromboses cutanées diffuses avec nécrose cutanée.

f) La dystonie musculaire lisse

Les douleurs abdominales, les spasmes de l'œsophage, la dysphagie et la dysfonction érectile sont des symptômes courants associés à l'HPN classique et sont une conséquence directe de l'hémolyse intravasculaire et de la libération d'hémoglobine libre [49].

Cette dernière est normalement éliminée par l'haptoglobine, le CD163 et l'hémopexine. Ces mécanismes de clarification sont submergés par l'HPN, ce qui conduit à l'accumulation de taux élevés d'hémoglobine libre dans le plasma et, par conséquent, à l'épuisement du monoxyde d'azote (NO) dont l'hémoglobine libre demeure un puissant éliminateur. Les deux molécules subissent une réaction rapide et irréversible qui aboutit à la production de nitrate et de méthémoglobine. Normalement, le NO est synthétisé par les cellules endothéliales et fonctionne pour maintenir la relaxation des muscles lisses et inhiber l'activation et l'agrégation plaquettaires. La carence en NO résultant du balayage de l'hémoglobine libre contribue à la dérégulation du tonus des muscles lisses et à l'activation des plaquettes. En conséquence, les dystonies des muscles lisses sont plus courantes chez les patients présentant une teneur élevée en clone importante [49,50].

L'étude de Schrezenmeier et al [15], qui a regroupé les données de 1610 malades de différents pays, a rapporté une dysfonction érectile chez 38% des maladies de sexe masculin. Aucun cas n'a été objectivé dans notre série.

g) Les autres manifestations

Les patients HPN ont un risque de maladie rénale chronique plus de six fois plus élevé [51]. Les lésions tubulaires rénales sont causées par une thrombose micro vasculaire et une accumulation de dépôts de fer. L'hypertension pulmonaire légère à modérée est plus courante que celle précédemment reconnue [52, 53]. Des pressions pulmonaires élevées et une fonction ventriculaire droite réduite en raison de microthrombi infracliniques et de la récupération de NO associée à une hémolyse contribuent aux symptômes de fatigue et de dyspnée. D'autres symptômes peuvent apparaître en fonction de l'évolution de l'HPN. Ils surviennent par poussées et peuvent coïncider avec certains événements de la vie ou avec la prise de certains médicaments (vaccination, règles, opération chirurgicale...).

Il peut s'agir notamment :

- Des hémorragies en rapport avec une thrombopénie ;
- Des signes généraux isolés : fièvre et frissons, céphalées, lésions cutanées exceptionnelles mais grave ;
- Des douleurs articulaires et des manifestations neuromusculaires à type de crampes ou de paresthésies.

La **figure n° 8** présente les statistiques des symptômes présentées lors d'une conférence sur l'HPN au Québec CCH-QC 2016.

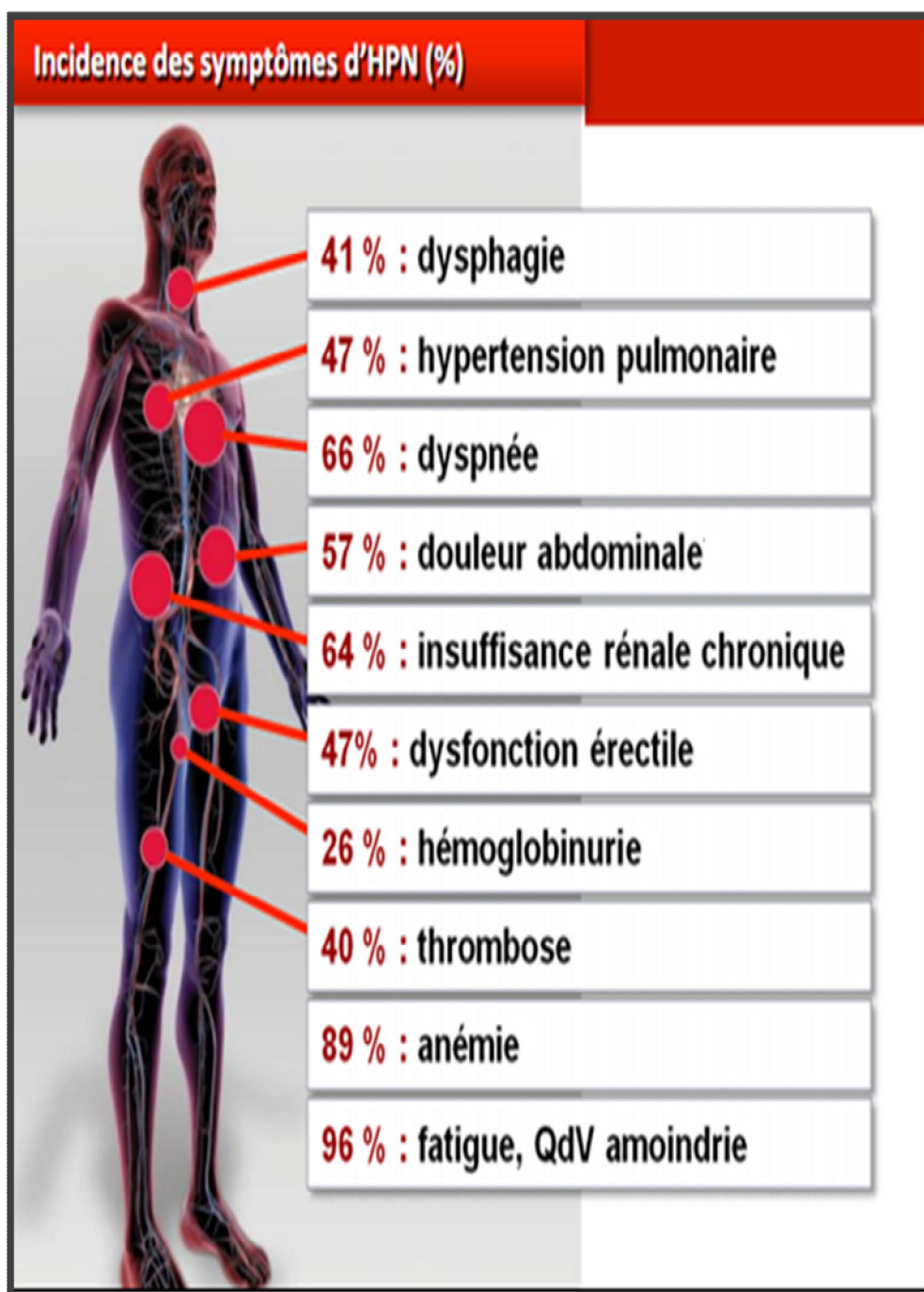


Figure 9: Incidence des symptômes d'HPN présentées lors d'une conférence sur l'HPN au Québec CCH-QC 2016 [12 ,15, 29]

Rubriques	Asthénie	Hémoglobi- nurie	Douleur abdominale	Dyspnée	Hémorragie	Douleur thoracique	Thrombose	Dysphagie	Dysfonction érectile (Hommes)	Infections	Céphalée	Ictère	Syndrome anémique
Etude française (SFH) [Latour] and al [1]	ND	ND	18,2	ND	ND	ND	7,2	ND	ND	15,2	ND	ND	22,8
Etude américaine (Université de Duke) [12]	ND	50	ND	ND	ND	ND	19,3	ND	ND	13,6	ND	ND	88,1
Etude japonaise [12]	ND	33,5	ND	ND	ND	ND	6,2	ND	ND	3,4	ND	ND	94,3
Etude britannique [10]	ND	33	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Etude de la Corée du Sud (Korean Society of Hematology) [Lee] and al [14]	ND	58,5	48,6	38,7	ND	13,5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Etude Chinoise [Ge] and al [13]	89,3	26,1	1,8	ND	61,1	ND	ND	ND	ND	37,1	ND	ND	ND
International PNH Interest group [Schrezenmeier] and al [15]	80	62	54	64	0	37	ND	22	38	ND	63	40	ND
Etude Taiwanaise [Wang] and al [16]	75	75	50	62,5	ND	ND	16,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Etude espagnole [17]	ND	61	48	ND	ND	ND	ND	ND	18	ND	ND	ND	ND
Etude Indienne [18]		58	ND	ND	ND	ND	16	ND	ND	ND	ND	ND	74
Etude Brésilienne [11]	95,1	18,4	32	ND	47,1	ND	16,5	ND	ND	46,6	ND	25,2	ND
Notre étude	82	64	0	9	45	0	9	0	0	0	0	9	27
Valeur médiane des %	85,7	41,8	40,3	62,5	47,1	13,5	16,25	22	28	14,4	≠	25,5	81,05
Valeurs extrêmes	75-96	18,4- 64	0-57	9-66	45- 61,1	0-37	6,2- 40	0- 41	0-47	0- 46,6	≠	9-40	22,8- 94,3

ND : Non disponible

Tableau 8 : Les symptômes de l'HPN selon les différentes études.

Contrairement à notre étude où aucun malade n'a présenté des signes de **dystonie musculaire lisse**, la plupart des études présentant cette donnée ont objectivé l'importance de la présence de ce symptôme. Ainsi la **douleur abdominale** a été présente chez presque la moitié des malades de l'étude de l'international PNH interest group [15], de l'étude taiwanaise [16], et de l'étude espagnole [17]. La dysphagie et la dysfonction érectile ont été présentes chez plus du quart des malades.

2 - L'examen clinique

- Bien que le tableau clinique initial soit souvent riche et polymorphe, l'examen clinique rapporte peu de renseignements à part le fait que le patient soit en général pâle et ou ictérique. Dans la moitié des cas une splénomégalie modérée peut être signalée. Une hépatomégalie modérée est assez fréquente [45].
- Un tableau de Budd-Chiari peut être constaté en cas de thrombose des veines sus hépatiques (ascite, circulation collatérale, hypertension portale et insuffisance hépatique aigue). Des signes d'infections notamment pulmonaires et urinaires peuvent être constatés surtout chez les patients neutropéniques.
- Dans notre étude deux malades ont présenté une paleur à l'examen de l'admission, un troisième malade était ictérique, un quatrième malade a présenté une splénomégalie et un sixième avait présenté des lésions nécrotiques au niveau des membres inférieurs et au niveau du lobe de l'oreille en rapport avec une thrombose cutanée.

3 - Les examens paracliniques.

Ils concernent principalement le diagnostic biologique de l'HPN qui passe par des examens sur des anomalies biologiques (sanguines et urinaires), ou médullaires et par des études cytogénétiques.

3-1 Les anomalies biologiques

3-1-1 Les anomalies biologiques sanguines

a) L'anémie

L'anémie dans l'HPN est souvent sévère, Souvent normochrome normocytaire, elle peut aussi être macrocytaire, ou parfois même hypochrome microcytaire.

L'anémie est accompagnée de signes de régénération modérée (réticulocytose). Au frottis sanguin les hématies ont une morphologie normale avec une absence de sphéricités. Il s'agit d'une anémie hémolytique avec haptaglobinémie basse ou nulle et très souvent avec une hémosiderinémie permanente. La bilirubine non conjuguée est élevée et le test de Coombs est négatif. L'anémie est parfois modeste et l'hémolyse difficile à affirmer avec un taux de bilirubinémie non conjuguée normale.

L'hémolyse est discrète également dans les formes pancytopéniques, dans lesquelles l'anémie, d'intensité variable est le plus souvent liée à l'insuffisance médullaire lorsqu'elle est profonde.

Lorsque l'anémie est microcytaire et hypochrome avec sidéropénie marquée, l'hémolyse peut également être latente et n'apparaît qu'après administration de fer [45].

Dans notre étude l'anémie était macrocytaire, arégénérative et hémolytique chez la plupart des malades.

La valeur médiane de l'hémoglobine dans les séries américaines, japonaises, coréennes, taiwanaïses, chinoises et celle de l'international PNH Interest group a été de 8 g/dL en passant par un minimum de 6,6 g/dL et par un maximum de 10,6 g/dL.

Pour notre étude, cette valeur était de 6,3 g/dL soit la plus basse de tout le panier. Elle est en dessous de la valeur médiane des toutes les études de 21,25%, probablement à cause du délai du diagnostic tardif.

b) La leucopénie

Fréquente dans 60 % des cas et parfois sévère, elle est alors liée à une neutropénie avec lymphocytose relative. Cette leucopénie peut être secondaire à une hypoplasie médullaire, ou à une augmentation de la marginalisation des granulocytes sanguins. En cas de leucopénie, la durée de vie des neutrophiles est normale alors que l'activité de la phosphatase alcaline leucocytaire (PAL) et la concentration d'acétylcholinestérase leucocytaire sont souvent abaissées [44].

Diverses anomalies fonctionnelles des leucocytes du chimiotactisme et de la phagocytose ont été mises en évidence. Deux types de populations de neutrophiles sont à distinguer. Une première population avec un contenu en PAL normal et une deuxième population anormale avec un contenu en PAL diminuée [44]. Ceci s'explique par le fait que les PAL sont des GPI-AP.

Seules deux études fournissent l'information sur la valeur médiane du taux de leucocytes, l'étude américaine 4948/ml et l'étude japonaise 3475 /ml [12].

Dans notre série, la valeur médiane des leucocytes est de 3760/ ml, elle rejoint les données de la littérature.

La valeur médiane des PNN pour les cinq études américaines, japonaises, coréennes, chinoises et celle de l'international PNH Interest group est de 1782/ml. La valeur minimale et maximale est respectivement de 1600/ml et 3005/ml.

La valeur des PNN pour notre étude à 860 /ml est très basse avoisinant les 50% de la valeur minimale du panier de comparaison.

c) La thrombopénie

Elle se trouve dans 80 % des cas modérée avec une durée de vie et une fonction des plaquettes, généralement normales. La richesse de la moelle en mégacaryocytes est également normale ou diminuée [44].

La valeur médiane des plaquettes dans les différentes études est de $115,5 \cdot 10^9/L$ et passe par un minimum de $96 \cdot 10^9/L$ et un maximum de $140 \cdot 10^9/L$. Comme pour les PNN, la valeur des plaquettes pour notre étude de cas ($47 \cdot 10^9/L$) était également très basse atteignant à peine les 50% de la valeur minimale enregistrée par les autres études.

d) La pancytopénie

Elle existe dès la découverte de la maladie dans 40% des cas, et peut être accompagnée d'une moelle plus souvent aplasique que dysplasique [47]. Une neutropénie ou une thrombopénie isolée peuvent être un signe révélateur de l'HPN. L'anémie hémolytique même discrète, orienterait le diagnostic.

Le taux de pancytopénie est de 39,1% pour l'étude française et de 49,5% pour l'étude chinoise. Ce taux était de 64% pour notre étude soit un dépassement de la valeur médiane des taux du panier de comparaison de 44%.

e) Les autres tests sanguins

Plusieurs autres tests sanguins demeurent nécessaires pour le diagnostic et la prise en charge de l'HPN. Le **tableau n° 9** présente la liste des principaux d'entre eux et fournit une explication des conséquences de ces marqueurs quand ils donnent des indications s'éloignant de la norme.

Test	Description
Taux de LDH	La lactique déshydrogénase LDH est une enzyme présente dans divers tissus, et en quantité abondante dans les globules rouges. Dans l'HPN, lorsque les globules rouges sont détruits, la LDH est libérée dans la circulation sanguine. En conséquence, le taux de LDH chez une personne atteinte d'HPN peut indiquer l'intensité de l'hémolyse. Un taux de LDH $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (intervalle de la normale = 105–333 UI/l) indique un niveau d'hémolyse élevé.
Nombre de réticulocytes	Ce test mesure la rapidité à laquelle les globules rouges produits par la moelle osseuse (réticulocytes) sont libérés dans le sang. Le nombre de réticulocytes augmente lorsque les globules rouges sont détruits prématurément, par exemple au cours de l'hémolyse. Un taux de réticulocytes $> 1,5 \%$ indique une hémolyse élevée, ou un autre dysfonctionnement de la moelle osseuse.
Taux d'haptoglobine	L'haptoglobine est une protéine qui se lie à l'hémoglobine. Les taux d'haptoglobine < 41 mg/dl démontrent une hémolyse intravasculaire élevée chez les patients atteints d'HPN.
Taux de bilirubine	La bilirubine est un déchet résultant de la dégradation des globules rouges. Les taux de bilirubine peuvent être élevés dans l'HPN en raison de l'intensification de l'hémolyse. Les taux direct et total de bilirubine qui indiquent une hémolyse élevée sont, respectivement, les valeurs $> 0,3$ mg/dl et $> 1,9$ mg/dl.
Test de la ferritine sérique	La ferritine est une protéine qui stocke le fer dans les cellules. Dans l'HPN, en raison de la destruction des globules rouges, les taux de ferritine peuvent être supérieurs à la normale. Chez les patients atteints d'HPN hémolytique sans inhibition du complément et sans syndromes associés d'insuffisance de la moelle osseuse, une anémie ferriprive (carence en fer) est souvent observée. Ainsi, en cas d'altération de l'hémolyse extravasculaire ou en présence de syndromes supplémentaires liés à une insuffisance de la moelle osseuse, une surcharge en fer peut survenir.
Taux de NT-proBNP	Le NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) est un marqueur de la résistance vasculaire pulmonaire et de la fonction ventriculaire droite, qui sont toutes deux indicatrices d'HTP. Près de la moitié des patients atteints d'HPN présente des taux élevés de NT-proBNP. ¹⁷
Taux de D-dimères	Les D-dimères sont des fragments de protéine produits lors de la dégradation d'un thrombus. Les taux élevés de D-dimères (> 250 ng/ml) sont un signe de thrombose.
Folate et vitamine B12	Le dosage des taux de folate et de vitamine B12 peut aider à établir le diagnostic d'anémie. Les taux de folate $< 4,5$ nmol/l et les taux de vitamine B12 < 200 pg/ml sont révélateurs d'anémie.

Tableau 9 : Principaux tests sanguins nécessaires à l'aide du diagnostic et de la prise en charge de l'HPN.

Rubriques	Valeurs médianes						
	Hb en (g) dL)	VGM (fl)	Réticulocytes *10 ⁹ /L	Leucocytes /ml	PNN *10 ⁶ /L	Plaquettes *10 ⁹ /L	LDH (VIL)
Etude américaine (Université de Duke) [12]	9,7	103	195	4948	3005	140	2337
Etude japonaise [12]	8,2	103	76	3475	1782	96	1572
International PNH Interest group [Schrezenmeier] and al) [15]	10,6	-	113	-	1700	131	-
Etude de la Corée du Sud (Korean Society of Hematology) [Lee] and al [14]	7,8	-	-	-	1600	100	-
Etude Taiwanaise [Wang] and al [16]	7,4	-	-	-	-	97	-
Etude Chinoise [Ge] and al [13]	6,8	-	140	-	2300	131	528,5
Notre étude	6,3	103	77	3760	860	47	843
Valeur médiane des autres études	8	103	126,5	4211,5	1782	115,5	1572
Extrêmes pour les autres études	6,8-10,6	≠	76-195	3475-4948	1600-3005	96-140	528,5-2337

Tableau 10: Valeurs de l'hémogramme selon les différentes études.

Rubriques	Anémie seule en %	Anémie plus thrombopénie en %	Anémie plus neutropénie en %	Leucopénie plus neutropénie En %	Thrombopénie En %	Pancytopénie en %
Etudes française [1]	22,6	25,3	4	-	-	39,1
Etude américaine (Université de Duke) [12]	88	-	-	45,5	52,3	-
Etude japonaise [12]	94,3	-	-	72,3	63,2	-
Etude Chinoise (Ge et al) [13]	16,2	25,3	3,6	-	-	49,5
Notre étude	18	73	73	55	73	64
Valeur médiane des autres études	55,3	25,3	3,8	58,9	57,75	44,3

Tableau 11 : Troubles de l'hémogramme selon les différentes études

3-1-2 Les anomalies urinaires

La concentration d'urobilinogène urinaire est très élevée au moment de la poussée d'hémolyse. L'hémoglobininurie entraîne, au niveau rénal, des dépôts d'hémosidérine responsables chez 20% des patients d'une « insuffisance rénale » qui peut être sévère. Une albuminurie peut précéder ou suivre un épisode d'hémoglobininurie [44].

Dans notre étude aucun malade n'a présenté de perturbation de la fonction rénale.

3-1-3 Les anomalies médullaires

L'hyperplasie érythroblastique représente l'anomalie la plus courante. Les érythroblastes occupent jusqu'à 50% des cellules de la moelle. Parfois, il existe une mégaloblastose, avec diminution mégacaryocytaire [44]. L'HPN est aussi un diagnostic à évoquer devant une pancytopenie à moelle non désertique.

Sur le plan pratique, le **tableau n°12** présente un exemple des anomalies médullaires rapportées par notre étude et par certaines études internationales notamment Hilmen (UK 1995) [43], Nishimura (USA 2004) [12], Nishimura (japon 2004) [12] , Latour (France 2005) [1], Kelly (USA 2011) [50], Lee (Corée 2013) [14], Munos-Linares (Espagne 2013) [17], Schrezenmeier (International 2014) [15] et Wang (Taiwan 2016) [16].

Les malades atteints d'aplasie médullaire constituent entre 29% et 67,1% des malades HPN tels que définis et recensés par ces études. La valeur médiane de ces taux est de 40%. Le pourcentage des patients atteints de cette anomalie pour

notre étude était de 36,3 soit un taux inférieur de 9,3% par rapport à la valeur médiane et assez similaire à plusieurs taux des autres séries de cas.

Le taux de myélodysplasie médullaire est par contre beaucoup moins fréquent et se situe dans une fourchette de 1,3% pour le cas américain (Kelly) et 6,3% pour le cas coréen (Lee). Parmi les 11 malades que compte l'étude marocaine, aucun patient n'a présenté d'anomalie de ce type.

Auteurs/pays de référence	Nombre de patients	Aplasie médullaire en % du nombre de malades	Myélodysplasie médullaire en % du nombre de malades
Hilmen, UK (1995) [43]	80	40,0	0,0
Latour (2005) [1]	223	30,1	5,1
Nishimura USA (2004) [12]	176	29,0	5,1
Nishimura japon (2004) [12]	209	37,8	4,8
Kelly (USA) (2011) [50]	79	29,1	1,3
Lee, (Corée) (2013) [14]	301	40,2	6,3
Munos-Linares Espagne (2013) [17]	56	67,1	-
Schrezenmeier International (2014) [15]	1610	43,5	5,8
Wang (Taiwan) (2016) [16]	24	41,7	0,0
Notre étude (Maroc) (2019)	11	36,3	0,0
Valeur médiane des autres études	≠	40	5,1
Extrêmes	≠	29-67,1	0-6,3

Tableau 12 : Anomalies médullaires au moment du diagnostic selon les différentes études.

3-1-4 Les anomalies cytogénétiques

Le caryotype des cellules de la moelle est tantôt normal, tantôt anormal. Les anomalies cytogénétiques décrites au cours de l'HPN comportent une perte du chromosome Y, une trisomie 9, une délétion d'un segment du bras long d'un chromosome du groupe B et la disparition d'un chromosome des groupes C ou G [44]. Aucune de ces anomalies cytogénétiques ne peut être considérée comme une aide au diagnostic d'HPN. Les études cytogéniques des cellules du sang, qui portent sur les lymphocytes, ne montrent pas d'anomalie.

Un seul malade de notre étude avait bénéficié de la réalisation d'un caryotype qui était normal.

3-2 Moyens de diagnostic

Les principaux tests biologiques qui permettent le diagnostic de la maladie d'HPN peuvent être divisés en deux catégories. [44, 54, 55]

- Les tests **d'hémolyse in vitro** basés sur la sensibilité des globules rouges à la lyse médiée par le système du complément et qui ont débuté dans les années 1940 [56, 57] ;
- Les tests **immunocytologiques en FCM (flow cytométrie : cytométrie en flux)** qui mettent en évidence un déficit en protéines GPI grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques en cytométrie de flux [54,58].

3-2-1 Tests d'hémolyse in vitro

a) Le test de HAM DACIE (ou test d'hémolyse en sérum acidifié)

Ce test utilisé pendant plusieurs années auparavant est pratiquement aujourd'hui dépassé, tout comme le test au sucrose, par l'étude des molécules GPI en cytométrie de flux. Cela consiste à mettre en évidence la sensibilité excessive de la membrane érythrocytaire à l'action lytique du complément en milieu acide, à travers la mesure de l'hémolyse résultant de l'incubation des hématies du patient à 37°C pendant 45 min effectuée sur plusieurs échantillons de sérum frais acidifié (apport du complément provenant d'un individu normal ABO compatible) [59] à pH (6,5 à 7).

Après centrifugation, l'hémolyse est détectée à l'œil nu ou au spectrophotomètre par la couleur du surnageant, pendant que les réactions témoins doivent se révéler négatives. Celles-ci utilisent les mêmes échantillons sériques, mais décomplémentés par le chauffage à 56°C pendant 30 minutes. En définitif, le test est considéré positif quand l'hémolyse est supérieure ou égale à 10%, et n'a de valeur que quand il est accompagné d'un contrôle rigoureux.

Il est cependant à signaler que dans l'ensemble, l'examen manque de sensibilité. En effet, il peut être faussement positif dans le cas de la dysérythropoïèse congénitale type II, ou faussement négatif lorsque le taux des globules rouges atteint est inférieur à 5 %, ne permettant pas de faire la différence entre le type III et le type II. Toutefois il reste plus spécifique que le test au sucrose [59].

Ce test ne peut pas donner une identification des autres lignées cellulaires en dehors des globules rouges, alors que la proportion des neutrophiles dans l'HPN donne une meilleure estimation sur la vraie proportion des clones HPN lorsqu'ils sont indépendants de l'hémolyse ou des transfusions récentes [60].

b) Le 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 de 6,3 (apport énergétique) et du sérum frais (apport de complément) provenant d'un individu normal ABO compatible [59]. Le test consiste en une centrifugation où l'hémolyse du surnageant 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 ayant utilisé de l'héparine ou de l'EDTA comme anticoagulant [45]. Il est positif quand l'hémolyse est supérieure ou égale à 10 %. Sa positivité peut s'observer dans certains états dysérythropoïétiques, d'erythroleucémies ou de leucémies myéloblastiques. Ce test est moins spécifique pour l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), mais plus sensible que le test de Ham.

Les tests classiques (test de Ham et Dacie et test au sucrose) sont faciles à mettre en œuvre puisqu'ils ne nécessitent pas de matériel particulier. Ils permettent un diagnostic rapide et fiable, à condition que la population cellulaire soit suffisamment importante.

c) Le test de lyse par une agglutinine froide

La fixation et l'activation du complément sur les hématies, qui entraînent leur lyse, sont obtenues avec de très faibles concentrations d'agglutinines froides en présence de complément. Ce test, positif dans d'autres dysérythropoïèses congénitales ou acquises, permet en cas d'HPN une appréciation assez précise du pourcentage de cellules anormales [45]. Cette information est également obtenue par la CMF.

d) Le test de lyse à la chaleur

C'est un test actuellement abandonné. Il est sensible et simple mais non spécifique et qui consiste à mesurer la lyse spontanée des hématies à la teinte rouge du sérum exsudé du sang coagulé pendant 3h à 37°C. Il peut donner de faux positifs dans les sphérocytoses héréditaires et dans les hémolyses immunologiques [45].

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'un test d'hémolyse in vitro.

3-2-2 La cytométrie en flux

a) Principe de base

La cytométrie en flux est un système permettant de détecter des cellules individuelles dans une solution saline physiologique lorsqu'elles se déplacent dans un flux de liquide focalisé à travers un faisceau laser diffusant une lumière fixe et émettant une fluorescence qui est mesurée et convertie en données numérisées. Cette technologie permet la mesure simultanée de plusieurs caractéristiques physiques d'une particule (cellule) en suspension, notamment sa taille relative (Forward Scatter), sa granularité ou sa complexité interne relative (Side Scatter) et son intensité relative de fluorescence [61].

b) Les principes techniques de la cytométrie en flux

Le principe simplifié d'un cytomètre en flux est illustré par la **figure n° 9**. Dans ce système, les cellules en suspension passent une à une devant un ou plusieurs faisceau(x) laser et les détecteurs captent des signaux émis par chaque cellule tels que :

- La lumière diffusée aux petits angles (Forward Scatter, FSC) qui renseigne sur la taille des particules
- La lumière diffusée à 90 degrés (Side Scatter – SSC) qui renseigne sur la forme, la structure interne et la granularité des particules.
- Les signaux de fluorescence.
- La fluorescence émise par la cellule elle-même (auto fluorescence).
- La fluorescence émise par un anticorps couplé à un fluorochrome et qui se lie spécifiquement à la cellule.

Ainsi, et comme présenté à la **figure n°10**, la mise en fonction du cytomètre en flux requiert une combinaison [62] :

- De fluidique pour introduire et canaliser les cellules ;
- D'optique comme source d'excitation et de récupération des signaux ;
- D'électronique pour convertir les signaux optiques en des signaux électroniques proportionnels et les numériser pour les analyser avec un ordinateur.

c) Les apports et les modalités d'utilisation de la cytométrie en flux dans le diagnostic de l'HPN

Ce qui distingue la cytométrie en flux des autres techniques analytiques et préparatives est qu'elle réunit les cinq caractéristiques essentielles suivantes : analyse quantitative, sensibilité de détection, rapidité, analyse multiparamétrique cellule par cellule et tri.

1-L'analyse quantitative qui permet de quantifier les paramètres observés est un atout majeur par rapport à la microscopie optique courante. Au microscope, il est difficile de classer des cellules en plus de quatre catégories selon leur fluorescence : “négatives”, “faibles”, “moyennes”, “fortes”. Un cytomètre avec amplificateur logarithmique permet de quantifier rigoureusement chaque critère optique sur une gamme de 1 à plusieurs millions d'unités arbitraires de fluorescence.

2-La sensibilité de détection est la deuxième caractéristique de la CMF. En effet, en immunofluorescence, il est possible de discerner le bruit de fond d'une population de cellules lymphoïdes portant environ 1000 déterminants antigéniques par cellule.

3-La vitesse de travail est très élevée et on obtient, en quelques secondes, une signification statistique du comptage bien supérieure à celle obtenue classiquement par un microscope optique, même pour une sous-population de cellules très minoritaires.

4-L'Analyse simultanée de plusieurs paramètres est permise par la CMF qui offre la possibilité de travailler en même temps sur plusieurs paramètres. Aucune autre méthode, qu'elle soit physico-chimique (centrifugation en gradient, élutriation) ou immunologique (panning, colonnes, rosettes) n'offre cette polyvalence.

5- le tri est la dernière caractéristique de la CMF dans la mesure où les cellules peuvent être isolées avec des taux de pureté supérieurs à 99% et remises, par la suite, en culture

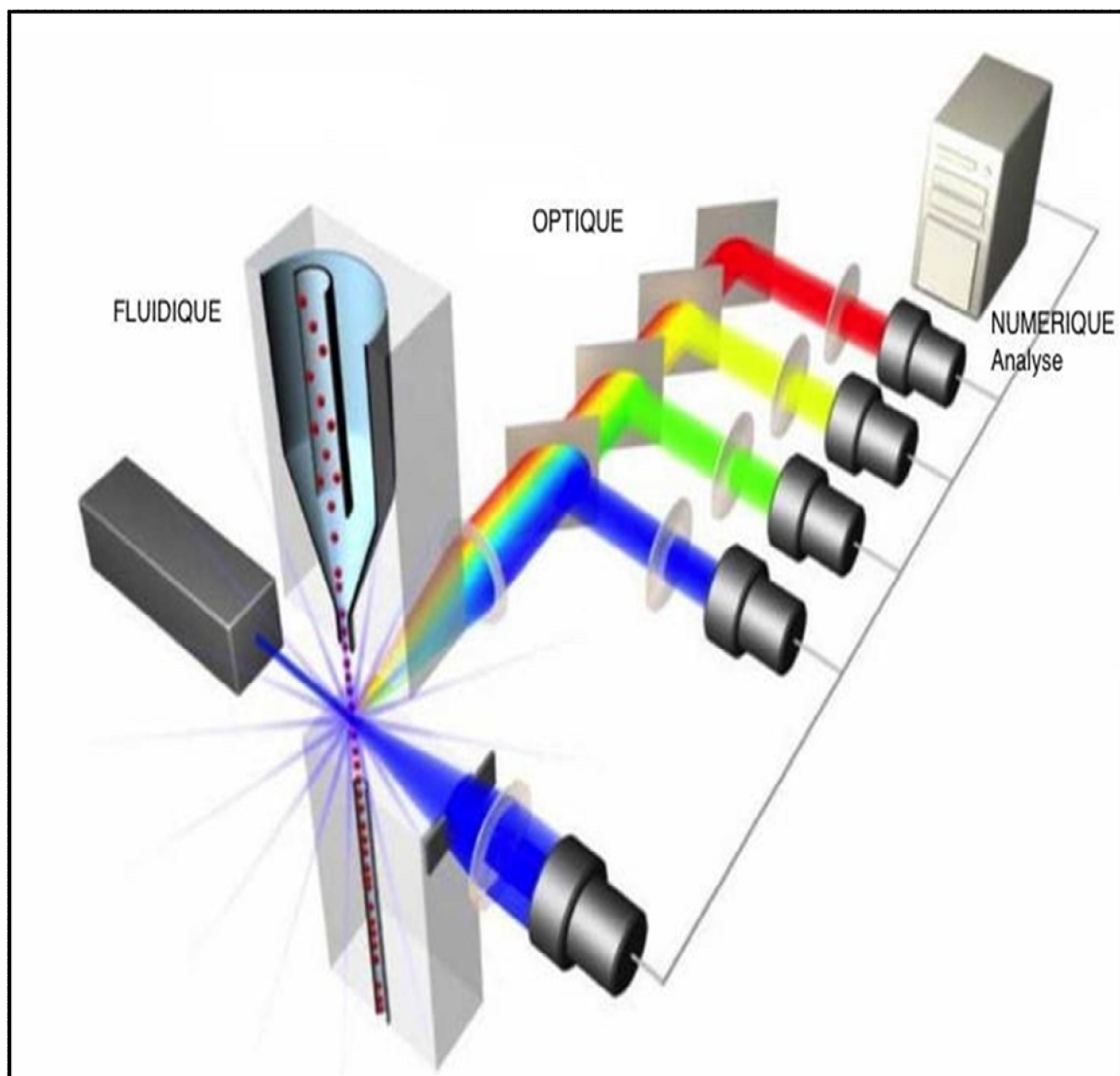


Figure 10 : Principe simplifié d'un cytomètre en flux [112].

Principe de fonctionnement d'un analyseur-trieur

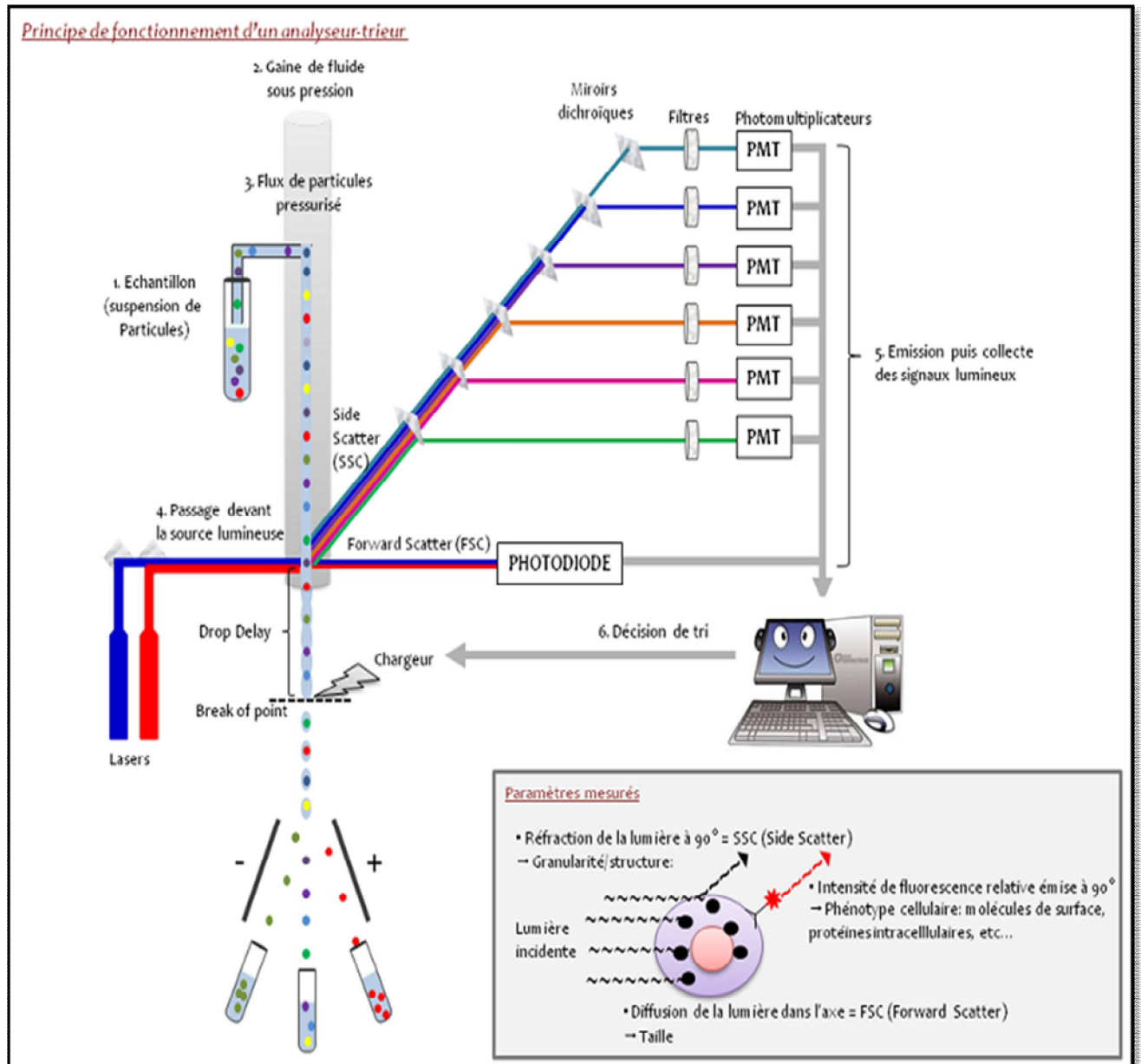


Figure 11: Principe du fonctionnement d'un analyseur trieur dans le cadre de la cytométrie [113]

La cytométrie est devenue le test de référence pour le diagnostic de cette maladie. Elle est plus sensible et plus spécifique que les autres méthodes [1].

Comme l'HPN est une maladie de la cellule souche hématopoïétique, le clone peut être détecté dans toutes les cellules sanguines. Ainsi grâce à des anticorps monoclonaux, le clone HPN est mis en évidence pour sa déficience en antigènes à ancrage GPI.

La cytométrie en flux mesure la taille du clone HPN en utilisant un petit échantillon de sang prélevé dans le bras. Elle consiste à examiner les cellules sanguines individuelles afin de déterminer la présence de protéines à ancre GPI à leur surface qui les protègent du système immunitaire. Si ces protéines sont présentes, la cellule sanguine est normale (cellule de type I).

Par contre, si elles ne sont que partiellement présentes ou complètement absentes, la cellule est une cellule HPN de type II ou III, respectivement. L'examen en cytométrie de flux doit étudier au moins 2 molécules ancrées GPI et 2 populations cellulaires différentes. Le seuil de sensibilité de la technique retenu pour la plupart des laboratoires est de 5 %.

Ainsi par exemple une personne ayant 60 % de cellules sanguines sans protéines à ancre GPI et 40 % de cellules normales à une taille de clone HPN de 60 %.

La proportion de clones HPN peut varier considérablement. Certaines personnes peuvent avoir très peu de cellules HPN et d'autres près de 100 %. En outre, la taille du clone HPN peut varier au fil du temps et doit être contrôlée régulièrement car elle peut aider à mieux comprendre la maladie. Il n'est pas rare que la taille du clone HPN augmente après le traitement (par exemple avec des médicaments comme les immunoglobulines [ALG] ou les globulines anti-thymocytaires [ATG]).

Il est à remarquer qu'en général, les médecins se réfèrent au clone de globule blanc ou granulocytaire lorsqu'ils parlent de la taille du clone HPN. Cela est dû au fait que les globules blancs ne sont pas détruits par le système du complément et ils constituent donc une mesure plus stable que les globules rouges qui sont vulnérables à la déplétion ou peuvent être présents en raison d'une transfusion sanguine, donc non produits par la propre moelle osseuse du patient. Les marqueurs GPI-liés les plus utilisés sont énumérés dans le **tableau n° 13** [63].

Il n'existe pas de consensus sur la façon de procéder. Le choix des anticorps monoclonaux dépend des pratiques de chaque laboratoire [63]. De nouvelles données provenant de l'expérience de laboratoires indiquent que certains réactifs sont inférieurs à d'autres. Ainsi, bien que les CD55 et CD59 soient largement utilisés (anticorps historiques et présents sur toutes les cellules hématopoïétiques) pour la détection de neutrophiles, de monocytes et de GR, ces réactifs ne sont pas aussi performants que les anticorps dirigés contre d'autres antigènes [63,64].

La cytométrie en flux doit être effectuée sur des échantillons de sang périphérique prélevés dans des tubes EDTA dans les 24 à 48 heures. Ces échantillons doivent être conservés à température ambiante pendant 24 heures (+ 4 °C pendant 48 heures). Cependant, il est recommandé de traiter au plus court intervalle de temps possible pour obtenir des résultats précis. Comme l'expression des protéines GPI ancrées dans les cellules hématopoïétiques est faible, l'examen de la moelle osseuse n'est pas recommandé.

Antigène	Fonction	Distribution cellulaire
CD14	Récepteur endotoxinique (récepteur lipopolysaccharide)	Expression forte par les monocytes ; faible par le PNN
CD16	Récepteur de faible affinité pour Fc des IgG : FcγR III (2 isoformes)	PNN (polymorphisme, ancrage (GPI) cellules NK et lymphocytes T (forme transmembranaire)
CD24	Molécule d'adhésion	Lymphocytes B et PNN
CD48	Possible récepteur /ligand se liant au CD2	Lymphocytes et monocytes
CD52	Inconnu	Lymphocytes et monocytes (faible)
CD55 (DAF)	Régulation du complément ; limite la formation du C3 convertase	Toutes les cellules Hématopoïétiques
CD58	Adhésion ; signal de co-stimulation	Toutes les cellules hématopoïétiques, une forme transmembranaire et une GPI-liée
CD59 (MIRL)	Inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire et protège de la lyse médiée par le complément	Toutes les cellules hématopoïétiques et aussi non- hématopoïétiques
CD66b	Adhésion homo/hétérophilique ; activation cellulaire	PNN, cellules épithéliales
CD87 (uPAR)	Convertit le plasminogène en plasmine	Cellules T, NK, monocytes, PNN, et les cellules non- hématopoïétiques ; expression faible en augmentant avec activation

Tableau 13 : Les marqueurs GPI-liés les plus utilisés [114]

d) L'apport du FLAER dans la cytométrie en flux

Plus récemment, une nouvelle technique a été développée. Connue sous le nom de FLAER (Fluorescent AERolysin), elle est issue d'une pro-toxine bactérienne.

Il ne s'agit donc pas d'un anticorps monoclonal. *Aeromonashydrophila* produit une pro-toxine, la pro-aérolysine, qui après clivage protéolytique de la partie C-terminale (par une enzyme membranaire de la cellule cible) libère la forme active, l'Aérolysine [65, 66].

Le peptide final est cytolytique (formation de canaux). Cette pro-toxine a la spécificité de se lier à l'ancre glycosyl-phosphatidyl-inositol elle-même [67, 68], cependant sa fixation est moindre sur les ancras des GR (CD55 et CD59 à cause de leur glycosylation différente).

Initialement, la pro-aérolysine a été utilisée pour enrichir les petits clones HPN en lysant les cellules normales. Par la suite, une version non-lytique couplée à un fluorochrome (Alexa Fluor 488) a été développée.

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. 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 nulle dans la population anormalement sensible au complément.

e) La Cytométrie en flux de haute précision

Dans l'ancien système, il était difficile d'arrêter un seuil de différenciation des mesures pour se prononcer sur le diagnostic. Avec la cytométrie en flux de précision, il suffit d'une variation de 3~15 % du taux d'expression du CD55 et du CD59 pour établir le diagnostic de l'HPN classique. Dans le cas de l'HPN subclinique, le clone représente souvent moins de 0,1 % de la population étudiée. La cytométrie standard, monochromatique, n'est plus suffisante et 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 [64].

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 qui ne représenteraient 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.

Le **tableau n°14** donne les situations de signes cliniques ou d'état des patients où les autres examens ne suffisent pas et où la cytométrie en flux est recommandée tout en précisant sur quel type de cellule l'examen sera porté, quand et quel genre de technique est opportune.

Pour la recherche du clone HPN, Onkopedia donne des indications précises sur la démarche à suivre. Ces indications sont présentées dans le **tableau n° 15** [115].

Population visée	Recommandations
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 six mois pendant deux 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 immunosuppressives). * 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 deux raisons suivantes : (1) L'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 14 : Recommandations pour la cytométrie en flux dans le diagnostic et la gestion de l'HPN [109]

Anémie hémolytique acquise à test de Coombs négatif (sans signes d'anémie hémolytique microangiopatique)

Hémolyse intra vasculaire (haptoglobine indétectable, hémoglobinurie, hémoglobine plasmatique libre élevée)

Thromboses avec au moins un des critères suivants :

- **Localisation « atypique » (thrombose d'un sinus veineux, syndrome de Budd-Chiari, thrombose de la veine mésentérique, porte ou splénique, thrombose des veines dermiques)**
- **Thromboses (indépendamment de leur localisation) chez des patients présentant des signes d'anémie hémolytique (LDH élevée /haptoglobine abaissée)**
- **Thromboses (indépendamment de leur localisation) en rapport avec une cytopénie d'origine indéterminée**

Patients avec anémie ferriprive d'origine indéterminée (après exclusion minutieuse d'autres causes) en relation avec des signes d'anémie hémolytique

Diagnostic ou forte suspicion d'anémie aplasique

Diagnostic de syndrome myélodysplasique (uniquement en cas de faible score WPSS), en particulier en cas de syndrome myélodysplasique hyperplasique

Signe de crises douloureuses abdominales récidivantes d'origine indéterminée ou de dysphagie, en particulier en cas d'hémolyse concomitante

La présence d'un clone HPN est un argument fort en faveur du diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique et en défaveur d'une étiologie constitutionnelle.

WPSS=WHO classification –based Prognostic Scoring System.

Tableau 15 : Indications pour la recherche d'un clone HPN adapté d'après

Les recommandations Onkopedia [115]

f) La présentation des résultats

Le rapport de cytométrie doit contenir :

- La taille des clones de chaque lignée cellulaire testée ;
- La distribution des érythrocytes en types I, II et III ;
- Le niveau de sensibilité utilisé ;
- Les résultats des analyses précédentes afin de surveiller l'évolution de la taille du clone.

g) Analyse des résultats de la cytométrie en flux dans différentes séries de cas.

Notre panier de comparaison est constitué par les études notamment, Nishimura (USA 2004) [12], Nishimura (Japon 2004) [12], Kelly (USA 2011) [50], Lee (Koréa 2013) [14], Schrezenmeier (International 2014) [15] et Wang (Taiwan 2016) [16].

Certaines études, dont la nôtre, donnent le résultat sans préciser le type de marqueur utilisé. Sur les granulocytes, aucune étude, à part la nôtre, n'a distingué entre les PNN et les monocytes.

Conformément au **tableau n°16**, la comparaison de la taille du clone retenue pour chaque étude, permet de décliner le constat suivant :

❖ Taille du clone HPN estimée à partir des érythrocytes

La valeur de la taille médiane du clone HPN pour les autres études est de 38,8%. La taille minimale enregistrée est de 28,1% et correspond à l'étude de Lee et al [14]. La taille maximale estimée à 45% est celle de l'étude de Nishimura et al (USA) [12].

Pour notre étude, l'évaluation sur les érythrocytes n'a pas été faite et par conséquent seule la taille du clone estimée à partir des granulocytes servira pour la comparaison internationale.

❖ Taille du clone HPN estimée à partir des granulocytes

La valeur médiane de la suite des tailles du clone HPN est de 69,1%. La taille oscille entre un minimum de 46,2% étude Nishimura et al (Japan) [12] et un maximum de 96,4% étude Kelly et al [50].

Pour notre série, l'estimation de la taille a été effectuée simultanément sur les PNN et les monocytes.

Sur les PNN l'estimation a donné comme résultat une valeur médiane de 88 % [1,1- 95].

Sur les monocytes la valeur médiane a été de 85 % [23,7 - 91].

Tout cela aboutit à une valeur médiane moyenne de 86,5% dépassant la valeur médiane des autres études de 25%. Ce résultat est supérieur à celui de quatre études de comparaison parmi les six, inférieur à celui des deux autres et se rapproche le plus au cas taiwanais.

Il est également à relever que les données de notre étude vérifient dans une large mesure le constat rapporté par l'étude américano-japonaise mentionnant que

« dans les deux cohortes de malades (américains et japonais), un plus grand clone d'HPN était associé aux symptômes classiques de l'HPN, tandis qu'un plus petit clone d'HPN était associé à une aplasie médullaire ». En effet, **le tableau n° 16** sur la taille du clone de nos patients montre effectivement que la plus petite taille du clone recherchée sur les PNN (1,1) ou sur les monocytes (23,7) correspond bien au patient n°6 qui est HPN –Aplasie [12].

Rubriques	Médiane de la taille des clones HPN des granulocytes en %	Médiane de la taille des clones HPN des érythrocytes en %
Nishimura (2004) USA [12]	CD59(-) : 68,6 CD55(-) : 71,6	CD59(-) : 45,0 CD55(-) : 39,5
Moyenne	70,1 (68,6 - 71,6)	42,25 (39,5 - 45)
Nishimura (2004) Japon [12]	CD59(-) : 42,8 CD55(-) : 49,6	CD59(-) : 37,8 CD55(-) : 41,1
Moyenne	46,2 (42,8 - 49,6)	39,45 (37,8 - 41,1)
Kelly (2011) USA [50]	96,4 (41,8 - 100)	34,0 (2,9 - 100)
Lee, (2013) (Koréa) [14]	48,8 (0 - 100)	28,1 (0 - 99,8)
Schrezenmeier (2014) International [15]	68,1 (0,01 - 100)	-
Wang (2016) (Taiwan) [16]	92,5 (1,3 - 99,8)	38,8 (3,9 - 95,2)
Notre étude 2019) (Maroc)	Sur PNN 88 (1,1 - 95) Sur monocytes 85 (23,7 - 91)	-
Moyenne	86,5 (1,1-91)	-
Valeur médiane	69,1	38,8
Extrêmes	(46,2 – 96,4)	(28,1 – 45)

Tableau 16 : Comparaison internationale entre les différentes études concernant la taille du clone.

3-2-3 Imagerie

a) L'Echographie Doppler

C'est le moyen de première intention pour la recherche des **thromboses portales** superficielles et profondes. Le développement des techniques couplées à l'imagerie en deux dimensions, surtout le doppler couleur, permet une grande sensibilité dans les examens et offre aujourd'hui la possibilité de suivre le malade et de le surveiller au cours du traitement avec des moyens moins invasifs [69]. En cas de thrombose veineuse, notamment sus-hépatique, portale ou mésentérique, l'échographie doppler permet d'affirmer la thrombose par l'existence d'un matériel échogène au sein de la lumière anéchogène des vaisseaux.

b) Le Scanner ou Tomodensitométrie (TDM)

La TDM est un examen performant pour le diagnostic de thrombose récente, aiguë ou d'infarctissement notamment hépatique, splénique ou mésentérique. L'examen se base sur l'injection de produits de contraste iodés (opacifiants) qui peuvent être responsables d'épisodes hémolytiques au cours de cette maladie. La TDM recherche des anomalies qui ne sont pas visibles sur des radiographies standards ou à l'échographie [70].

La **figure n°11 illustre** les résultats d'échodoppler et de la TDM hépatique d'un malade présentant **un syndrome de Budd-Chiari**.

4 – La classification

Comme présenté au **tableau n°17**, l'international PNH Interest Group a proposé une classification qui tient compte du contexte clinique et des variations biologiques [71].

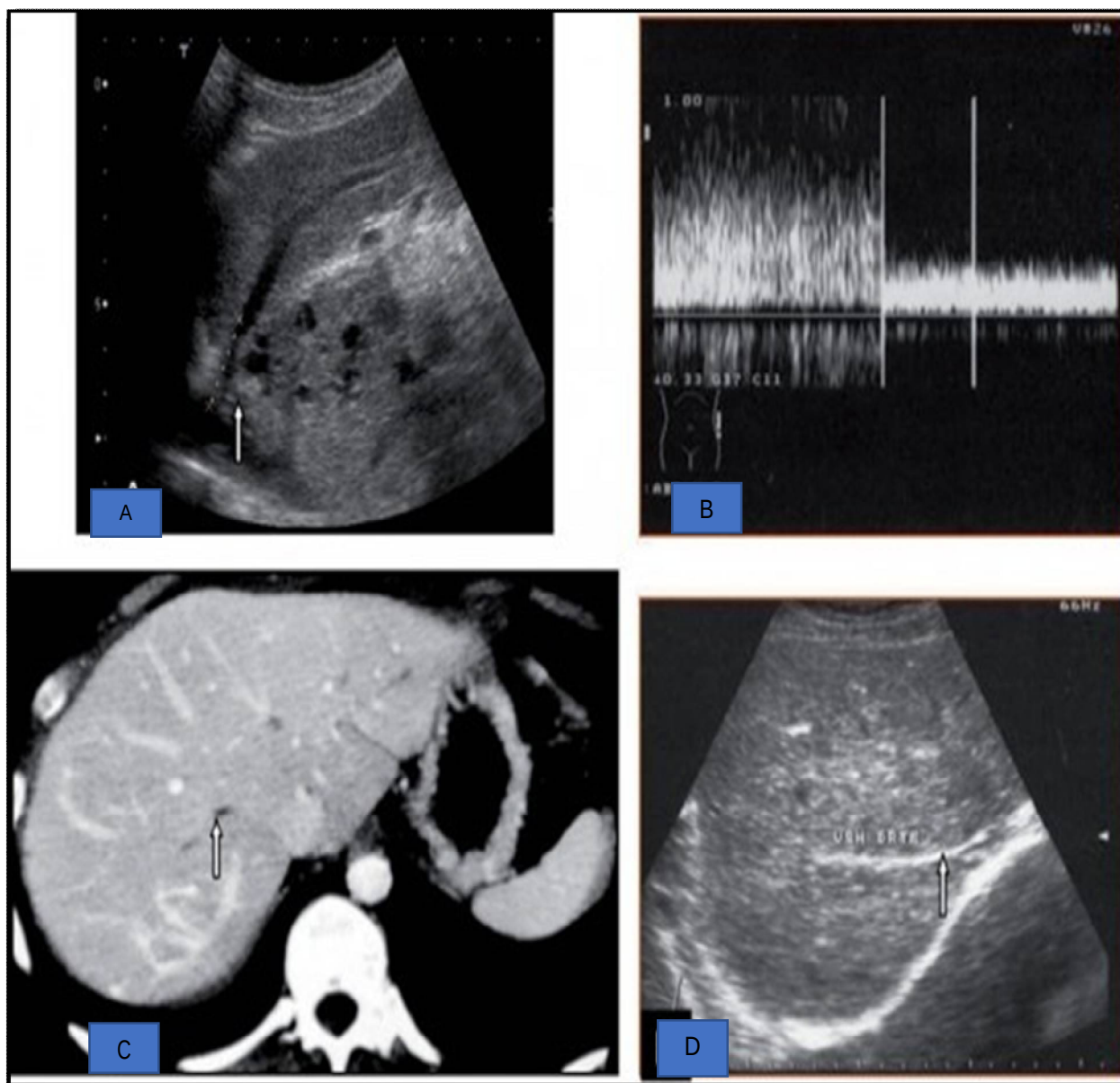
Dans l'HPN Classique, les patients présentent les manifestations cliniques de l'hémolyse intra vasculaire, mais aucun autre symptôme correspondant à une anomalie pathologique médullaire. La moelle est riche avec une hyperplasie érythroïde et une morphologie normale à subnormale, sans aucune anomalie caryotypique récurrente.

A titre d'exemple, la Société française d'hématologie qui a une expertise incontestable dans ce domaine a inclus dans cette catégorie, lors de son étude de 2005, les patients présentant des signes cliniques d'hémolyse intra-vasculaire n'ayant aucun signe d'insuffisance médullaire. Mais, elle a également inclus les patients présentant une thrombose au moment du diagnostic considérant que cette sous-catégorie est associée à une propension à la thrombose [1], les patients présentant une anémie uniquement (moins de 120 g / L [12 g / dL]) et / ou une thrombose au diagnostic. Le nombre de neutrophiles et le nombre de plaquettes étaient, selon les critères, supérieurs à $1,5 \cdot 10^9$ cellules/L et à $120 \cdot 10^9$ cellules/L, respectivement.)

Dans l'HPN associée à une autre pathologie médullaire, les patients présentent les manifestations cliniques de l'hémolyse intravasculaire, mais aussi de façon concomitante, ou dans leur historique, une pathologie liée à un désordre médullaire. L'analyse de la moelle osseuse et la cytogénétique sont utilisées pour déterminer si l'HPN est associée à un syndrome myélodysplasique, une anémie arégénérative, ou tout autre myélopathie. Une

anomalie génétique spécifique d'une pathologie médullaire peut permettre d'orienter le diagnostic.

Sur le plan pratique, la SFH a considéré dans son étude de 2005 les patients atteints du syndrome de l'anémie aplasique-HPN (syndrome de l'AA-HPP), ceux diagnostiqués avec au moins deux ou trois cytopénies du sang périphérique (taux d'hémoglobine : inférieur ou égale à 100g/L [10g/dL], nombre de plaquettes : inférieur ou égal à $80 \cdot 10^9$ cellules/L, et nombre de neutrophiles : inférieur ou égal à $1 \cdot 10^9$ cellules / L) [1].



A) et B) Echodoppler montrant une sténose courte avec modification du flux au doppler

C) TDM thrombus visible dans les veines sus-hépatiques (VSH) ;

D) cordon fibreux

Figure 12: Échodoppler et TDM hépatique diagnostics du Syndrome de Budd-Chiari [69].

HPN classique	HPN/insuffisance médullaire	HPN subclinique
Signes d'hémolyse intra vasculaire	Signes d'hémolyse intra vasculaire	Pas de signes d'hémolyse Clone CMF
Absence d'anomalie médullaire	Anomalie médullaire sous-jacente : - - Aplasie médullaire ; - - MDS	Anomalie médullaire Aplasie médullaire +++ Anémie réfractaire

Tableau 17 : Classification de l'HPN selon l'international PNH Interest Group [71].

L'HPN Subclinique est définie comme la catégorie où les patients ne présentent aucun symptôme clinique ou biologique d'hémolyse. Dans certains cas, une petite proportion inférieure à 0,5 % de cellules HPN peuvent être détectées en utilisant une cryométrie de haute précision, principalement dans les anémies arégénératives et les syndromes myélodysplasiques. Dans ces cas précis, l'existence de ce petit clone serait un marqueur de l'origine auto-immune de la maladie et de sa bonne réponse aux traitements [71].

Pour la SFH, les patients qui ne remplissaient pas les critères des 2 dernières sous-catégories ont été affectés à cette sous-catégorie appelée aussi HPN intermédiaire.

En outre, il est à remarquer qu'il existe un système de classification franco-américain britannique noté (FAB) et utilisant des critères de diagnostic standardisés sur la base duquel s'établissent les diagnostics de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë.

5- La conduite du diagnostic

Le retard du diagnostic de l'HPN est surtout le fait du manque de familiarité des cliniciens non spécialistes avec les symptômes et les signes de la maladie en raison de sa rareté. De nombreuses directives de diagnostic sont disponibles notamment celles provenant :

- Du Groupe d'éducation et d'étude de l'HPN [PNH Education and Study Group l'HPN (PESG)] ;
- Du groupe d'intérêt international de l'HPN ;
- De l'Organisation nationale pour les maladies rares [National Organization for Rare Disorders (NORD)] ;

- De la Société internationale de cytométrie clinique [International Clinical Cytometry Society (ICCS)] ;
- Du consensus international d'experts basé sur le monde réel.

En dépit de tout cela, l'expérience clinique en matière de dépistage et de diagnostic de l'HPN n'a pas abouti à un résultat clair. Pour combler cette lacune et aider les non-spécialistes à identifier les symptômes précoces et aboutir au diagnostic éventuel de l'HPN, un groupe international d'experts en HPN a été réuni afin de développer un algorithme de dépistage et un algorithme de diagnostic qui soient pertinents sur le plan clinique.

En 2019 un groupe d'experts internationaux de la PNH d'Amérique du Nord, d'Europe et du Japon a pu élaborer un algorithme consensuel et pertinent du point de vue clinique, fournissant aux cliniciens non spécialistes des conseils pratiques sur le dépistage et le diagnostic de l'HPN [72].

Une méthodologie modifiée de Delphi a été mise à contribution et un consensus a été atteint pour 95% des points de décision en matière de dépistage et de diagnostic et pour 90% des tests requis aux points de décision.

L'algorithme a été conçu autour de l'identification des principaux symptômes (anémie, événements thrombotiques, urines foncées et / ou douleurs abdominales intermittentes) et des diagnostics existants qui devraient être des signaux pour la prise en compte de l'HPN sous-jacente (**Figure n° 12**).

Il doit être appliqué aux patients présentant l'un des symptômes principaux, accompagné de signes de dysfonctionnement de la moelle osseuse, d'hémolyse ou de thrombose.

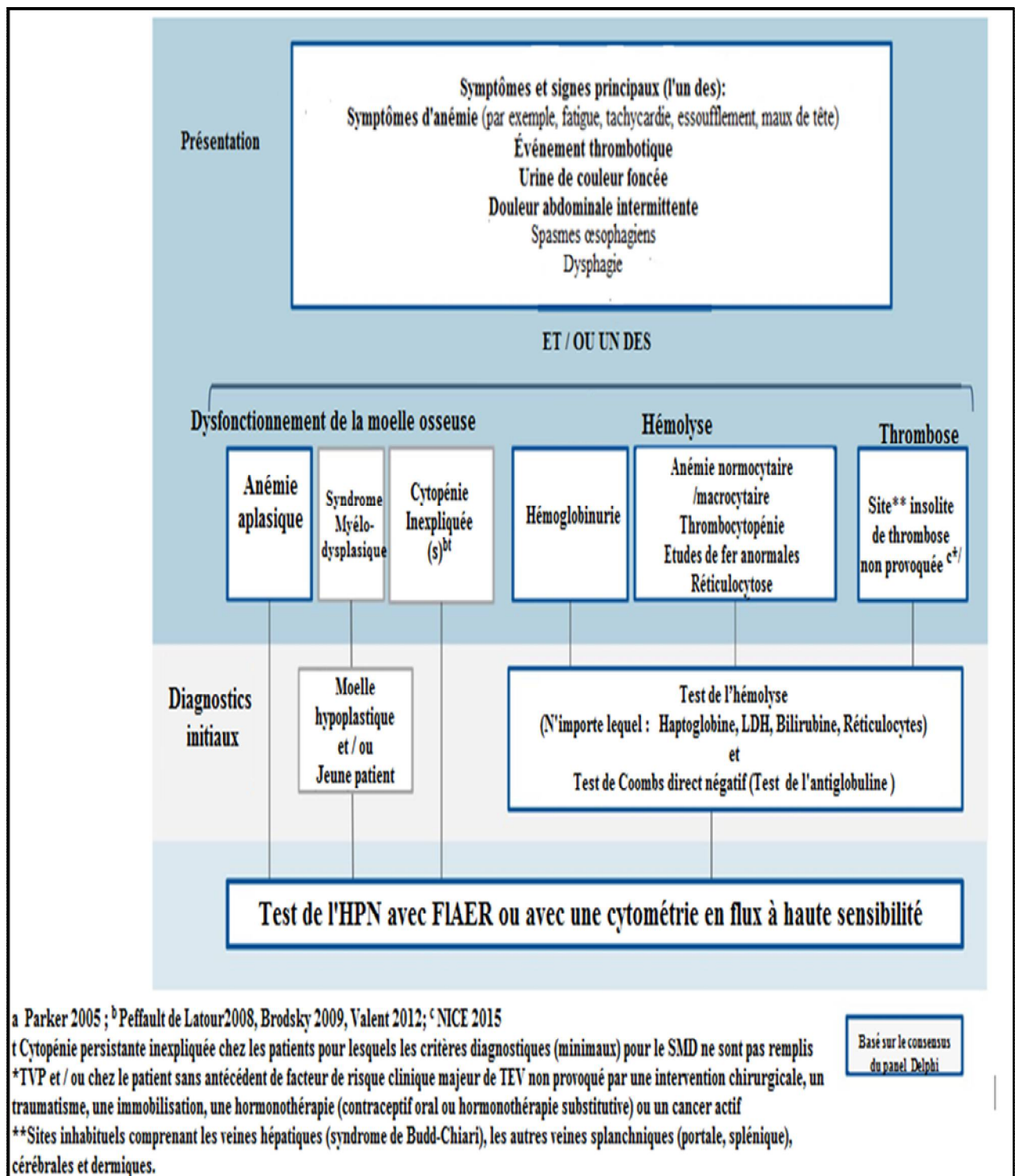


Figure 13 : Algorithme consensuelle du dépistage et de diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique nocturne [72].

V-Le Diagnostic Différentiel

Le tableau clinique souvent polymorphe de l'HPN doit pousser le clinicien à éliminer les éléments pouvant fausser le diagnostic [73]. L'HPN doit être distinguée des anémies hémolytiques immunes notamment de l'hémoglobinurie paroxystique au froid et de la maladie des agglutinines froides ainsi que de la dysérythropoïèse de types II (HAMPAS : Héridatary Erythroblastic Multinucléarity with a Positive Acidified Serum test).

En générale, l'HPN est suspectée en cas d'anémie hémolytique inexpliquée à test de Coombs direct négatif. Il faut donc éliminer les autres causes d'hémolyse corpusculaire et extracorpulaire. Les thromboses survenant chez des sujets jeunes doivent faire éliminer d'autres maladies thrombophiliques (maladie de Behcet, l'homocystinurie familiale, syndrome des antiphospholipides et la néoplasie). En cas d'urgence et devant des douleurs abdominales, il faut éliminer les tableaux chirurgicaux aigus en particulier ceux d'appendicite, de péritonite ou de colique hépatique [73].

VI- LE DIAGNOSTIC EVOLUTIF

1- L'évolution et le pronostic

L'évolution de l'HPN est émaillée de plusieurs complications déterminant le pronostic de la maladie. Les épisodes d'hémolyse, de thromboses et d'infections représentent l'essentiel de ces complications.

La survie actuelle de l'HPN est de 65% à 10 ans et de 45% à 15 ans. La durée médiane de survie avant l'avènement de l'éculizumab était de 22 ans [1,43]. Certaines équipes ont décrit des patients en rémission complète spontanée de plus de 10 ans après le diagnostic ; toutefois chez ces mêmes malades, le déficit d'expression d'antigènes GPI dépendants peut persister sur certaines sous-populations lymphocytaires [75].

Les thromboses et les complications infectieuses représentent les causes les plus fréquentes de décès [76]. Parmi les sujets HPN, 19% présenteront une complication infectieuse au cours de l'évolution de leur maladie, 30% développeront une thrombose veineuse 8 ans après le diagnostic et 50% après 15 ans [76, 43]. Les hémorragies sont rarement la cause du décès.

Selon l'étude de la société française d'hématologie [1], la forme classique d'HPN est grevée d'un moins bon pronostic (médiane de survie de 18 ans alors que cette dernière n'était pas atteinte pour la forme aplasique). Dans le temps, environ 20 % des patients ayant une forme classique développaient une aplasie médullaire, témoignant de l'étroite relation entre HPN et aplasie médullaire.

Concernant la forme aplasique, on retrouve un rôle protecteur du traitement immunosuppresseur. Ces éléments de pronostic doivent désormais être réévalués à l'ère de l'éculizumab.

Dans une étude française, les données de 123 patients traités par l'éculizumab depuis 2005 ont été analysées et leur devenir a été comparé à celui de 191 patients similaires d'une cohorte historique [77]. Le taux de survie à six ans des patients atteints d'une forme hémolytique a été de 92 % ([IC] à 95 % : 87–98) dans la cohorte récente contre 80 % (IC 95 % : 70–91) dans la cohorte historique (hazard ratio [HR] : 0,38 ; IC 95 % : 0,15–0,94 ; p = 0,037). Cela est avant tout lié à une incidence moindre de thromboses (4 versus 27 %).

a) Les facteurs de pronostic

D'après la société française d'hématologie, les facteurs de pronostic sont globalement les suivants [1] :

- Un âge supérieur à 55 ans au moment du diagnostic.
- Un âge dépassant les 40 ans au diagnostic.
- Une thrombopénie au diagnostic.
- Le développement d'une thrombose dans le cours de l'évolution.
- Le développement d'une insuffisance médullaire.
- Une transformation myélodysplasique ou leucémique.
- Une résistance à une première ligne de traitement.
- La grossesse constitue également un facteur aggravant de la maladie, en favorisant les poussées hémolytiques et les complications (infections, hémorragies de la délivrance). Des avortements et des morts in utero sont fréquents, mais certaines grossesses ont pu être menées à terme.

- L'étude Nishimura aux États-Unis et au Japon a relevé en plus l'infection urinaire et l'insuffisance rénale comme facteurs pronostics défavorables [12].
- L'étude espagnole de Muñoz- Linares a rapporté que la présence de douleurs abdominales et de spasmes œsophagiens dans la symptomatologie des malades est associée à un mauvais pronostic [17].

Rubriques	Société [1] Française d'hématologie	Nishimura [12]		Muñoz-[17] Linares
		USA	Japon	
Année de référence	1996	2004	2004	2013
Nombre de patients	220	176	209	56
Période d'étude en années	46	36	28	40
Site de population	France	Duke University	Multicentres	Espagne Hôpital Puerta
Age moyen du diagnostic l'HPN	33	30	45	32
Ages extrêmes	(6–82)	(4–80)	(10–86)	(13–84)
Décès en Nb de morts	71 Soit 32%	NR	NR	12 Soit 21%
Facteurs pronostiques défavorables	- Age > 55 ans - Thrombose -SMD / LAM -Thrombopénie	- Age >50 ans - Leucopénie - Infection - Thrombose (USA) - Insuffisance rénale (Japon)		-Thrombose -Spasmes œsophagiens -Douleurs abdominales
Nombre de décès par cancer	4 (3 SMD / 1 LAM)	13 (9 SMD / 4 LAM)		5 pancréas, Poumon, Hépatocarcinome Et 2 lymphomes

NR : Non rapporté ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LAM : Leucémie aigüe myéloïde

Tableau 18 : Facteurs pronostics selon certaines études internationales [1, 12,17]

2 -Les hémopathies associées

2-1 L'aplasie et l'HPN

Au cours de l'aplasie médullaire, un tiers des patients présentent un clone HPN soit au diagnostic soit au cours de l'évolution. 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 GPI ancré auraient ainsi un avantage de survie les mettant à l'abri de l'agression auto-immune et favorisant leur expansion [42].

2-2 La leucémie et les 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 souches déficientes PIG-A [42].

Un taux important de patients HPN avec des complications de leucopénie présente des syndromes myélodysplasiques (SMD). Ces patients ont un risque élevé d'évoluer vers une leucémie, parce qu'ils ont clairement des mutations de gènes supplémentaires autres que la mutation de PIG-A, de sorte qu'un risque de leucémie est susceptible d'apparaître. Un gène putatif muté chez les patients avec l'HPN SMD est le p15NK4B.

Ces patients ont un phénotype HLA DR15 et une bonne réponse à la cyclosporine [64].

2-3 Les autres hémopathies et l'HPN

Les signes cliniques et/ou biologiques de l'HPN sont constatés à l'occasion d'autres maladies, qu'elle précède parfois. Il s'agit de leucémies myéloïdes chroniques (LMC) [45], de thrombocytémies, d'erythroleucémies, de dysplasies hématopoïétiques ou myélodysplasiques [47], de leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), de syndromes lymphoprolifératifs ou de myélomes [45].

VII- LES COMPLICATIONS

Les plus graves épisodes de l'HPN résident dans les complications qui peuvent survenir tout au long de l'évolution de la maladie. Il s'agit essentiellement des complications thromboemboliques et des complications infectieuses.

1- Les thromboses

La thrombose dans l'HPN peut survenir à n'importe quel site, mais la thrombose veineuse est plus fréquente que l'artériel. Pour des raisons peu claires, les sites communs incluent les veines intra-abdominales (hépatique, portale, mésentérique, splénique, etc.) et cérébrales (sinus sagittal supérieur, sinus latéral, sinus caverneux et sinus sigmoïde) en plus des artères coronaires.

Comme illustré à la **figure n°13**, la physiopathologie des thromboses au cours de l'HPN est caractérisée par la conjonction d'hémolyse intra-veineuse, de dérégulation de l'hémostase, d'activation plaquettaire, de dysfonction endothéliale et de l'état pro-inflammatoire.

Quant à la thrombophilie dans l'HPN, elle est multifactorielle. L'absence de protéines régulatrices du complément ancrées au GPI (CD55 et CD59) sur les plaquettes HPN conduit à la formation de microparticules prothrombotiques [79].

Des taux élevés d'hémoglobine libre entraînent le piégeage de l'oxyde nitrique (NO), qui contribue à l'activation et à l'agrégation des plaquettes. L'activation du complément contribue également à la tendance prothrombotique des patients atteints d'HPN.

Plus précisément, C5a peut entraîner des processus pro-inflammatoires et pro-thrombotiques en générant des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-6, l'interleukine-8 et le facteur de nécrose tumorale.

Enfin, une fibrinolyse défectueuse résultant d'un déficit ou de l'absence de protéines liées au GPI telles que le récepteur activateur du plasminogène de type urokinase, l'héparane sulfate et un corécepteur ancré au GPI pour l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire a été supposée contribuer à l'état thrombophile dans l'HPN. **La figure n° 14** donne les principales hypothèses de survenue de la thrombose.

Il est difficile de savoir lequel de ces mécanismes contribue le plus à la thrombose dans l'HPN. Néanmoins, l'inhibition du complément est la stratégie la plus efficace pour arrêter la thrombose dans l'HPN [79].

Selon différentes études (Tableau n° 20) les thromboses touchent en moyenne 25,6% des patients. Ce taux varie entre 3,6% pour l'étude chinoise et 36% pour l'étude espagnole. Il est remarquablement bas chez les patients asiatiques (4,3% pour les japonais et 3,6% pour les chinois). Les américains et les européens ont des taux assez voisins (25,6% pour les français, 31,8% pour les américains et 36% pour les espagnoles). La fréquence des thromboses dans l'HPN pour les malades de notre étude (27%), se rapproche plutôt de ce dernier groupe et davantage du cas français.

1-1 Les thromboses cérébrales

Les thromboses cérébrales sont fréquentes et graves. Elles entraînent des convulsions, paralysie, aphasie, coma [80], qui sont d'installation subite, parfois précédées de céphalées. Ces dernières, isolées, durables et très pénibles, sont communes.

Le diagnostic peut être aidé par la TDM et éventuellement par l'artériographie cérébrale ; si elle paraît justifiée ; qui montre l'occlusion veineuse habituelle.

Il s'agit de thromboses du sinus longitudinal supérieur, des sinus latéraux, des veines corticales de la convexité ou des sinus caverneux [45].

1-2 Les Thromboses des veines abdominales

Elles intéressent la veine splénique ou porte et entraînent une augmentation douloureuse et rapide du volume de la rate et parfois sa rupture [81]. Les thromboses mésentériques sont considérées comme étant très fréquentes et responsables, dans la majorité des cas, des douleurs abdominales qui existent dans les 2/3 des cas [45].

Ces douleurs, souvent intenses, durables, posent le problème d'une intervention chirurgicale. Lorsque l'opération paraît justifiée, on constate des thromboses mésentériques, parfois des infarctus intestinaux. Elles sont parfois associées à une thrombose cave, qui peut être latente. Ces associations entraînent des douleurs abdominales, prise de poids, œdème des membres inférieurs et augmentation du volume de l'abdomen.

Un seul de nos malades a présenté une thrombose de la veine porte.

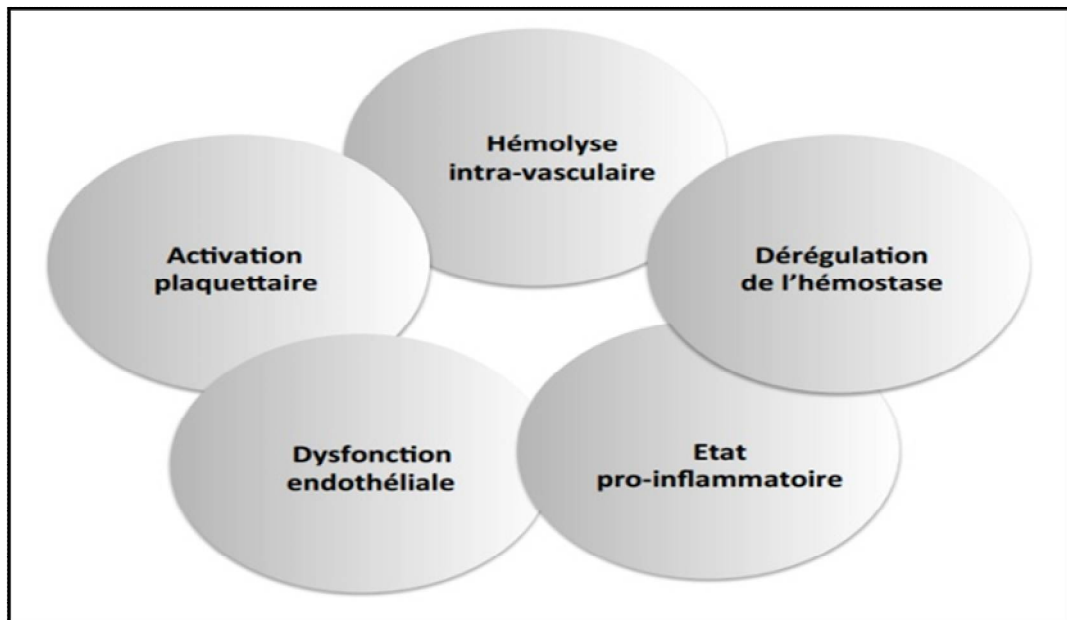


Figure 14 : Physiopathologie des thromboses au cours de l'HPN [79]

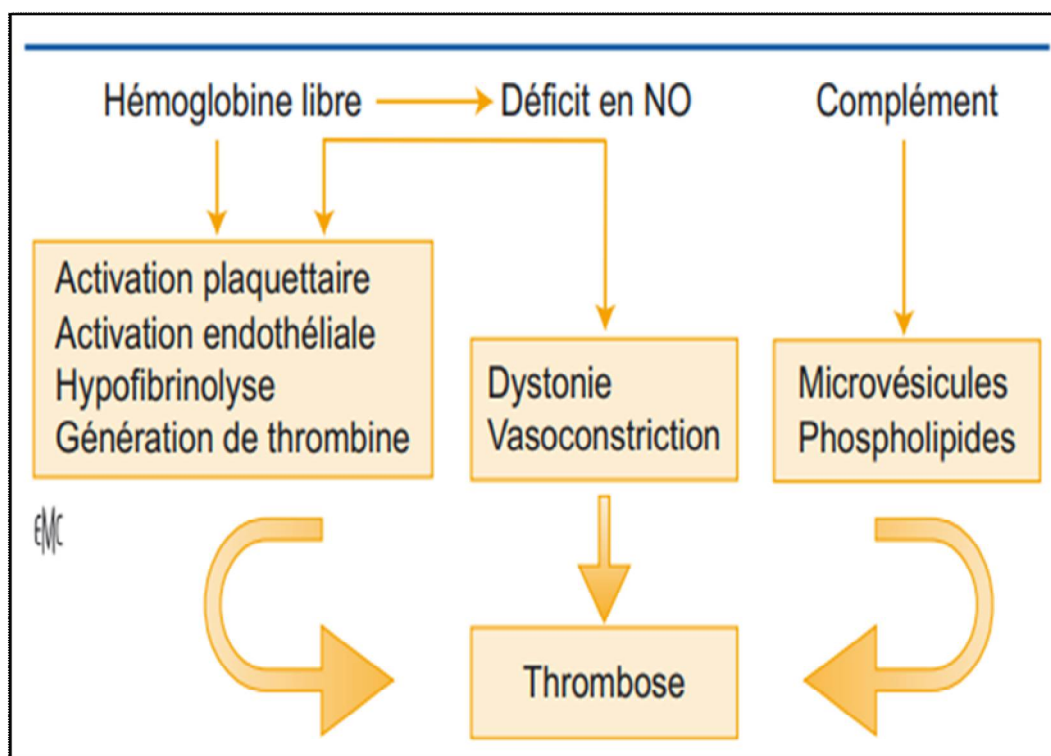


Figure 15 : Principales hypothèses expliquant la survenue de thromboses au cours de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne [37]

1-3 Le syndrome de Budd-Chiari

Le syndrome de Budd-Chiari résulte de l'obstruction du drainage veineux hépatique, des veinules hépatiques jusqu'à la partie terminale de la veine cave inférieure, quelle que soit la cause de l'obstruction. Par convention, on exclut la maladie veino-occlusive [99], bloc intrahépatique post-sinusoïdal dont l'atteinte initiale porte sur la cellule endothéliale sinusoïdale sans atteinte des veines hépatiques principales qui survient le plus souvent après l'exposition à des substances toxiques : alcaloïdes de la pyrolizidine, chimiothérapies, azathioprine, irradiation hépatique.

On classe le syndrome de Budd-Chiari en syndrome de Budd-Chiari primitif ou secondaire. Le syndrome de Budd-Chiari secondaire est défini par une obstruction endoluminale, par du matériel d'origine extravasculaire (tumeur bénigne ou maligne, abcès, kyste parasitaire ou non) ou par une compression extrinsèque [99].

Le syndrome de Budd-Chiari est primitif lorsqu'il est en rapport avec une sténose ou une thrombose comme c'est le cas dans notre pathologie (l'HPN).

Les manifestations cliniques de ce syndrome sont très hétérogènes. On en décrit des formes aiguës et des formes insidieuses :

- La forme aiguë, de caractère pseudo-chirurgical, est généralement mortelle en l'absence de traitement et se manifeste par des douleurs abdominales soudaines, des vomissements, une diarrhée, une fièvre, un ictère, un état de choc, une hépatomégalie franche et douloureuse (sans reflux hépato-jugulaire, avec parfois une ascite et un épanchement pleural droit) et des œdèmes des membres inférieurs par obstruction de la veine cave inférieure.
- Les formes chroniques et donc insidieuses, sont mortelles à long terme, et sont également caractérisées par une hépatomégalie [82], des douleurs abdominales, une fièvre, un ictère et une diarrhée. Le diagnostic, difficile

parfois, serait aidé par l'échographie et le scanner, mais l'échographie renseigne mieux sur le nombre et le siège des veines obstruées.

Le **tableau n°19** présente quelques indications sur le diagnostic et la fréquence des anomalies pro thrombotiques et du syndrome de Budd-Chiari (SBC) primitif dont l'HPN.

Les bases du traitement sont la correction des facteurs de risque de thrombose, le traitement anticoagulant au long cours, la recanalisation des veines obstruées par radiologie interventionnelle, le TIPS (anastomose porto systémique intrahépatique trans-jugulaire), et la transplantation hépatique en cas d'échec des procédés précédents [82].

Le syndrome de Budd-Chiari concerne 5% des patients HPN aux USA et en Espagne et quasi le double en France. Aucun cas n'a été enregistré dans notre étude [12,17].

Anomalies thrombopéniques	Fréquence en %	Diagnostic
Facteur V Leiden	12	Séquençage de l'ADN Résistance à la protéine C activée
Gène de la prothrombine G20210A	3	Séquençage de l'ADN
Protéine C	4	Dosage plasmatique
Protéine S	3	Dosage plasmatique
Antithrombine	3	Dosage plasmatique
Syndrome myéloprolifératif	49 29	Mutation jack 2 Mutation Ca1R
SAPL	25	Biopsie ostéomédullaire (BOM)
		Pousse spontanée des progénitures des érythrocytes sur BOM
		Anticorps anticardiolipide
		Anticoagulant circulant lupique
		Anti $\beta 2$ glycoprotéine I*
Hyperhomocystéinémie	22	Dosage plasmatique de l'homocystéine
		Mutation homozygote du gène MTHFR**
Hémoglobininurie paroxystique nocturne	19	Déficit CD55, CD59 dans les érythrocytes et granulocytes
Maladies diverses		Critères du groupe international d'étude Critères conventionnels
-Maladie de Behçet	4	
-Sarcoïdose	2	
-RCH	8	
- Connectivite	10	
Autres	30	
Contraceptifs	33	Interrogatoire
Grossesse < 3 mois	6	β HCG

* 2 prélèvements, 6 semaines d'intervalle. ** Méthylène tétrahydrofolate réductase

Tableau 19 : Anomalies prothrombotiques et syndrome de Budd-Chiari (SBC) primitif [82, 85,86]

1-4 L'Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension pulmonaire associée à une hémolyse intravasculaire a été mise au jour par des études chez des patients drépanocytaires, mais cela s'applique également aux patients hémolytiques atteints d'HPN. Le mécanisme à la base de l'hypertension pulmonaire associée à l'HPN comprend la constriction des muscles lisses due à la consommation d'oxyde nitrique et à une résistance périphérique accrue contribuant au développement de l'hypertension pulmonaire chez le patient HPN, ainsi que des embolies pulmonaires silencieuses chroniques. Le taux de peptide natriurétique cérébral (BNP), une hormone libérée en réponse à l'étirement des cardiomyocytes, est corrélé à la gravité des pressions élevées de l'artère pulmonaire droite et de la fonction ventriculaire droite. Les patients atteints de drépanocytose dont le taux de BNP est supérieur à 160 pg / ml ont une valeur prédictive positive de 78% pour l'hypertension artérielle pulmonaire et un risque accru de mortalité [116].

Ceci est confirmé chez les patients HPN hémolytiques, avec des taux de BNP 3,9 fois plus élevés par rapport à la population générale. Le BNP étant le peptide cérébral natriurétique du mot anglais « brain natriuretic peptide » ou peptide cérébral natriurétique ou encore peptide natriurétique de type B [116].

Quarante-et-un pour cent (41%) des patients HPN hémolytiques (non traités à l'éculizumab) ont une hypertension pulmonaire infra clinique, comme en témoigne l'échocardiographie. Soixante pour cent des patients (60%) HPN hémolytiques ont une embolie pulmonaire infra clinique et 80% ont une fraction d'éjection du ventricule droit réduite lors d'investigations d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque. Les patients présentant des taux de

BNP élevés doivent faire l'objet d'une recherche d'hypertension artérielle pulmonaire initialement avec une échographie cardiaque et d'un examen IRM cardiaque.

L'hypertension pulmonaire subclinique est une indication pour commencer l'écuzumab chez le patient hémolytique HPN, entraînant une réduction de 50% des taux de BNP et une réduction de 67% de la consommation d'oxyde nitrique, réduisant ainsi le risque de développer une hypertension pulmonaire clinique [117].

Les patients atteints d'HPN hémolytique qui ne nécessitent pas de traitement par l'écuzumab doivent subir une échocardiographie annuelle. Les personnes souffrant d'embolies pulmonaires silencieuses doivent être traitées par anticoagulants et par l'écuzumab [117].

Aucun malade de notre étude n'a présenté cette complication.

1-5 Les thromboses des veines rénales

Les thromboses des veines rénales sont incriminées dans les insuffisances rénales aiguës et peuvent expliquer certaines insuffisances rénales chroniques par infarctus et nécroses papillaires, reconnus sur l'urographie intraveineuse ou aux autopsies.

Les douleurs lombaires, qui sont courantes dans l'HPN, doivent faire évoquer ces localisations thrombotiques.

L'insuffisance rénale peut résulter d'infections urinaires à répétition [118].

1-6 Les autres thromboses veineuses

Elles peuvent intéresser les extrémités (thrombophlébites des membres inférieurs), les veines dermiques (entraînant un érythème et douleurs, voir un syndrome ressemblant au purpura fulminans) [87, 88], les veines épидидymaires (donnant un diagnostic différentiel avec une orchite), les corps caverneux (responsable de priapisme) [89] et une embolie pulmonaire [90].

La thrombose veineuse profonde (TVP) figure parmi les thromboses les plus fréquentes et les plus dangereuses. Elle caractérise en moyenne 5,7% des patients et impacte 6,8% des patients français [1], 5,7 % des patients américains [12] et plus de trois (3) fois plus d'espagnols [17]. Nôtre étude en a enregistré un seul cas soit 9% des malades.

La thrombose cutanée : cette complication rare a été rapportée dans nôtre étude et a concerné un seul malade. Deux autres cas ont été rapporté par l'étude espagnole [17].

2 -Les complications infectieuses

Les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ont une susceptibilité accrue aux infections. En particulier celles du système respiratoire et urinaire, pouvant provoquer des épisodes hémolytiques. Certains patients atteints d'HPN sont leucopéniques, mais beaucoup ne le sont pas [45].

Les complications infectieuses représentent le deuxième type de complications en importance et en dangerosité. Elles touchent en moyenne 26,3% des patients. Sa fréquence est plus élevée en France (40,7%) [1] et en Chine (34,3%) [13] de presque la moitié de ce niveau aux USA (18,2%) [12] et du quart au Japon (9,1%) [12]. Pour notre étude, le taux (36% correspondant à 3 cas sur 11) est finalement plus proche de l'exemple chinois [13].

3- Les Hémorragies

Les hémorragies sont sous forme de purpura, épistaxis, gingivorragies ou hémorragies digestives.

Elles sont en règle liées à la thrombopénie lorsque celle-ci est inférieure à 20.000 Plq/mm³. Elles s'observent dans 15% des cas [76].

D'autres complications sont également observées, très probablement iatrogènes, tel que l'hémochromatose [76].

Toutefois, l'hémosidérinurie habituelle atténue la surcharge en fer constatée dans les anémies hémolytiques chroniques d'autre origine et peut même aboutir à une véritable carence martiale [90].

Dans notre étude le syndrome hémorragique avait concerné cinq (5) patients soit 45% de la population de malades.

Etudes Complications	Etude française (SFH) [La tour] Et al [1]	Etude américaine (Université de Duke) [12]	Etude japonaise [12]	Etude espagnole [17]				Etude chinoise [13]	Notre étude			Valeur médiane des autres études	Extrêmes
				Forme classique HPN	HPN avec trouble de la moelle	HPN infra clinique	Ensemble		Ensemble	HPN	HPN-Aplasie		
Nombre de malades	454	176	209	29	20	7	56	280	11	7	4	209	56-454
Crise de douleur abdominale récurrente	30,4	ND	ND	79	20	0	48	2,9	ND	ND	ND	30,4	2,9-48
Thromboses dont :	25,6 116/454	31,8 56/176	4,3 9/209	41 12/29	20 4/20	57 4/7	36 20/56	3,6 10/280	27 3/11	43 3/7	0 0/4	25,6	3,6-36
Budd Chiari	10,8	4,5	0,48	3,4	5	14,3	5,36	ND	0	0	0	4,9	0,48-10,8
Veine porte	ND	4	0,48	6,9	5	0	5,36	ND	9	14	0	4	0,48-5,36
Veine cave	ND	2,3	0	3,4	0	0	1,79	ND	9	14	0	1,79	0-2,3
Veine mésentérique	ND	2,3	0	ND	ND	ND	ND	ND	0	0	0	≠	≠
Thrombose veineuse profonde	6,8	5,7	0,48	17,24	15	28,57	17,86	2,9	9	14	0	5,7	0,48-17,86
Veines du Système nerveux central	7,7	2,8	0,48	10,3	5	0	7,1	0,7	9	14	0	2,8	0,48-7,7
Embolie pulmonaire	ND	2,8	0,48	6,9	0	0	3,6	0	9	14	0	1,6	0-3,6
Artère cérébrale	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	≠	≠
Coronaire	ND	0	0,48	0	0	0	0	0	0	0	0	≠	≠
Ischémie cutanée	ND	ND	ND	6,9	0	0	3,6	0	9	14	0	5,3	3,6-6,9
Ischémie aigue des membres inférieurs en % des malades	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	0	0	0	≠	≠
Atteinte rétinienne	ND	ND	ND	6,9	5	0	3,6	0	0	0	0	≠	≠
Autres sites	6,4	6,4	0	ND	ND	ND	ND	0	0	0	0	6,4	≠
Complications infectieuses	40,7	18,2	9,1	ND	ND	ND	ND	34,3	36	14	75	26,3	9,1-40,7
Néoplasie	ND	4,5	3,3	17,2	10	14,3	14,3	ND	ND	ND	ND	3,9	0-14,3
SMD	4,6	3,4	3,8	55	18			3,2	ND	ND	ND		
Leucémie aigüe	1,8	0,6	2,9	0	0	0	0	ND	ND	ND	ND	1,8	0,6-2,9
Insuffisance rénale	ND	9,1	10,5	44,8	10	14	28,6	ND	ND	ND	ND	10,5	9,1-28,6
Anémie/hémorragie	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	45	43	50	≠	≠
Décès dont :	21,1	21,6	18,2	ND	ND	ND	ND	18,9	9	14	0	20	18,2-21,6
Complications vasculaires du système nerveux central (SCN)	5,1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,7	ND	ND	ND	2,9	0,7-5,1
Syndrome de Budd-Chiari	4,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	≠	≠
Hémorragie	ND	2,3	4,3	ND	ND	ND	ND	1,8	ND	ND	ND	2,3	1,8-4,3
Complications infectieuses	5,1	8	6,7	ND	ND	ND	ND	8,9	ND	ND	ND	7,4	5,1-8,9
Néoplasie	2	1,1	1	ND	ND	ND	ND	1,4	ND	ND	ND	1,3	1-2
Autres causes	3,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6,1	ND	ND	ND	4,9	3,7-6,1
Causes inconnues	ND	1,1	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,55	0-1,1

Tableau 20 : Les complications de l'HPN selon les différentes séries.

VIII- LA THERAPEUTIQUE PRATIQUEE DANS LE TRAITEMENT DE L'HPN

Deux grands types de traitements de l'HPN sont déployés à savoir les traitements spécifiques et les traitements symptomatiques.

1- Traitements spécifiques

Les traitements spécifiques sont les inhibiteurs du complément dont l'Eculizumab, les immunosuppresseurs, les androgènes, les corticostéroïdes et la greffe des CSH de la moelle osseuse

1-1 Les inhibiteurs du complément

A la date d'aujourd'hui, deux types d'inhibiteurs du complément sont sur le marché d'un nombre restreint de pays à savoir l'éculizumab et le ravulizumab.

1-1-1 L'éculizumab

L'utilisation des inhibiteurs du complément est une pratique récente datant de 2007 seulement avec le premier médicament du genre : l'Eculizumab.

Jusqu'à son arrivée, les malades bénéficiaient de peu de thérapeutiques efficaces en dehors de la greffe de moelle. L'éculizumab constitue une avancée importante dans la prise en charge de cette pathologie rare. Ce produit fabriqué par le laboratoire américain Alexion Pharmaceuticals, porte comme nom commercial « SOLIRIS ® ». Il est d'abord réservé à l'usage hospitalier et ne peut être prescrit que par les hématologues ou les internistes. C'est un médicament qui a profondément modifié la prise en charge de l'HPN [92].

L'éculizumab, SOLIRIS® se présente en solution à diluer pour perfusion. C'est une solution limpide, incolore, de pH 7. Les flacons de 30 ml contiennent 300 mg d'éculizumab, soit une concentration de 10 mg/ml [92].

a) Mécanisme d'action

L'éculizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se fixe de façon spécifique sur la fraction terminale du complément à savoir la protéine C5 dont il inhibe l'activation [93]. Aussi, en empêchant le clivage de la protéine C5 en C5a et C5b, la fraction terminale (C5b9) du complément [94], encore appelée complexe d'attaque membranaire (CAM ou MAC) ne peut se former, encore moins s'activer. L'éculizumab est élaboré à partir d'une IgG murine. Cette IgG murine peut potentiellement activer la voie classique du complément par fixation aux récepteurs Fc γ des cellules immunitaires effectrices et engendrer une réaction d'immunogénicité.

Pour empêcher cette réaction, les régions constantes des chaînes lourdes et légères d'éculizumab ont été remplacées par des régions constantes d'IgG2 et d'IgG4 humaines (humanisation de l'anticorps).

Le C5 étant commun à toutes les voies d'activation du complément, le blocage à ce stade interrompt la progression de la cascade, quels que soient les stimuli. De plus, la prévention du clivage de C5 bloque la génération des molécules pro-inflammatoires et lytiques cellulaires puissantes C5a et C5b-9, respectivement **(Figure 15)** [95].

Il est important de noter que le blocage de C5 préserve les fonctions immunoprotectrices et immunorégulatrices essentielles des composants en amont aboutissant à C3b en l'occurrence l'opsonisation et la clairance du complexe immunitaire [97].

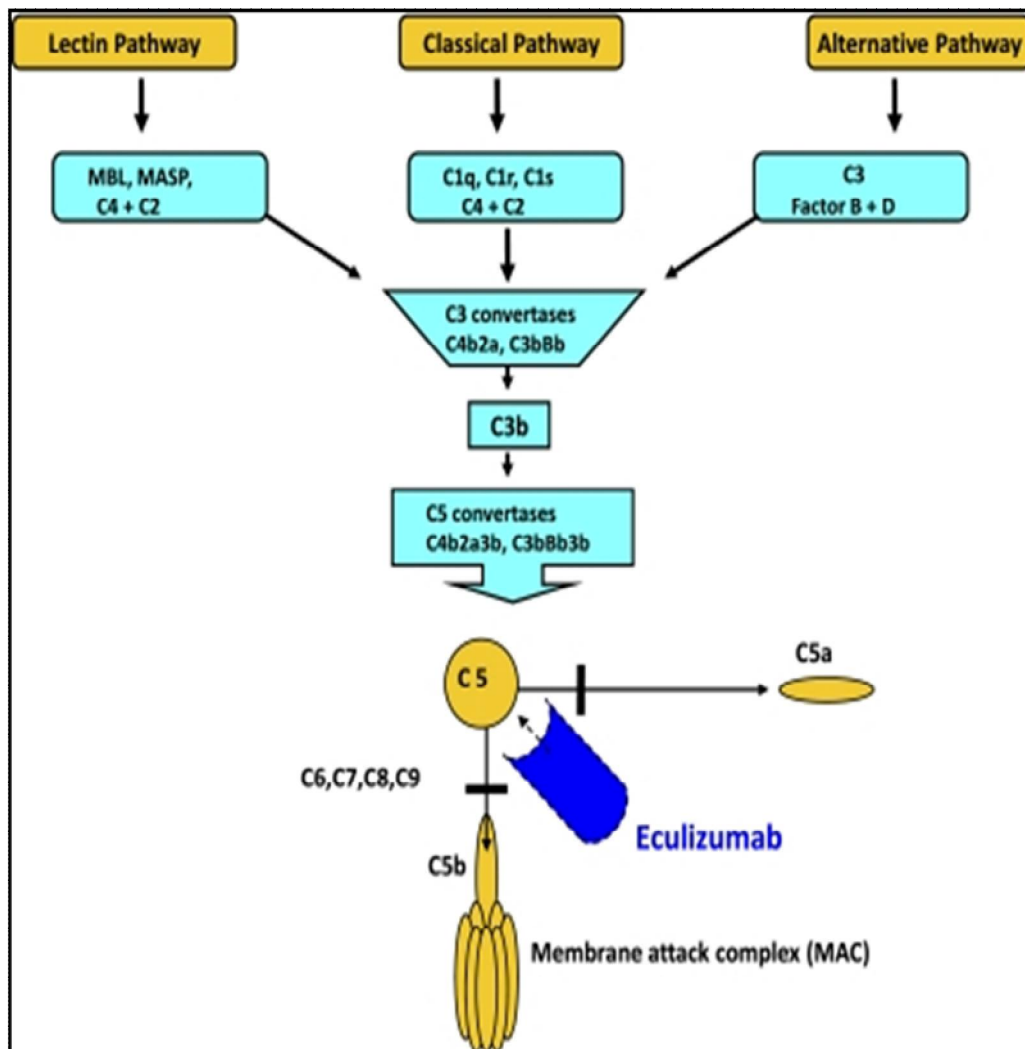


Figure 16: Vue d'ensemble de la cascade du complément et de l'action de l'éculizumab [91].

b) Indications

L'éculizumab est recommandé dans la **forme classique d'HPN**. Bien que coûteux, il doit être administré indéfiniment pour une réponse durable. Une situation avec **hémolyse et sans cytopénie**, une **anémie sévère**, une **thrombose**, **de fréquents paroxysmes douloureux**, une **asthénie**, une **aggravation de l'insuffisance rénale** ou une **dyspnée** sont de bonnes indications pour commencer le traitement. [103]

Les décisions thérapeutiques ne doivent pas être basées uniquement sur la taille du clone HPN. Les patients avec un grand clone (granulocytes > 50% et plus de 10% de globules rouges), associés à une LDH nettement élevée (indicateur d'hémolyse intravasculaire) et à un nombre de réticulocytes correct (indicateur de réserve de moelle osseuse suffisante) sont les plus susceptibles d'être sensibles aux effets du médicament.

Dans le cas de **l'HPN-Aplasie**, l'utilisation de l'éculizumab ne peut être discutée que quand cette forme est accompagnée d'une hémolyse [103].

Il y a cependant des précautions à prendre :

- Chez la femme enceinte, l'éculizumab ne doit être administré que si son usage est manifestement nécessaire ;
- Chez la femme allaitante, l'allaitement doit être interrompu jusqu'à cinq mois après le traitement.

Néanmoins, avant de prescrire le médicament, il est tout d'abord conseillé aux patients d'éviter dans la mesure du possible tout ce qui peut déclencher les crises hémolytiques, notamment les médicaments, les exercices physiques violents, le stress psychique, la grossesse.

En dehors du traitement de l'HPN, quelques cas cliniques publiés rapportent une efficacité dans d'autres pathologies. Il a ainsi été utilisé dans la prise en charge au long cours de l'hémolyse chez un malade atteint de la **maladie des agglutinines froides**. Un traitement de 18 mois par éculizumab lui a permis de ne plus avoir recours aux transfusions et d'avoir de moins en moins de symptômes liés à l'anémie [104].

L'éculizumab pourrait également présenter un intérêt dans la prise en charge **du syndrome hémolytique urémique atypique chez l'enfant ainsi que dans la myasthénie grave généralisée réfractaire** [103].

c) Dose du traitement

L'éculizumab est administré par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 25 à 45 minutes en perfusion, indépendamment du poids corporel, et ce au cours d'une phase initiale sur 5 semaines (600 mg pendant 4 semaines et 900 mg la 5^{ème} semaine), suivie d'une phase d'entretien (900 mg tous les 14 ± 2 jours).

d) Durée de traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Eculizumab durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption ne soit cliniquement justifiée.

e) Tolérance et effets indésirables

L'activation terminale du complément étant inhibée par l'éculizumab, les patients traités présentent une susceptibilité accrue aux infections à méningocoque (*Neisseria meningitidis*) et s'exposent à un risque accru de méningites à méningocoques [96]. Pour cette raison, des recommandations ont été émises par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), invoquant la nécessité de vaccination des patients au moins deux semaines avant l'initiation du traitement par un vaccin tétravalent A, C, W, Y135 conjugué.

Dans les cas graves d'HPN, en particulier ceux avec thrombose concomitante, l'administration d'éculizumab et la vaccination peuvent être effectuées le même jour. Dans de tels cas, un traitement prophylactique à la ciprofloxacine pendant 2 semaines est recommandé. La prophylaxie à la pénicilline est également préconisée par certains chercheurs, en particulier chez les patients plus jeunes, mais cela n'a pas été étudié formellement.

Toutefois, la tolérance au traitement est généralement bonne. Les céphalées sont les effets indésirables les plus couramment observés. Elles sont en général d'intensité légère à modérée et ne persistent pas au-delà de la phase d'administration initiale. Cela se produit chez environ la moitié des patients, généralement dans les 24 heures suivant la première ou la deuxième dose.

Les autres événements indésirables rapportés sont : les rhinopharyngites, les nausées, la fièvre, les myalgies, l'asthénie et les infections à *Herpès simplex Virus*.

f) Surveillance des patients sous éculizumab

Les patients sont surveillés avec une numération sanguine complète, une numération des réticulocytes, une LDH et un profil biochimique une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, puis au moins une fois par mois. Un test direct à l'antiglobuline doit être réalisé chez les patients présentant des signes d'hémolyse persistante, et la cytométrie en flux d'HPN doit être obtenue chaque année, car la taille du clone d'HPN peut fluctuer avec le temps.

La plupart des patients remarquent une amélioration symptomatique de quelques heures à quelques jours après la première dose d'éculizumab [103].

La réponse de l'hémoglobine est très variable. Elle dépend en grande partie du degré d'hémolyse extravasculaire et de l'ampleur de l'insuffisance médullaire sous-jacente.

Le nombre de réticulocytes reste généralement élevé car la plupart des patients HPN sous éculizumab continuent de subir une hémolyse extravasculaire en raison du dépôt de fragments de C3 sur les globules rouges de HPN.

La LDH revient généralement à la normale ou presque quelques jours à quelques semaines après le début du traitement par éculizumab [103].

g) Efficacité du traitement

La valeur thérapeutique a été reconnue sur la base de plusieurs études randomisées et contrôlées avec placebo (**Tableau n°21**).

L'évaluation de l'ensemble des données cliniques analysées, qu'elles soient anciennes ou récentes montre que ce médicament a eu des résultats prometteurs dans le traitement de l'HPN, en particulier son efficacité significative

sur certains problèmes avec maintien des bénéfices sur les trois ans qui suivent le traitement notamment :

- La stabilisation des concentrations sériques d'hémoglobine ;
- La réduction des critères biologiques d'hémolyse (LDH, hémoglobine libre) et de la fréquence des besoins de transfusion ;
- La diminution du risque de thromboses améliorant ainsi la qualité de vie des malades ;
- La réduction de la fatigue indépendamment du degré d'anémie. Ceci indique le rôle propre de l'hémolyse intravasculaire et du déficit en monoxyde d'azote dans l'altération de la qualité de vie présentée par les patients HPN ;
- La réduction chez certains malades des épisodes d'hémoglobinurie et des douleurs causées par la contraction involontaire de certains muscles.
- Cependant, ces études ne permettent pas de conclure sur l'effet de l'éculizumab sur la l'amélioration la fonction rénale, de la fonction pulmonaire et sur l'augmentation de la survie [101, 102].

Etude	Design	Durée	Population	Traitement
C02-001[98]	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) [99]	Ouvert	52 semaines	11	Soliris : 900 mg toutes les 2 semaines
X03-001(extension E002-001) [98,99]	Ouvert	104 Semaines	11	Soliris : 900 mg toutes les 2 semaines
TRIUMPH [100]	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 [101]	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) [102]	Ouvert	104 Semaines	187	Soliris : 900 mg toutes les 2 semaines

Tableau 21 : Résumé des études concernant l'efficacité et la tolérance
de l'éculizumab. [98, 99, 100, 101,102]

h) Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

Le prix sur le marché d'une ampoule de 300 mg d'éculizumab est de 6 742 \$, ce qui correspond, conformément à la posologie recommandée, à un coût du traitement annuel variant entre 525.876 \$ à 539.360 \$ faisant de l'éculizumab le médicament le plus cher de la planète.

Une étude coût-efficacité, menée au Royaume-Uni (Connock 2008), indique que le ratio coût-efficacité différentiel du produit varie entre 1 et 2,8 M\$/année de vie gagnée comparativement aux soins standards. Ceci dépasse nettement les valeurs habituellement reconnues comme étant acceptables [111].

Un espoir de baisse des prix, suite à l'expansion potentielle du marché du produit, se profile cependant à l'horizon. En effet, revue « The New England Journal of Medicine » datant de 2011 informe sur une nouvelle application de l'éculizumab suite à une découverte à propos de son efficacité contre la bactérie mortelle « *l'Escherichia coli* » [122].

1-1-2 Le ravulizumab

Le ravulizumab ou Eculizumab longue vie est considéré comme un inhibiteur du complément 5 (C5) à action prolongée qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) depuis le 4 février 2016. Alexion Pharmaceuticals Inc, le considère comme une molécule d'éculizumab de "nouvelle génération".

Le médicament a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en décembre 2018 pour diverses caractéristiques bénéfiques qui en font un agent avancé de nouvelle génération par rapport à l'éculizumab [1].

a) Mécanisme d'action

Pratiquement le même que pour l'éculizumab

b) Indications

Même contexte que pour l'éculizumab à part le fait que c'est un inhibiteur du complément C5 à action prolongée.

c) Dose du traitement

C'est actuellement le premier et le seul inhibiteur du complément C5 à action prolongée pouvant être administré toutes les huit semaines pour le traitement des patients adultes atteints d'HPN, alors que l'éculizumab est demandé toutes les deux semaines [105].

d) Sur l'efficacité du traitement

Pratiquement tous les résultats des essais de phase 3 sur le ravulizumab ont démontré l'efficacité et la tolérance équivalentes établies pour l'éculizumab et la possibilité pour les patients de passer efficacement de l'éculizumab au ravulizumab [106]. L'approbation est basée sur les résultats de **deux études de phase III démontrant la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab standard (Soliris)** chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement et chez ceux ayant déjà reçu un traitement par l'éculizumab.

Par la suite, alors que les patients HPN auraient peut-être déjà eu besoin de planifier leur vie plus strictement autour des administrations de perfusion

bi-hebdomadaire d'éculizumab, le ravulizumab leur permet de trouver un schéma posologique plus détendu de seulement six ou sept perfusions par an [106,107].

La FDA des États-Unis a autorisé l'approbation rapide du ravulizumab avant l'entrée en vigueur de la loi PDUFA (Ordonnance sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance) du 18 février 2019.

Les autorités de réglementation de l'Union européenne (UE) et du Japon examinent actuellement les demandes d'approbation d'Ultomiris (ravulizumab) comme traitement pour les adultes souffrant d'HPN [106,107].

1-2 Les immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs sont spécialement indiqués :

- Dans le cas de l'aplasie médullaire où ils sont prescrits dans les allogreffes d'organes et de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) dans le but d'éviter une réaction immunitaire dirigée contre le greffon ;
- En tant que traitement de fond dans un ensemble de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires chroniques.

Dans le cas de l'HPN associée à une aplasie médullaire, les immunosuppresseurs 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 %.

Selon leur mécanisme d'action, les immunosuppresseurs peuvent, en plus des corticostéroïdes, être classés en six groupes :

- Les antimétabolites immunosuppresseurs ;
- Les anticalcineurines ;
- Les sérums antilymphocytaires ;
- Les anticorps monoclonaux anti-CD25 et anti-CD80/CD86 ;

- Les anti-mTOR ;
- Les bloqueurs sélectifs de la costimulation.
- Dans les AM acquises sévères, **le traitement de choix consiste en l'association de deux types d'immosuppresseurs : le sérum antilymphocytaire (SAL) et la ciclosporine** [108].

1-2-1 Le sérum antilymphocytaire (SAL)

Première thérapeutique immunosuppressive utilisée dans l'AM, le SAL est un sérum de cheval ou de lapin immunisé par des lymphocytes humains du sang circulant (globulines antilymphocytaires) ou par des thymocytes (globulines anti-thymocytaires).

a) Mécanisme d'action

Le sérum anti-lymphocytaire est constitué d'anticorps animaux dirigés contre les lymphocytes T humains. Il permet de détruire les lymphocytes T responsables du blocage de la moelle chez les patients ayant une aplasie médullaire idiopathique.

b) Dose et durée du traitement

La dose typiquement utilisée en intra veineuse était de 15 mg/kg/jour pendant 5 jours [108].

c) Efficacité du traitement

La médiane d'obtention d'une réponse hématologique, mesurée sur l'augmentation des polynucléaires neutrophiles, est toujours longue, de l'ordre de 3 mois. En tout cas, la réponse thérapeutique n'est généralement pas évaluable avant ce délai [108].

d) Tolérance et effets secondaires

Les effets secondaires du SAL sont l'aggravation de la thrombopénie, de la maladie sérique et surtout de la leucopénie qui reste un risque infectieux incontestable exigeant un traitement en service spécialisé d'hématologie. La maladie sérique a quasiment disparu depuis l'administration concomitante de corticoïdes (1 à 2 mg/kg) avec le SAL. L'administration de fortes doses de corticoïdes (> 2 mg/kg) n'augmente pas le taux de réponse, mais augmente de manière significative la morbidité et la mortalité liée à la corticothérapie.

1-2-2 La ciclosporine

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur mis en circulation dès le début des années 1980 et a permis d'améliorer considérablement le domaine de la transplantation d'organes en prévenant le rejet aigu des allogreffes [108].

a) Mécanisme d'action

La ciclosporine est une molécule qui bloque spécifiquement l'activation et la prolifération du lymphocyte T.

b) Dose et durée du traitement

La ciclosporine est associée au traitement par le SAL à la dose initiale de 5 à 10 mg/kg/jour en 2 prises par voie orale et adaptée à la ciclosporinémie résiduelle, à la fonction rénale et à la pression artérielle.

En mode seul, la ciclosporine est poursuivie jusqu'à 3 à 6 mois, date à laquelle son efficacité est évaluée. En cas d'efficacité, elle est poursuivie pour au moins 1 an. Son utilisation nécessite la surveillance de la fonction rénale et de la pression artérielle. Elle peut être responsable de douleurs articulaires et d'hypertrophie gingivale (favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et l'utilisation de certaines dihydropyridines).

c) Sur l'efficacité du traitement

La ciclosporine améliore la réponse hématopoïétique au SAL mais pas la survie globale [108].

1-3 Les androgènes

Les androgènes sont des hormones mâles naturelles qui peuvent causer la formation de plus de globules rouges dans la moelle osseuse. Cela peut améliorer la régression de l'anémie. Les androgènes sont parfois utilisés pour traiter l'anémie aplasique et les patients atteints d'HPN qui présentent une composante hypoproliférative dans leur anémie [33] .

Un androgène est le terme générique pour tout composé naturel ou synthétique. Il s'agit, dans la plupart des cas d'une hormone stéroïdienne qui stimule ou contrôle le développement et le maintien des caractères mâles chez les vertébrés et ce, en se liant aux récepteurs androgènes notamment la NR3C41, une autre protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires, elle-même famille des récepteurs des stéroïdes.

Les androgènes ont été utilisés seuls pour traiter les aplasies médullaires dans les années 1960 et, depuis, en association avec le SAL. Leur efficacité en monothérapie dans certaines formes modérées de la maladie a été décrite, notamment leur action sur l'érythropoïèse.

L'avènement de la Ciclosporine dans le traitement des AM, datant de 1984, a restreint l'usage de l'association SAL-androgènes.

a) Mécanisme d'action

L'action des androgènes sur l'érythropoïèse (l'hématopoïèse) se manifeste par une augmentation, au niveau rénal, de la production d'érythropoïétine (EPO) qui

est une hormone de nature glycoprotéique. Cependant, les effets des androgènes sur l'érythropoïèse dépendent du métabolite concerné. C'est ainsi que.

- Les métabolites 5b (5b-DHT et étiocholanolone) agissent directement sur la cellule souche (et les progéniteurs érythroïdes).
- Les métabolites 5a (5a-DHT) agissent surtout en augmentant les taux de l'érythropoïétine (EPO).
- Dans cette optique, il a été vérifié que :
- Le récepteur aux androgènes (RA) (récepteur des métabolites a) n'est pas détecté au niveau des globules rouges matures ou des précurseurs érythroïdes nucléés ;
- Le récepteur pour les métabolites b est présent sur les précurseurs érythroïdes ;
- La testostérone stimule également l'incorporation du fer dans les globules rouges.

b) Indications

Les androgènes sont indiqués pour des anémies causées par une production insuffisante de globules rouges, notamment dans le cas d'anémies aplasiques associé à l'HPN.

c) La dose de traitement

Le danazol est utilisé avec une dose initiale de 400 mg deux fois par jour, mais une dose plus faible (200 à 400 mg / j) peut suffire à contrôler l'hémolyse chronique.

d) La durée du traitement

La réponse du traitement n'est pas souvent immédiate, et un essai minimum de trois à six mois devrait être appliqué. Après la rémission, certains patients peuvent être maintenus sans le médicament. D'autres peuvent être maintenus avec une posologie quotidienne inférieure à celle antérieurement établie. Une dose d'entretien continue est généralement nécessaire chez les patients présentant une anémie aplasique congénitale [33].

e) L'efficacité du traitement

Des effets bénéfiques du traitement par androgènes ont été observés lors de l'HPN malgré des taux élevés d'EPO avant traitement, indiquant l'existence d'un effet direct. Cependant l'association d'androgènes et d'EPO a un effet synergique. Elle a permis de réduire, chez des insuffisants rénaux hémodialysés, les doses d'EPO nécessaires au maintien d'un taux d'hémoglobine satisfaisant. Néanmoins, les androgènes se sont avérés plus efficaces pour restaurer le statut nutritionnel de ces patients [33].

f) Les effets secondaires

Elles se manifestent par la toxicité hépatique, l'œdème, la prise de poids rapide, le priapisme, les dysuries, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la perte d'appétit, la gynécomastie, l'excitation, l'insomnie et la diarrhée.

Les complications potentielles de l'androgénothérapie chez les hommes comprennent une hypertrophie prostatique, une aggravation du cancer de la prostate et de la gynécomastie. Chez les femmes, les effets secondaires comprennent l'acné, les aménorrhées et les signes de masculinisation.

1-4 Les traitements combinés

a) Association Sérum anti lymphocytaire (SAL)-Ciclosporine

C'est le traitement de référence des aplasies médullaires (AM) sévères et non sévères. L'association SAL + ciclosporine apporte des résultats supérieurs par rapport au SAL seul [119].

b) Association SAL-androgènes

L'efficacité de l'association SAL-androgènes n'est pas supérieure à celle du SAL seul. Les androgènes seuls ont peu d'indications dans le traitement de la maladie, en dehors de certaines rechutes non sévères.

c) Association SAL-ciclosporine-facteurs de croissance hématopoïétique

L'administration isolée de facteurs de croissance tel **le G-CSF, l'IL1 ou l'IL-3** s'est avérée décevante dans le traitement de rechute de patients atteints d'AM. Il n'existe aucune place pour ces facteurs de croissance utilisés seuls, en l'absence de traitement immunosuppresseur, comme traitement de première intention.

En 2008, l'efficacité et la sécurité de l'association SAL + ciclosporine + G-CSF est discutée. Selon une étude de l'EBMT, le G-CSF pourrait être associé à un risque accru de MDS/AML. Dans l'attente des résultats d'un nouvel essai de l'EBMT concernant l'association SAL + ciclosporine +G-CSF et en dehors de situations infectieuses inquiétantes, l'utilisation de G-CSF est non recommandée en dehors de l'inclusion de patients dans les essais cliniques [119].

d) Association du Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide n'a aucune place dans le traitement des AM (étude randomisée comparant le cyclophosphamide au SAL arrêté prématurément après l'inclusion de 30 patients car les taux d'infections fongiques et de décès dans le bras cyclophosphamide étaient significativement supérieurs à ceux du bras SAL) [119].

e) Triple association SAL- ciclosporine-Mycophénolate Mofetil (MMF)

Dans un essai de phase II mené par le NIH aux USA, la triple association SAL + ciclosporine + Mycophénolate Mofetil (MMF) n'a pas montré de supériorité par rapport à l'association classique SAL + ciclosporine. Le MMF chez des patients réfractaires n'a pas montré d'efficacité dans un essai de phase II de l'EBMT [119].

1-5 Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes en tant que traitement, tant pour l'hémolyse chronique que pour les exacerbations hémolytiques aiguës, est un sujet de débat, et certains membres du groupe d'intérêt international PNH ne préconisent en aucun cas l'utilisation de stéroïdes dans HPN [76].

Une partie du débat est alimentée par la nature empirique de la thérapie, car il n'existe aucune donnée expérimentale pouvant fournir une explication plausible de la raison pour laquelle les stéroïdes devraient freiner l'hémolyse de l'HPN. Néanmoins, certains patients semblent réagir rapidement et radicalement aux glucocorticoïdes (dans l'intervalle posologique compris entre 0,25 et 1,0 mg / kg par jour de prednisone). La réponse rapide (souvent dans les 24 heures

suivant le début du traitement) suggère que l'inhibition du complément est responsable de l'activité anti hémolytique du traitement par glucocorticoïdes. Un tel effet pourrait résulter directement de l'inhibition de l'activité de certains composants de la voie alternative du complément ou indirectement de l'atténuation d'un processus [76].

a) Dose du traitement par la prednisone

La modulation du complément est mal contrôlée par des doses élevées de glucocorticoïdes. La dose habituelle de prednisone chez l'adulte est de 20 à 40 mg / j (0,3 à 0,6 mg / kg / j) administrée quotidiennement pendant l'hémolyse. Pendant la rémission la dose du médicament est prise un jour sur deux. Avec ce schéma thérapeutique, environ 70% des patients adultes voient leur taux d'hémoglobine s'améliorer. [76]

1-6 La Greffe allogénique de CSH

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est une transplantation de cellules du système hématopoïétique d'un individu sain à un malade. C'est en fait une immunothérapie qui s'opère par le transfert de cellules de la moelle osseuse du donneur, donc de son système immunitaire au patient. En somme, le but est de permettre à un système immunitaire « neuf » de s'établir chez le malade et de pouvoir cibler les cellules de la maladie et de les éliminer.

Cette technique a été utilisée pendant plus de 30 ans dans le traitement de patients souffrant de leucémies aiguës. Cette transplantation qui demeure l'unique traitement réellement curateur n'est malheureusement pas toujours tolérable, principalement auprès des patients dépassant les 65 ans.

Les trois indications classiques de la greffe de moelle osseuse en cas d'HPN sont [109] :

- L'aplasie médullaire
- Les complications thrombotiques répétées
- Les crises hémolytiques sévères récurrentes.

La poursuite du traitement symptomatique s'effectue en utilisant des transfusions qui sont quelquefois nécessaires.

a) La greffe de moelle à partir d'un donneur HLA-géno-identique de la fratrie

La moelle doit être la source de cellules transplantables. Quelquefois, on est amené à utiliser des cellules-souches issues du sang. Mais, dans ce cas, la survie est significativement inférieure. Pour un enfant, il arrive qu'on utilise des cellules issues du sang provenant d'un cordon ombilical ou d'un placenta. Partout au monde, il existe de nombreuses banques où sont entreposées des cellules souches de sang de cordon ombilical congelées.

La GMO constitue la seule thérapeutique réellement curative des aplasies médullaires acquises. Néanmoins, le traitement par GMO se heurte à 3 problèmes majeurs :

- La faible probabilité d'avoir un donneur HLA identique dans une fratrie et qui n'excède pas 25 % ;
- La GMO ne peut être envisagée, comme traitement de première intention, que chez des sujets jeunes (moins de 45-50 ans) ;
- La mortalité liée à la greffe demeure de 10 à 30 %, même chez des sujets jeunes, ayant un donneur familial HLA génotypiquement identique. Une probabilité de survie de l'ordre de 80-90 % peut cependant être obtenue [120].

b) La greffe de moelle à partir d'un donneur non HLA-identique de la fratrie ou à partir d'un donneur non apparenté

Dans la mesure où 75 % des patients n'ont pas de donneur HLA génotypiquement **identique**, certaines équipes recourent à des donneurs « alternatifs » : non-HLA-A identiques de la fratrie, ou donneur non apparenté. Au Canada, on fait une demande de donneur dans le registre des donneurs non apparentés appelé « réseau de moelle et de cellules souches UniVie ». Il existe aussi un registre international de donneurs de moelle osseuse de partout au monde, nommé « Bone Marrow Donors Worldwide ».

2- Les traitements symptomatiques

Parallèlement aux traitements de soutien destinés à bloquer ou à freiner la maladie de l'HPN, il existe toute une panoplie de traitements pour remédier aux symptômes qui la caractérisent.

2-1 Les Anticoagulants

En l'absence d'une contre-indication absolue (Infarctus hémorragique du système nerveux central par exemple), les événements thrombotiques aigus nécessitent une anticoagulation par l'héparine.

a) L'Héparine

Les **anticoagulants** comme l'héparine sont indiqués dans les thromboses, mais la place des anticoagulants est loin d'être claire. En cas de thrombose avérée, le traitement anticoagulant n'est en aucun cas protecteur à 100% du risque de récurrence de thrombose.

Le traitement préventif par l'héparine de bas poids moléculaire est mis en place pendant toute la durée de la grossesse (avec éventuellement utilisation des antivitamines K au cours du deuxième trimestre) [118].

b) La rivaroxaban

Une étude a été faite sur le traitement antithrombotique par rivaroxaban chez cinq patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et présentant des complications thrombotiques. Ces patients étaient soumis à un traitement antithrombotique oral avec un antagoniste de la vitamine K qui a été remplacé par un anticoagulant oral direct rivaroxaban, un inhibiteur du facteur Xa. L'étude suggère que le traitement par rivaroxaban semble être efficace et sans danger pour le traitement des patients atteints d'HPN. De plus, le rivaroxaban a pu améliorer la qualité de vie de ces patients spécifiques. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour mieux évaluer le rôle des nouveaux anticoagulants oraux directs chez les patients atteints d'HPN [118].

c) AVK - Les Antivitamines K (warfarine)

Une étude faite en 2003 et rapportée par « American society of hematology » sur la prophylaxie primaire aux antivitamines K (AVK) et notamment à la warfarine montre que le traitement prévient la thrombose dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Sur la base des résultats, il est solidement prouvé que la prophylaxie primaire à la warfarine doit être envisagée chez les patients HPN si la taille du clone de granulocytes est supérieure à 50%, si la numération plaquettaire est stable à une valeur supérieure à $100 \times 10^9 / L$ et si aucune contre-indication à l'anticoagulation n'est connue. La plage thérapeutique optimale pour l'INR doit encore être évaluée, mais la cible de cette série de patients était d'avoir un INR compris entre 2,0 et 3,0, ce qui semble empêcher l'apparition d'une thrombose [110].

d) L'utilisation des anticoagulants suite à l'avènement de l'éculizumab

Une publication antérieure (Kelly et al, 2011) avait suggéré que la cessation de l'anticoagulation thérapeutique (TAC) chez les patients HPN sous éculizumab sans antécédents de thrombose était sans danger.

Des données australiennes sont cohérentes avec celles rapportées par Kelly, suggérant que l'arrêt de la prophylaxie primaire chez les patients HPN sous éculizumab est sans danger. La cessation du TAC chez les patients HPN sous éculizumab avec une thrombose antérieure peut être envisagée s'il existe des contre-indications claires à l'anticoagulation. La thromboprophylaxie dans les situations de risque accru de thrombo-embolie veineuse reste essentielle pour tous les patients atteints d'HPN qui ne sont pas sous TAC, même lorsqu'ils suivent un traitement par éculizumab [50].

2 -2 Les transfusions

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 [121].

Une étude sur l'utilisation de transfusions sanguines chez des patients atteints d'HPN avec ou sans anémie aplasique inscrits au registre mondial de l'HPN conclut que les transfusions ne sont pas nécessaires chez tous les patients atteints d'HPN. Une proportion importante (56%) des patients atteints d'HPN, mais pas

tous, a nécessité au moins une transfusion au cours de l'année précédant l'inscription au registre, indépendamment des anémies aplasiques (AA) sous-jacentes. La proportion de patients ayant eu au moins une transfusion a augmenté avec la taille du clone [121].

2-3 Le traitement martial

L'HPN est justement une maladie caractérisée par l'anémie et où on assiste à une perte de fer urinaire importante due à l'hémoglobinurie et à l'hémosidérinurie fréquente chez les patients hémolytiques atteints d'HPN. Ceci nécessite une supplémentation en fer par voie orale.

2-4 L'acide folique

Jusqu'à récemment, le traitement de l'HPN était essentiellement empirique et symptomatique avec transfusions sanguines, anticoagulation et supplémentation en acide folique ou en fer. En principe, l'acide folique se trouve dans les légumes verts frais ou légèrement cuits.

Dans cette pathologie, les réticulocytes élevés indiquent une régénération accrue et une hyperplasie érythroïde qui doivent être soutenus par un apport suffisant en acide folique et en vitamine B12. Il est généralement recommandé un apport quotidien de 1 à 5 mg d'acide folique et de vitamine B12 en cas de carence [89].

2-5 L'EPO

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone de nature glycoprotéique appelée érythropoïétine. **C'est une protéine** portant un glucide, produite par l'organisme, au niveau de la moelle osseuse, et sécrétée principalement par le rein. Son rôle principal est de stimuler et de réguler la production des globules rouges.

C'est aussi une cytokine pour les précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse et c'est donc un facteur de croissance [110].

Une étude sur le traitement l'érythropoïétine a été faite sur un patient atteint d'HPN et souffrant d'anémie aplasique. Il a été traité avec l'éculizumab, suivi d'un traitement concomitant par l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEpo). Les résultats sont très positifs.

L'éculizumab seul a réduit l'hémolyse, augmenté la masse de globules rouges de l'HPN et diminué le nombre de transfusions.

L'ajout de rHuEpo au cours du traitement par éculizumab a amélioré l'érythropoïèse, augmenté encore les niveaux d'hémoglobine et de masse des globules rouges de l'HPN et rendu le patient transfusé autonome pendant plus de deux ans [110].

Ces données montrent que le fait de conduire une érythropoïèse au cours du traitement par éculizumab a été bénéfique pour un patient souffrant d'HPN et d'insuffisance sous-jacente de la moelle osseuse.

2-6 Les antalgiques et les antispasmodiques

Des antalgiques simples associés ou non à des antispasmodiques peuvent être utilisé provisoirement pour les douleurs abdominales pour soulager le patient. La morphine sera utilisée en cas de douleur intense avec plusieurs précautions d'usage [1].

Il existe cependant un risque de crise hémolytique aiguë lors d'une anesthésie générale chez les patients traités par l'éculizumab [1].

Les antispasmodiques, sont sollicités comme leur nom l'indique, pour remédier à des spasmes auquel le malade peut être confronté. Dans l'HPN notamment, l'hémoglobine plasmatique libre récupère l'oxyde nitrique et l'appauvrissement tissulaire contribue à de nombreuses manifestations de l'HPN, notamment le spasme de l'œsophage auquel on devrait faire face. Un autre exemple connu est celui des spasmes de l'estomac chez des malades pouvant être sensibles à **des dérivés nitrés comme la trinitrine**.

3 - Les pratiques thérapeutiques dans L'HPN selon les différentes études :

La thérapeutique administrée aux patients atteints d'HPN de notre série a été comparée à celle prescrite aux patients rapportés par l'étude française, américaine, japonaise, taiwanaise et par l'international PNH interest group.

Notre étude, celle de la France et de l'international PNH interest group déclinent les résultats par type d'HPN.

Selon les informations disponibles et figurant au **tableau n°22**, les thérapies qui ont été les plus utilisées sont :

Les corticostéroïdes : le pourcentage des patients prenant ces médicaments varie entre 21,4% (étude française) [1] et 82,4% (étude américaine) [12]. A priori, il n'est pas clair pourquoi le taux d'utilisation des corticostéroïdes en France demeure le plus bas et surtout ne représente que le quart ou presque de celui des USA [12] ou de Taiwan (79,2%) [16]. Alors que pour l'étude japonaise le taux avoisine les 47% [12], pour notre série ce ratio s'élève à 73% et se rapproche plus du cas américain ou taiwanais.

Les corticostéroïdes sont utilisés essentiellement dans le cas de l'HPN-Aplasie et cela se vérifie dans les études françaises et marocaines.

Les transfusions connaissent aussi une utilisation conséquente. En moyenne 51% des malades (valeur médiane) ont été transfusés. Ce taux oscille entre 35,8% (cas de l'international PNH interest group) [15] et 75% pour l'étude taiwanaise [16]. Ce pourcentage est de 40,2% au japon [12], de 51% en France [1] et de 61,9% aux USA [12]. Dans notre série, 55% des malades soit 6 patients sur 11 ont subi une transfusion. Les transfusions concernent davantage des patients HPN-Aplasie selon l'étude française alors qu'on assiste à une situation inverse pour le cas marocain.

Les androgènes figurent également au rang des traitements les plus prescrits pour l'HPN. Le niveau moyen d'utilisation (valeur médiane) atteint 38,3% des malades et varie entre un minimum de 24,5% pour le cas français [1] et de 41,7% pour l'étude taiwanaise [16]. Ce pourcentage est de 36,9% aux USA [12] et de 39,7% au japon [12], soit un léger écart restant dans une fourchette de 8%. Notre étude ne mentionne pas d'androgènes dans la panoplie des traitements engagés dans l'HPN.

Selon le type d'HPN et en se référant à l'étude française, les androgènes sont plutôt sollicités par les patients HPN-Aplasie (31%) contre 12% pour la forme classique [1].

Les immunosuppresseurs font partie des traitements de base surtout de l'aplasie médullaire. Ils sont consommés par à peu près un cinquième (1/5) des patients de nos études. Vu la forte similarité dans le niveau de consommation et bien que l'étude américaine et japonaise n'en donne aucun chiffre pour des raisons qu'on ignore [12], ce traitement reflète une sorte de consensus sur son utilisation. En effet, le taux de patients soumis aux immunosuppresseurs est de 20% en France [1], de 19,7% au niveau du registre de l'international PNH interest group [15] et de 16,7 % en Taiwan [16]. Au Maroc, ce taux est de 19,7% le même taux que celui du registre cité plus haut.

L'éculizumab est un traitement relativement très récent. Il est très cher et surtout loin d'être à la portée d'une bonne partie des patients. Même l'étude américaine, japonaise ou française ne donne aucune indication sur son taux d'utilisation. Néanmoins, le seuil minimum d'utilisation de l'éculizumab dans ces pays développés est représenté par les données de l'international PNH interest group. Un peu plus du quart soit 26,6% des patients inscrits dans le registre de cet organisme prennent ce médicament [15]. Ils sont 18,7% à le faire et qui ont une anomalie de la moelle et 33,8% à le prendre et qui n'ont pas ce type d'anomalie [15]. Au Maroc l'éculizumab n'a pas encore fait son apparition sur le marché.

Le reste des traitements comme les ALG-ATG, la ciclosporine, les anticoagulants, la greffe de moelle, le G-CSF et l'EPO ont des taux d'utilisation relativement bas oscillant entre 4,7% pour G-CSF et 9,1% pour les ALG-ATG [15].

4- Les perspectives d'avenir

Une variété d'inhibiteurs du complément sont sur le point de faire l'objet d'essais cliniques ou sont sur le point de l'être. Des inhibiteurs de C5 et de C3b, ainsi que d'autres inhibiteurs de la voie, des bloqueurs des récepteurs C5a et de petits ARN interférons sont à l'étude. Avec l'inhibition du complément, la morbidité et la mortalité ont été considérablement améliorées. L'inhibition du complément nous a également permis de mieux comprendre le rôle du complément dans l'HPN, la thrombose et d'autres troubles médiés par le complément.

Rubriques	Androgène En % (2)	Cortico- stéroïdes % dont prednisone	Immune Suppresseur en % (3)	ALG-ATG en % (4)	Ciclosporine en %	Anti Coagulant en % dont Warfarine (5)	Greffe de moelle en %	Transfusions en %	G-CSF En % (6)	EPO en % (7)	Eculizumab en %	Autres en % (8)
Etude française												
Forme classique (113)	12	16	4	-	-	11	0	50	-	-	-	11
Forme intermédiaire (93)	24	5	8	-	-	9	2	28	-	-	-	7
HPN-Aplasie (224)	31	31	33	-	-	3	10	61	-	-	-	9
Toutes formes confondues (430)	24,5	21,4	20	-	-	6,4	5,7	51	-	-	-	9,1
International PNH Interest group [15]												
HPN avec anomalie de la moelle (1) (701)	-	-	38,5	-	-	21	-	37,4	-	-	18,7	-
HPN sans anomalie de la moelle (776)	-	-	2,8	-	-	42	-	34,3	-	-	33,8	-

Tableau 22 : Thérapies administrées selon les différentes études

Toutes formes confondues (1477)	-	-	19,7	-	-	32	-	35,8	-	-	26,6	-
Etude américaine [12]												
Toutes formes	36,9	82,4	-	15,3	9,7	26,7	8	61,9	1,7	6,8	-	-
Etude japonaise [12]												
Toutes formes	39,7	46,9	-	2,9	8,1	4,3	1,9	40,2	7,7	3,3	-	-
Etude taiwanaise [16]												
Toutes formes	41,7	79,2	16,7	-	-	4,2	4,2	75	-	-	33,3	4,2
Notre étude												
HPN (7)	0	100	0	0	0	100	0	57	0	0	0	43
HPN-Aplasie (4)	0	25	25	0	25	0	0	50	0	0	0	75
Toutes formes confondues (11)	0	73	9	0	9	27	0	55	0	0	0	55
Valeur médiane de toutes formes confondues	38,3	63,1	19,7	9,1	8,9	6,4	5	51	4,7	5,1	30	6,7
Extrêmes de toutes formes confondues	24,5-41,7	21,4 -82,4	16,7-20	2,9-15,3	8,1- 9,7	4,2- 32	1,9- 8	35,8- 75	1,7-7,7	3,3- 6,8	26,6- 33,3	4,2- 9,1

(1) Anomalie de la moelle et ou myélodysplasie ; (2) Pour l'étude française il s'agit du danazol ; (3) Pour l'étude taiwanaise, il s'agit de l'azathioprine, de l'ATG ou de la cyclosporine ; (4) ATG : Globulin anti lymphocytes et ALG : Globule anti lymphocytes ; (5) Il s'agit de la Warfarine pour l'étude taiwanaise ; (6) Facteur de croissance pour les PNN ; (7) Erythropoieirre ; (8) Autres : Splénectomie pour l'étude taiwanaise, non précisée pour les autres.

Tableau22 : Thérapies administrées selon les différentes études (suite)

Conclusion

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est un trouble rare de la moelle osseuse qui se manifeste par une anémie hémolytique, une thrombose et des cytopénies du sang périphérique. L'absence de deux protéines ancrées au glycosylphosphatidylinositol (GPI), CD55 et CD59, entraîne une activation incontrôlée du complément qui explique l'hémolyse et d'autres manifestations de l'HPN. La déficience en protéine d'ancrage GPI est presque toujours due à des mutations somatiques de la phosphatidylinositol glycanase classe A (PIGA), un gène impliqué dans la première étape de la biosynthèse de l'ancre GPI ; Cependant, d'autres mutations qui causent l'HPN ont récemment été découvertes. En outre, il a été démontré que les mutations de la lignée germinale hypomorphe PIGA qui ne causent pas l'HPN sont responsables d'une affection connue sous le nom d'anomalies congénitales multiples - hypotonie - syndrome de convulsions. L'Eculizumab, un anticorps monoclonal de première classe qui inhibe le complément terminal, est le traitement de choix pour les patients présentant des manifestations sévères d'HPN. La greffe de moelle osseuse reste le seul remède contre l'HPN, mais devrait être réservée aux patients ayant une réponse sous-optimale à l'Eculizumab.

Cette pathologie est sous-diagnostiquée au Maroc, des programmes de formation continue et des campagnes de sensibilisation sur la pathologie sont nécessaires pour diagnostiquer les cas d'HPN à un stade précoce.

Un registre épidémiologique national est aussi indispensable pour répertorier les cas, et avoir des indices épidémiologiques précis sur cette pathologie.

Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Hémoglobinurie paroxystique nocturne : étude de 11 cas

Auteur : BERDAI HASSAN

Mots clés : Hémoglobinurie paroxystique nocturne, GPI, Cytométrie en flux ,Eculizumab.

Introduction

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie clonale rare, acquise des cellules souches hématopoïétiques. Elle Représente un challenge diagnostique et thérapeutique.

Patients et méthodes

Etude rétrospective entre 2010 et 2017, colligeant 11 cas d'HPN

L'objectif est d'étudier la prévalence de cette maladie, de décrire les modes de présentations cliniques et d'analyser l'évolution.

Résultats

L'âge moyen était de 37 ans [18–60]. Il s'agissait de 7 femmes et 4 hommes. La présentation clinique était caractérisée par une asthénie, des urines rouge-porto. Un syndrome hémorragique et des thromboses cutanées diffuses.

Une anémie était objectivée chez tous nos malades. Les autres anomalies de l'héogramme comportaient : Thrombopénie (8 cas), leucopénie (7 cas) et pancytopénie (7 cas). Le médullogramme et la BOM mettaient en évidence une moelle aplasique chez 4 patients, une moelle hypoplasique chez une patiente, une moelle hyperplasique chez 3 patients, une moelle hyperplasique érythroblastique chez 4 patients et une moelle normale chez une patiente

La cytométrie en flux mettait en évidence des clones HPN leucocytaires chez tous les patients. La médiane de la taille des clones était de de 88 % [1,1- 95] sur les PNN et 85 % [23,7-91] sur les monocytes.

La prise en charge reposait sur la transfusion, la corticothérapie et l'anticoagulation curative.

L'Eculizumab recommandé chez 3 patients n'était pas disponible. L'allogreffe de moelle osseuse a été indiquée chez 7 malades.

L'évolution était marquée par un décès (par récurrence thrombotique multisystémique).

Conclusion

Le diagnostic de l'HPN repose sur la cytométrie en flux qui doit être indiquée systématiquement devant toute aplasie médullaire, une anémie hémolytique acquise à TCD négatif, ou une thrombose atypique.

ABSTRACT

Title : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : study of 11 cases

Author : BERDAI HASSAN

Key words : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PIG-A, flow cytometry, Eculizumab.

Introduction

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare, acquired clonal hematopoietic stem cell disorder. It represents a diagnostic and therapeutic challenge.

Patients and methods

Retrospective study between 2010 and 2017, collecting 11 cases of PNH. The objective is to study the prevalence of this disease, to describe the modes of clinical presentation and to analyze the evolution.

Results

The mean age was 37 years [18–60]. These were 7 women and 4 men. The clinical presentation was characterized by the presence of asthenia, port-wine urine, hemorrhagic syndrome, and diffuse cutaneous thromboses.

Anemia was objectified in all our patients. Other abnormalities in the hemogram included : Thrombocytopenia (8 cases), leukopenia (7 cases) and pancytopenia (7 cases). Myelogram and Bone-marrow biopsy showed aplastic marrow in 4 patients, a hypoplastic marrow in one patient, a hyperplastic marrow in 3 patients, an erythroblastic hyperplastic marrow in 4 patients and a normal marrow in one patient.

Flow cytometry revealed WBC PNH clones in all patients. For the size of the clones, the median was 88 % [1.1-95] on neutrophils and 85 % [23.7-91] on monocytes.

Initial management was based on an iterative transfusion, corticosteroid therapy and Curative anticoagulation.

Eculizumab recommended in 3 patients was not available. Bone marrow allograft was indicated in 7 patients.

Evolution was marked by the death of one patient (by recurrent, multisystemic thromboses).

Conclusion

The current diagnosis of PNH is relatively easy, by flow cytometry which must be indicated systematically in case of any aplastic anemia and acquired hemolytic anemia with negative DCT, or atypical.

ملخص

العنوان: الهيموغلوبينيــــــــــــــــة الليلية الانتيابيــــــــــــــــة : دراسة 11 حالة سريرية

من طرف: البردعي حسن

الكلمات الأساسية: الهيموغلوبينيــــــــــــــــة الليلية الانتيابيــــــــــــــــة، GPI، التدفق الخلوي، إيكولزوماب .

مقدمة: الهيموغلوبينيــــــــــــــــة الليلية الانتيابيــــــــــــــــة (PNH) هو مرض نسيلى نادر، مكتسب سببه خلل في الخلايا الجذعية. إنه يمثل تحديًا تشخيصيًا وعلاجيًا

المرضى والأساليب: دراسة بأثر رجعي، جمع 11 حالة سريرية بين يناير 2010 وكانون الثاني 2017. الهدف من ذلك هو دراسة مدى

انتشار هذا المرض، ووصف أنماط العرض السريري لدى السكان المغاربة، وتحليل ملفهم التطوري.

النتائج: كان متوسط العمر 37 عامًا [18-60]. وكان هؤلاء 7 نساء و4 رجال. تميز العرض السريري للمرض من خلال وجود الوهن. البول الأحمر، متلازمة النزفية، تجلط الدم الجلدي منتشر مع نخر جلدي.

على المستوى البيولوجي، تم تحديد فقر الدم في جميع مرضانا، شذوذات أخرى في تصوير الدم تشمل: قلة الصفيحات (8 حالات)، قلة الكريات البيضاء (7 حالات) وقلة الكريات الشاملة (7 حالات). أظهر نخاع و BOM نخاع المرن في 4 مرضى، ونخاع التنسج في مريض واحد، ونخاع مفرط التنسج في 3 مرضى، ونخاع فرط التنسج الكريمي في 4 مرضى ونخاع طبيعي في مريض واحد.

كشف التدفق الخلوي كلونات HPN في الكريات البيضاء لجميع المرضى. فيما يتعلق بحجم الكلونات، كان الوسيط 88 % [1، 95] على PNNs و 85 % [23، 7، 91] على كريات المونوسيت.

واستندت العلاج على نقل الدم التكراري، والعلاج بالكورتيكويد ودواء منع تخثر الدم العلاجي

كان الإيكولزوماب الموصى بها في 3 مرضى غير متوفر لدينا. زراعة النخاع العظمي كان موصى بها عند سبع مرضى تميز التطور بموت أحد المرضى (عن طريق تكرار الخثار متعدد النظم).

استنتاج: التشخيص الحالي للـ PNH سهل نسبيًا، عن طريق قياس التدفق الخلوي الذي يجب الإشارة إليه بشكل منهجي أمام أي فقر الدم اللاتنسجي وفقر الدم الانحلالي المكتسب مع TCD سلبى، أو تخثر الدم في أماكن غير اعتيادية.

Annexes

ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation du patient

Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	
Age au moment du diagnostic	
Age en février 2019	
Etat matrimonial	
Lieu d'origine	
Profession	
Couverture sociale	
Date d'ouverture du dossier	
Délai du diagnostic	

1- Motifs d'hospitalisation :

2- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux		
Prise médicamenteuse		
Antécédent d'exposition à un toxique		
Antécédents chirurgicaux		
Gynécos –obstétricaux		
Statut vaccinal		

3- Histoire de la maladie

--

4- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	
Examen pleuropulmonaire	
Examen cardiovasculaire	
Examen abdominal	
Examen cutané muqueux	
Examen des aires ganglionnaires	
Examen de la gorge	
Reste de l'examen	

5- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
Bilan d'hémostase	TP		TCA		Fibrinogène		

6- AnticoEtude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme		
Biopsie ostéo-médullaire		
Immun histochimie		

7- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation

8- Anticogulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations

9- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation

12-

13- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	
Echographie abdominale	
TDM abdominale	
Radio thoracique	
Echographie trans-thoracique	
Angioscanner thoracique	
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	

NR : Non demandé

14- Diagnostic retenu

Observations

16- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	
Date de dernière consultation	
Etat actuel	
NFS	
BT	
Urée	
Créatinine	

17- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Transfusion	
Traitement martial	
Grefe	

ANNEXE 2 : PRESENTATION DES DONNEES DES 11 CAS

Fiche d'exploitation du CAS 1

18- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Féminin
Age au moment du diagnostic	18 ans
Age en février 2019	22 ans
Etat matrimonial	Célibataire
Lieu d'origine	Tifelt
Profession	Femme au foyer
Couverture sociale	Ramédiste
Date d'ouverture du dossier	14 /11/2015
Délai du diagnostic	12 mois.

19- Motifs d'hospitalisation : Asthénie et urines foncées

20- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Néant	Néant
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un toxique	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécos –obstétricaux	Menstruations régulières	
Statut vaccinal	NR	

NR : Non renseigné

21- Histoire de la maladie

Remonte à 6 Mois avant l'installation progressive d'une asthénie, d'un syndrome anémique et d'un syndrome hémorragique avec hématurie (Urines foncées) ; le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

22- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température : 37 °C Fréquence Cardiaque : 120 bat / min
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation Perception parfaite des murmures vésiculaires
Examen cardiovasculaire	Présence de bruits cardiaques Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple Absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

23- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	6,3	109µ3	32	22000	3670	580	76000
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
	NR			NR			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
	0.08			602			
Bilan rénal	Urée		Créatinine			Protéinurie de 24 h	
	0.22		6.8			-	
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilan d'hémostase	TP		TCA			Fibrinogène	
	100%		1			2.7	

NR : Non renseigné

24- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	Lignée myéloïde avec rapport granuleux neutrophile sur érythroblaste diminué.	18/02/2016
Biopsie ostéo-médullaire	Hyperplasie médullaire principalement érythroblastique d'allure régénérative.	16/09/2015
	Signe dysérythropoïèse invitant à la recherche d'un syndrome myélodysplasique en premier.	18/02/2016
Immun histochimie	Hyperplasie médullaire d'allure régénérative. Absence d'élément tumorale	ND

NR : Non demandé

25- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Négatif	04/09/2015
Négatif	12/11/2015

26- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
ND

ND : Non demandé

27- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Présence d'un clone HPN sur les populations leucocytaires testées avec une taille estimée à 45 % sur les PNN et à 70 % sur les monocytes.	03/12/2015

28- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	ND
Echographie abdominale	ND
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	Sans anomalies
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

NR : Non demandé

29- Diagnostic retenu

Observations
HPN

30- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Anémie mal tolérée ayant nécessité des transfusions à répétition et des suppléments en fer
Date de dernière consultation	26/07/2018
Etat actuel	Le malade se porte bien
NFS	Blancs : 4090 (neutr : 1301, lymph = 2200) Hémoglobine : 13,4 Plaquettes : 178000
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

31- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Transfusion	Transfusion pour anémie mal tolérée
Traitement martial	Administration de fer
Greffe	Envisageable. Deux sœurs compatibles ont déjà été identifiées

Fiche d'exploitation du CAS 2

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Féminin
Age au moment du diagnostic	37 ans
Age en février 2019	39 ans
Etat matrimonial	Mariée, mère de 4 enfants
Lieu d'origine	Larache
Profession	Femme au foyer
Couverture sociale	Ramédiste
Date d'ouverture du dossier	17 /10/2017
Délai du diagnostic	18 mois.

2- Motifs d'hospitalisation : Arthralgie, asthénie et urines foncées

3- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Néant	Néant
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un toxique	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécos –obstétricaux	G6p4 1 MFIU (03 mois de grossesse). 1 fausse couche en 2 mois de grossesse). Pas de notion d'anémie à cette période.	
Statut vaccinal	Non renseigné	

4- Histoire de la maladie

Elle remonte au mois 07 de 2015 par l'installation progressive d'une asthénie et d'arthralgies d'allures inflammatoires au niveau des petites et grosses articulations associées à un syndrome anémique traité symptomatiquement par plusieurs médecins en privée (sans amélioration). Devant l'apparition d'urines foncées au cours des deux derniers mois, la malade a été hospitalisé au service de médecine A à l'hôpital Ibn Sina pour exploration.

5- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température : Normal Fréquence Cardiaque : 80 bat/mn
Examen pleuropulmonaire	Absences de râles à l'auscultation Perception parfaite des vésiculaires
Examen cardiovasculaire	Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple Absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	5,3	115µ3	32 %	79000	1910	860	76700
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	43	19	NR	NR	NR	NR	NR
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
	104			9,5			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
	0.08			1118			
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
	0.31		5.8		0.08		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilan d'hémostase	TP		TCA			Fibrinogène	
	100%		1			2.7	

NR : Non renseigné

7- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Myélogramme	Moelle très riche hyperplasique (hyperplasie granulocytaire et érythrocytaire avec signe d'asynchronisme nucléo-cytoplasmique).	28/10/2016
Biopsie ostéo-médullaire	Effectuée, mais le résultat n'est pas retrouvé dans le dossier	ND
Immun histochimie	NR	ND

NR : Non demandé

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Négatif	NR

NR : non renseigné

9- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Présence d'un clone d'HPN au niveau érythrocytaire et au niveau des PNN	26/12/2016

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	ND
Echographie abdominale (17/01/2017)	Légère hépatomégalie homogène
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	Sans anomalies
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

ND : Non demandé

12- Diagnostic retenu

Observations
HPN

13- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Anémie mal tolérée
Date de dernière consultation	07/12/2017
Etat actuel	Bon comportement du malade sous corticoïde en dégression progressive
NFS	Blancs 5400 : (neutr = 3353 ; lymph = 1955) Hémoglobine : 10.6 Plaquettes : 225000
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : nom renseigné

14- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	Corticothérapie en dégression
Transfusion	Transfusion pour anémie
Traitement martial	NR
Grefe	Envisageable. Les prospections ont montré qu'une sœur est compatible à 50% alors qu'une autre sœur et un frère sont non comptables.

NR : non renseigné

Fiche d'exploitation du CAS 3

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Féminin
Age au moment du diagnostic	40 ans
Age en février 2019	43 ans
Etat matrimonial	Mariée, mère d'un enfant
Lieu d'origine	Tanger
Profession	Femme au foyer
Couverture sociale	CNSS
Date d'ouverture du dossier	20 /11/2015
Délai du diagnostic	mois.

2- Motifs d'hospitalisation : Asthénie et urines foncées

3- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Asthmatique depuis l'enfance sous beta2mimimétique	Néant
Prise médicamenteuse	Corticothérapie inhalée à long court Corticoïdes oraux (5jours) en cas de crise	
Antécédent d'exposition à un toxique	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécocos –obstétricaux	G1P1	
Statut vaccinal	NR	

NR : Non renseigné

4- Histoire de la maladie

Elle remonte au mois 07 de 2015 lorsque la malade a présenté un syndrome hémorragique notamment de ménorragie et de purpura ecchymotique.

Le 09/2015, le diagnostic du syndrome d'Evans a été posé à Tanger à l'occasion d'une pancytopénie où la patiente a été mise sous corticothérapie 1mg /kg /j + tardyferon.

L'évolution a été marquée par l'amélioration de la neutropénie avec normalisation du taux de PNN, mais altération continue du taux de plaquette (20000-2]00) et persistance de ménorragie et d'anémie macrocytaire

5- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	sub –ictère T : 37 °C FC : 92 bat / min FR : 16 cycles /min
Examen pleuropulmonaire	Absences de râles à l'auscultation Les murmures vésiculaires sont bien perçus
Examen cardiovasculaire	Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple Absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie
Examen cutané muqueux	Stigmates de tâches pures puriques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	9		33%	17000	2300	630	85000
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	21	27	28	40	80	3	1
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
	NR			NR			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
	0.41			338			
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
	0.26		6.5		NR		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilan d'hémostase	TP		TCA		Fibrinogène		
	100%		1		2.7		

NR : non renseigné

7- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	Moelle riche.	25/11/2015
	Présence de mégacaryocytes. Existence d'une infiltration à 35% par les petits lymphocytes.	
	Normal, présence de mégalo-blaste	
Biopsie ostéo-médullaire	Tissu ostéo-médullaire dans la limite de la normalité	26/11/2015
	Moelle légèrement hypoplasique avec hypoplasie sévère de la ligne mégacaryocytaire	30/12/2015
Immun histochimie	Non renseigné	NR

NR : non renseigné

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Négatif	NR

NR : non renseigné

9- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Absence de clone HPN sur les populations leucocytaires étudiées.	18/02/2018
Présence d'un clone HPN sur les populations leucocytaires testées avec une taille estimée à 9% sur les PNN.	
Absence de clones érythrocytaires.	

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	Opacité pulmonaire évoquant une bronchiolite
Echographie abdominale	Angiome hépatique au niveau du segment 4
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	Foyer apical gauche
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

NR : Non demandé

12- Diagnostic retenu

Observations
HPN

13- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Pas de complications ayant nécessité un traitement en hospitalier en dehors d'un épisode de bronchiolite banale
Date de dernière consultation	06/03/2018
Etat actuel	Malade va bien sous corticoïde en dégression progressive
NFS	Hémoglobine : 13 g/dl Blancs : 6900 Plaquettes : 160000
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

14- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	Tegeline (immunoglobuline humaine) Bolus solumédrol Corticothérapie en dégression
Transfusion	Néant
Traitement martial	Néant

Fiche d'exploitation du CAS 4

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Féminin
Age au moment du diagnostic	47 ans
Age en février 2019	48 ans
Etat matrimonial	Mariée, mère de 07 enfants
Lieu d'origine	Tifelt
Profession	Femme au foyer
Couverture sociale	Ramédiste
Date d'ouverture du dossier	17 /10/2017.
Délai du diagnostic	mois.

2- Motifs d'hospitalisation : Syndrome anémique + syndrome infectieux

3- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Suivie, en médecine A pour purpura thrombopénique idiopathique depuis l'âge de 18 ans	Néant
Antécédent d'exposition à un toxique	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Splénectomie en 2013 (cœlioscopie) pour PTI sous cardio-aspirine + oracilline	
Gynécos –obstétricaux	G7p7 - Ménopausée il a 03 ans	
Statut vaccinal	Vaccinée en 2013 pour haemophilus + pneumocoque	

4- Histoire de la maladie

Remonte au mois de 2017 par l'installation d'une dyspnée stade 1 de nyha de vertige, palpitations et asthénie avec syndrome infectieux accompagné de fièvre et de toux productive. Le malade a été hospitalisé au service de médecine A. Le bilan biologique initial ayant révélé une anémie accompagnée d'une thrombopénie fait évoquer un syndrome d'Evans.

5- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température : Normale Fréquence Cardiaque : 90 bat/min Aspect du malade : Sub-ictérique et pâle
Examen pleuropulmonaire	Polypnée à 28 cycles /min Râles ronflants à gauche
Examen cardiovasculaire	Présence de bruits cardiaques Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple Absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	4,2	127.1µ3	50.1%	19000	12410	8650	247000
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	114	25	34	42	125	42	NR
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
	NR			NR			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
	0.08			909			
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
	0.15		0.15		0.15 5,7		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Bilan d'hémostase	TP		TCA		Fibrinogène		
	95%		1		2.7		

NR : non renseigné

7- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	Présence de neutrophiles essentiellement sous forme de PNN Présence de rares lymphocytes et érythroblastes	09/02/2018
Biopsie ostéo-médullaire	Biopsie traumatique ayant ramené un tissu ostéo-médullaire de cellulaire globalement conservé	09/02/2018
Immun histochimie	NR	NR

NR : non renseigné

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Positif	27/01/2018

9- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
Absent

10- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Présence d'un clone érythrocytaire	14/02/2018

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien) (07/02/2018)	Clips de splénectomie Epanchement pleural bilatéral avec foyer de condensations alvéolaire basal droit
Echographie abdominale (05/02/2018)	Sans particularité
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	ND
Echographie trans-thoracique (27/01/2018)	Normale
Angioscanner thoracique (01/02/2018)	Embolie pulmonaire lobaire et segmentaire inférieure bilatérale + un épanchement pleural bilatéral avec foyer de condensations alvéolaire basal droit.
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

NR : Non demandé

12- Diagnostic retenu

Observations
HPN

13- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Embolie pulmonaire lobaire et segmentaire bilatéral traitée par HBPN à dose curative et relayée par Acénocoumarol (Sintrom). Sepsis sévère au point de départ pulmonaire ayant nécessité un séjour en réanimation avec assistance respiratoire hémodynamique et antibiothérapie à large spectre (tazocilline + amikacine) avec constat d'une bonne évolution Anémie sévère ayant nécessité des transfusions itératives Décompensation acido-cétosique sur pneumopathie.
Date de dernière consultation	NR
Etat actuel	NR
NFS	NR
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : Non renseigné

14- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	Corticothérapie en bolus Corticothérapie orale Antibiothérapie à large spectre (tazocilline + amikacine) pour pneumopathie sévère Insulinothérapie + réhydratation pour traitement de DAC Traitement anticoagulant pour le soin d'une embolie pulmonaire. Etoposide Traitement antibacillaire Immunoglobuline humaine (octagam) pendant 05 jours (pour correction de la cytopénie avant le démarrage du traitement anticoagulant.
Transfusion	Transfusion pour anémie sévère
Traitement martial	Néant
Greffe	Candidate à une greffe (1 sœur compatible a 50%).

Fiche d'exploitation du CAS 5

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Masculin
Age au moment du diagnostic	60 ans
Age en février 2019	66 ans
Etat matrimonial	Marié, père de 06 enfants
Lieu d'origine	Sidi-Kacem
Profession	Agriculteur
Couverture sociale	Ramédiste
Date d'ouverture du dossier	26/02/2015
Délai du diagnostic	48 48 mois.

2- Motifs d'hospitalisation : Asthénie physique et urines foncées

3- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents
Antécédents médicaux	Suivi depuis 2012 pour anémie hémolytique avec notion de maladie de Biermer (sur biopsie gastrique, bilan immuno (-), vit b12 = normal) Sous hydroxo + fer	Néant
Prise médicamenteuse	RAS	
Antécédent d'exposition à un toxique	Tabagique à 11 PA sevré en 1980.	
Antécédents chirurgicaux	Opéré en 1980 pour ulcère gastrique Opéré en 2003 du ménisque droit (arthroscopie).	
Statut vaccinal	Non renseigné	

4- Histoire de la maladie

Remonte à janvier 2015, 1 mois avant l'hospitalisation par l'aggravation d'un syndrome anémique (Asthénie, vertiges, palpitations) avec notion d'urines foncées. Le malade a été hospitalisé au service de médecine A à l'hôpital Ibn Sina pour exploration. Devant la persistance et l'aggravation de l'anémie, une étude de la moelle a été réalisée en faveur d'un syndrome myélodysplasique avec une recherche du clone HPN revenue positif.
--

5- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température : Normale Fréquence Cardiaque : 95 bat / min Pâleur cutanée- muqueuse Langue décapillée
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation
Examen cardiovasculaire	Roulement diastolique au foyer pulmonaire
Examen abdominal	Abdomen souple
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	7	104.1µ3	30%	190000	132000	1880	105700
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	NR	NR	NR	NR	NR	21	NR
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
	NR			NR			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
	0.08			1206			
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
	NR		NR		NR		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Bilan d'hémostase	TP		TCA		Fibrinogène		
	95%		1		2.7		

NR : non renseigné

7- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	Aspect cytologique d'une dysmyélopoïèse	08/01/2015
	Aspect cytologique médullaire d'une dysmyélopoïèse multilignée.	29/11/2017
Biopsie ostéo-médullaire	Tissu médullaire de cellularité hétérogène globalement hypoplasique	15/01/2015
	Tissu médullaire de cellularité hétérogène mais globalement conservé avec hyperplasie érythroblastique régénérative	29/11/2017
Immun histochimie	Présence d'érythrocytes à déficit partiel de 2,7%	29/11/2017

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Négatif	04/09/2015
Négatif	12/11/2015

9- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Présence d'un clone HPN sur les populations leucocytaires testées avec une taille estimée à 80% sur les PNN et à 77% sur les MO.	18/04/2015
Présence d'un clone HPN avec taille estimée à 86% sur les PNN et à 85 % sur MO.	06/12/2017
Complément caryotype onco-hématologique : absence d'anomalies chromosomiques	

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien) (24/03/2016)	Processus de densité liquidienne du lobe droit de la thyroïde
Echographie cervicale	Nodule thyroïdien hyperéchogène à centre liquidien
Echographie abdominale (08/12/2017)	Sans anomalies
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	ND
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs) (15/12/2017)	Absence de thrombose veineuse

ND : Non demandé

12- Diagnostic retenu

Observations
HPN

13- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Anémie sévère mal tolérée
Date de dernière consultation	11/04/2018
Etat actuel	Bonne évolution du malade sous Corticoïdes en dégression (20 mg/jour)
NFS	Blancs : 4790 Hémoglobine : 8,2 Plaquettes : 225000
BT	90
Urée	0,3
Créatinine	8

14- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	- Corticothérapie orale
Transfusion	- Transfusion pour anémie sévère mal tolérée
Traitement martial	NR
Greffe	Non candidat

NR : non renseigné ND : Non demandé

Fiche d'exploitation du CAS 6

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Féminin
Age au moment du diagnostic	18 ans
Age en février 2019	21 ans
Etat matrimonial	Célibataire
Lieu d'origine	Kénitra
Profession	Femme au foyer
Couverture sociale	Ramédiste
Date d'ouverture du dossier	16/07/2015
Délai du diagnostic	11 mois.

2- **Motifs d'hospitalisation** : Arthralgie, épistaxis, gingivorragie, asthénie et urines foncées

3- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Médicaux	Néant	Néant
Déficit immunitaire congénital	Néant	
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un toxique		
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécos –obstétricaux	Cycles menstruels irréguliers,	
Statut vaccinal	NR	

NR : non renseigné

4- Histoire de la maladie

Remonte au mois 01 de 2015 par l'installation d'un syndrome anémique (asthénie) et d'un syndrome hémorragique (épistaxis de moyenne abondance + gingivorragie) ; le tout évoluant dans un contexte de fièvre. La malade a été hospitalisée au service de médecine (A) à l'hôpital Ibn Sina pour exploration.

5- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température =38,2 TA = 12/04 Fréquence Cardiaque : 74 bat / min FR=16 cycles/min
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation Perception parfaite des murmures vésiculaires
Examen cardiovasculaire	Présence de bruits cardiaques Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple Absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie
Examen cutané muqueux	Présence de taches purpuriques aux membres inférieurs
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocyt	PNN	Réticulocytes
	5.7	94.µ3	35%	11000	3760	1301	63000
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	114	25	34	42	125	42	NR
Bilan inflammatoire	VS				CRP		
	NR				NR		
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine				LDH		
	< 0.08				304		
Bilan rénal	Urée		Créatinine			Protéinurie de 24	
	0.19		7			NR	
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilan d'hémostase	TP			TCA			Fibrinogène
	NR			NR			NR

NR : Non renseigné

7- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	Moelle riche avec de rares mégacaryocytes. Prédominance de la ligné érythroblastique avec une dysérythropoïèse non spécifique	20/07/2015
	Moelle assez riche présentant une réaction érythroblastique non spécifique	27/08/2015
	Aspect d'aplasie médullaire	NR
Biopsie ostéo-médullaire	Moelle hypoplasique avec une infiltration partielle d'allure lymphomateuse	20/07/2015
	Aspect d'Aplasia médullaire	10/09/2015
	Aspect morphologique d'une moelle avec présence d'amas de cellules indifférenciées.	19/11/2015
Immun histochimie	Aspect d'infiltration médullaire par un processus hémopathique dont le phénotype exacte reste à déterminer	NR
	Aspect immuno-histochimique d'une Moelle riche sans cellules suspectes	16/09/2015

NR : non renseigné

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Négatif	15/05/2015

9- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Présence d'un Clone déficitaire en clone protéine GPI-ancrées sur les PNN de taille 1,1% et les monocytes de taille 23,7%	23/10/2015

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien) (19/08/2015).	Normal
Echographie abdominale	ND
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	ND
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

NR : Non demandé

12- Diagnostic retenu

Observations
HPN – Aplasie

13- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Anémie sévère avec syndrome hémorragique clinique
Date de dernière consultation	NR
Etat actuel	NR
NFS	Blancs : (neutr : lymph =) Hémoglobine : Plaquettes :
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

14- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	Candidate à l'écilizumab
Transfusion	Transfusion par 2 CG + 9 culots plaquettaires.
Traitement martial	NR
Grefe	Candidate à l'écilizumab mais malade démunie de moyens Par conséquent une greffe est envisageable

NR : non renseigné

Fiche d'exploitation du CAS 7

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Masculin
Age au moment du diagnostic	49 ans
Age en février 2019	59 ans
Etat matrimonial	NR
Lieu d'origine	Rabat
Profession	Moniteur dans une salle de sport
Couverture sociale	Sans couverture sociale
Date d'ouverture du dossier	2010
Délai du diagnostic	24 mois.

2- Motifs d'hospitalisation : Fièvre, ictère et urines foncées

3- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Suivie en médecine A pour aplasie médullaire depuis 2008 Malade mis sous androgènes (proviron) +fer	Néant
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un toxique	Tabagique occasionnelle pendant 04 ans sevré depuis 1996.	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Statut vaccinal	NR	

NR : Non renseigné

4- Histoire de la maladie

Installation d'un ictère, avec une fièvre non chiffrée, des urines foncées, des selles décolorées, des sueurs nocturnes et une toux sèche. Malade réhospitalisé au service de médecine A à l'hôpital Ibn Sina pour exploration. Devant un terrain d'aplasie médullaire et des stigmates d'hémolyse une HPN a été suspectée.

5- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température : 38 °C Malade sub-ictérique
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation Perception parfaite des murmures vésiculaires
Examen cardiovasculaire	Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple Absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	7	103µ3	32 %	47000	35000	8650	247000
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	110	1214	NR	NR	NR	30	NR
Bilan inflammatoire	VS				CRP		
	(-)				105		
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine				LDH		
	< 0.08				909		
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
	0.29		7,1		NR		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) 320ui/ l	(+) 1/4	(+)
Bilan d'hémostase	TP			TCA			Fibrinogène
	95%			1			2.7
Diagnostic différentiel	Anticorps antinucléaire AAN : absents.						
Recherche de BK	Négative						

NR : Non renseigné

7- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	Moelle érythroblastique Présence de neutrophiles essentiellement sous forme de PNN	NR
Biopsie ostéo-médullaire	Négative	NR
Immun histochimie	Non demandé	NR

NR : non renseigné

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Positif	NR

NR : non renseigné

9- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
En faveur d'une HPN Globules rouges : - cellules CD55(-) = 31.10 % - cellules CD59(-) = 32.36 % déficit si sup à 5% Globules blancs : - cellules CD55(-) = 87.03 % - cellules CD59(-) = 79.80 % déficit si sup à 5%	16/02/2010

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	ND
Echographie abdominale	Foie discrètement augmenté de volume de façon homogène
TDM abdominale	NR
Radio thoracique	Syndrome alvéolo -interstitielle avec image de pneumopathie apicale droite.
Echographie trans-thoracique	Normale
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

NR : Non demandé

12- Diagnostic retenu

Observations
HPN- Aplasie

13- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Pneumopathie communautaire traitée par amoxicilline protégée Anémie mal tolérée nécessitant une transfusion
Date de dernière consultation	NR
Etat actuel	NR
NFS	Blancs : (neutr : lymph =) Hémoglobine : Plaquettes :
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

14-Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	Corticothérapie en bolus
Transfusion	Transfusion pour anémie mal tolérée (CG+CP)
Traitement martial	NR
Grefe	Non candidat

NR : non renseigné

FICHE D'EXPLOITATION DU CAS 8

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Féminin
Age au moment du diagnostic	18 ans
Age en février 2019	21 ans
Etat matrimonial	Célibataire
Lieu d'origine	NR
Profession	Etudiante
Couverture sociale	CNOPS
Date d'ouverture du dossier	2017
Délai du diagnostic	03 mois

2- Motifs d'hospitalisation : Hématémèse

3- Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Néant	Néant
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un toxique	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécos –obstétricaux	Menstruations régulières	
Statut vaccinal	NR	

NR : Non renseigné

4- Histoire de la maladie

Remonte à 2017 avant l'installation progressive d'une asthénie, d'un syndrome anémique et d'un syndrome hémorragique fait essentiellement d'hématémèse ; le tout évoluant dans un contexte de conservation d'altération de l'état général

5- Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température : normale TA=13/07 FC =77 bat /min
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation
Examen cardiovasculaire	Présence de bruits cardiaques
Examen abdominal	Splénomégalie à 3 travers de doigts du bord costal
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6- Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	7.9	86µ3	35	50000	3300	580	76700
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	NR	NR	NR	NR	NR	NR-	NR
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
	NR			NR			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
	0.08			602			
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
	0.22		6.8		-		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilan d'hémostase	TP		TCA		Fibrinogène		
	100%		1		2.7		

NR : Non renseigné

7- Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date d'observation
Médulogramme	ND	ND
Biopsie ostéo-médullaire	Discrète hyperplasie médullaire d'allure régénérative	
Immun histochimie	ND	ND

NR : Non demandé

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
NR	NR

NR : non renseigné

9- Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10- Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Présence d'un clone HPN sur les populations leucocytaires avec une taille estimée à 93% sur les PNN et à 91 % sur les monocytes.	

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	Compte rendu non disponible
Echographie abdominale	Compte rendu non disponible
TDM abdominale	Compte rendu non disponible
Radio thoracique	Compte rendu non disponible
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	Compte rendu non disponible
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	Compte rendu non disponible
Scanner cérébral	Compte rendu non disponible

NR : Non demandé

12- Diagnostic retenu

Observations
HPN

13- Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	- Thrombophlébite cérébrale (découverte à l'occasion d'un épisode de convulsion avec hémiparésie) - Thrombose de la veine porte + VCI - Syndrome hémorragique : plusieurs épisodes d'hématémèse sur rupture de varices œsophagienne stade 2
Date de dernière consultation	01/2019
Etat actuel	La présence récente d'un autre épisode d'hématémèse ainsi que l'état clinique et les examens biologique indiquent la nécessité d'une hospitalisation pour transfusion
NFS	Blancs : 3300 Hémoglobine : 7 .6 Plaquettes : 50000
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

14- Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	✓ Dépakine chrono 1cp /jour ✓ Corticothérapie (isone 1cp et demi /jour) ✓ Sintrom ½ comprimé /jour (pour sa maladie thrombotique) ✓ Malade candidate à un traitement par Eculizumab vue la forme thrombosante (moyens non disponibles pour le moment).
Transfusion	Transfusions à plusieurs reprises pour hématémèses
Traitement martial	NR
Endoscopie interventionnelle	Ligature de varices œsophagienne ayant nécessité une ligature à 4 reprises
Grefe	Non candidat

NR : non renseigné

Fiche d'exploitation du CAS 9

1- Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Féminin
Age au moment du diagnostic	27ans
Age en février 2019	31 ans
Etat matrimonial	Mariée et mère d'une enfant
Lieu d'origine	Rabat (Témara)
Profession	Femme au foyer
Couverture sociale	Ramédiste
Date d'ouverture du dossier	27/11/2015
Délai du diagnostic	NR

2-Motifs d'hospitalisation : Asthénie et syndrome hémorragique + anémique

3-Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Suivie depuis 2011 en médecine interne pour anémie hémolytique auto-immune	Néant
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécos –obstétricaux	G1P1 - Menstruations régulières	
Statut vaccinal	NR	

NR : Non renseigné

4-Histoire de la maladie

Remonte au mois 10 de 2015 par un syndrome anémique mal toléré avec épistaxis, gingivorragie et métrorragie. La malade a été hospitalisée en médecine interne pour prise en charge et exploration.

5-Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Température 38,8° TA=10/06 FC =120 bat /min
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation
Examen cardiovasculaire	Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6-Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	3.2	76.7µ3	35	290000	5080	4520	82000
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bilan inflammatoire	VS					CRP	
	NR					NR	
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine					LDH	
	0.43					718	
Bilan rénal	Urée		Créatinine			Protéinurie de 24 h	
	NR		NR			NR	
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilan d'hémostase	TP			TCA			Fibrinogène
	NR			NR			NR

NR : non renseigné

7-Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	NR	NR
Biopsie ostéo-médullaire	Hyperplasie médullaire avec infiltration lymphoïde à petites cellules	23/03/2012
Immunohistochimie	NR	NR

NR : non renseigné

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
NR	NR

NR : non renseigné

9-Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

10-Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
HPN +	NR

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	Compte rendu non disponible
Echographie abdominale	ND
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	Compte rendu non disponible
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

ND : Non demandé

12-Diagnostic retenu

Observations
HPN-APLASIE

13-Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Deux épisodes de pneumopathie Complication hémorragique (épistaxis-gingivorragie-métrorragie)
Date de dernière consultation	NR
Etat actuel	NR
NFS	Blancs : Hémoglobine : Plaquettes :
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

14-Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	Antibiothérapie (ceftriaxone gentamycine puis imipénème) pour 2 pneumopathies (2 épisodes)
Transfusion	Transfusion à plusieurs reprises pour anémie sévère avec épistaxis, gingivorragie et métrorragies
Traitement martial	NR
Greffe	Candidate à une greffe de moelle la sœur étant compatible

NR : non renseigné

Fiche d'exploitation du CAS 10

1-Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Masculin
Age au moment du diagnostic	30 ans
Age en février 2019	34 ans
Etat matrimonial	Marié et père d'un enfant
Lieu d'origine	Khémisset
Profession	Mécanicien
Couverture sociale	Ramédiste
Date d'ouverture du dossier	02/05/2015
Délai du diagnostic	Non renseigné

2-Motifs d'hospitalisation : Syndrome anémique

3-Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Suivi depuis 02/2015 en médecine interne pour aplasie médullaire	Néant
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un toxique	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécos –obstétricaux	Néant	
Statut vaccinal	Néant	

NR : non renseigné

4-Histoire de la maladie

Remonte à quelques jours par la survenue d'un syndrome anémique fait d'asthénie, vertige et acouphènes. Le malade a été hospitalisé en médecine interne pour prise en charge et exploration

5-Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Pâleur cutanéomuqueuse Conjonctives décolorées Température 37°C TA=10/06 FC =94 bat /min FR= 18 cycles /min
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation Perception parfaite des murmures vésiculaires
Examen cardiovasculaire	Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple
Examen cutané muqueux	Absence de taches purpuriques, de taches café au lait ou de taches achromiques.
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6-Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	3.6	82µ3	35	6000	2190	470	8200
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bilan inflammatoire	VS					CRP	
	(-)					20	
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine					LDH	
	0.08					953	
Bilan rénal	Urée		Créatinine			Protéinurie de 24 h	
	NR		NR			(-)	
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Bilan d'hémostase	TP				TCA		Fibrinogène
	100				1.05		2.3

NR : non renseigné

7-Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médullogramme	ND	ND
Biopsie ostéo-médullaire	Aplasie médullaire	ND
Immun histochimie	ND	ND

NR : Non demandé

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
NR	NR

NR : non renseigné

9-Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10-Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
HPN +	NR

NR : non renseigné

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	Compte rendu non disponible
Echographie abdominale	ND
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	Compte rendu non disponible
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

NR : Non demandé

12-Diagnostic retenu

Observations
HPN-APLASIE

13-Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	- Candidose buccale - Anémie mal tolérée (nécessitant une transfusion à plusieurs reprises) - Syndrome hémorragique fait de gingivorragie + méléna - Un épisode de pneumopathie - Rechute sous ciclosporine constatée le 12/10/2015
Date de dernière consultation	NR
Etat actuel	NR
NFS	Blancs : Hémoglobine : Plaquettes :
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

14-Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	- Immunosuppresseur (Cyclosporine) - Antibiothérapie (ceftriaxone) + Gentamycine pour pneumopathies (1 épisode) - Daktarin (candidose buccale)
Transfusion	Transfusion à plusieurs reprises pour anémie sévère avec gingivorragie et méléna
Traitement martial	NR
Greffe	Candidate à une greffe de moelle

NR : non renseigné

Fiche d'exploitation du CAS 11

1-Identité du patient

Nom et prénom du patient	*****
Genre	Masculin
Age au moment du diagnostic	37 ans
Age en février 2019	
Etat matrimonial	
Lieu d'origine	Rabat
Profession	Sans
Couverture sociale	
Date d'ouverture du dossier	2014
Délai du diagnostic	2 mois

2-Motifs d'hospitalisation :

3-Antécédents

Antécédents personnels		Antécédents familiaux
Antécédents médicaux	Thalassémie mineur sous acide folique	Néant
Prise médicamenteuse	Néant	
Antécédent d'exposition à un	Néant	
Antécédents chirurgicaux	Néant	
Gynécos obstétricaux	Néant	
Statut vaccinal	Néant	

4-Histoire de la maladie

Malade admis pour syndrome anémique + lésions nécrotiques au niveau des membres inférieurs et du lobe de l'oreille avec notion d'urines foncées la nuit.

5-Examen clinique

Type d'examen	Observations
Général	Pâleur cutanéomuqueuse Conjonctives décolorés
Examen pleuropulmonaire	Absence de râles à l'auscultation
Examen cardiovasculaire	Absence de souffle ou de bruit surajouté
Examen abdominal	Abdomen souple
Examen cutané muqueux	Purpura nécrotique au niveau des membres inférieurs Lésion nécrotique débutante au niveau du lobe de l'oreille droite avec extension vers la nuque le cuir chevelu et l'oreille gauche 
Examen des aires ganglionnaires	Aires ganglionnaires libres.
Examen de la gorge	Gorge propre.
Reste de l'examen	Pas d'anomalie particulière

6-Les bilans

Type de bilan	Observations						
Hémogramme	HB	VGM	CCMH	PLQ	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
	9	101 fl	35%	33109	5400	520	72000
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	Albumine	PAL	BT	BD
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bilan inflammatoire	VS			CRP			
	101			195			
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine			LDH			
	0.05			845			
Bilan rénal	Urée		Créatinine		Protéinurie de 24 h		
	Normale		Normale		(-)		
Sérologies	VIH	VHA	VHB	VHC	TPHA	VDRL	EBV
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
-Bilan d'hémostase	TP		TCA		Fibrinogène		
	Normal		Normal		NR		
Diagnostic différentiel	Anticorps anti-nucléaire (AAN) : Négatifs		Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : Négatifs		Anticorps anti-phospholipides (APL) : Négatifs		

NR : non renseigné

7-Etude cyto-histologique

Type	Observations	Date de l'observation
Médulogramme	NR	
Biopsie ostéo-médullaire	NR	NR
Immunohistochimie	NR	NR

NR : non renseigné

8- Test de coombs direct

Résultat du test	Date de l'observation
Négatif	NR

NR : non renseigné

9-Anticoagulant circulant lupiques / anticorps anti-phospholipides

Observations
NR

NR : non renseigné

10-Cytométrie en flux

Résultat de la cytométrie en flux	
Libellé	Date de l'observation
Présence d'un clone HPN sur les populations de leucocytes testées avec une taille estimée à 95% sur les PNN et à 91% sur les monocytes.	

11- Radiologie

Type de radiologie	Observations
Scanner TAP (Thoraco-abdomino-pelvien)	ND
Echographie abdominale (Doppler)	Calibre normal du tronc porte
TDM abdominale	ND
Radio thoracique	ND
Echographie trans-thoracique	ND
Angioscanner thoracique	ND
Echo-doppler MI (Membres inférieurs)	ND

NR : Non demandé

12-Diagnostic retenu

Observations
HPN

13-Evolution-complications

Rubriques	Observations
Complications	Syndrome anémique Syndrome hémorragique fait d'hématurie Trombone veineuse membre inferieur (avec récidence) Nécrose parties molles (lobe de l'oreille) Récidive thrombose multi localisée DECES
Date de dernière consultation	NR
Etat actuel	Amélioration des lésions nécrotiques
NFS	Blancs :
BT	NR
Urée	NR
Créatinine	NR

NR : non renseigné

14-Traitements administrés ou envisagés

Type de traitement	Observations
Traitement médical	Bolus de prednisone de 15 mg /kg /j puis relais par voie orale
Transfusion	NR
Traitement martial	NR
Grefe	NR

NR : non renseigné

Bibliographie

- [1] **Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112:3099–106.
- [2] **Richard Kelly, Stephen Richards, Peter Hillmen, and Anita Hill** The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag* . 2009; 5: 911–921.
- [3] **Lochi M, Latour RP, Socié G.** L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Hématologie* 2013 ; 19 : 319-330.
- [4] **Amy E. Dezern, Michael J Borowitz** ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1 – Clinical Utility Cytometry Part B (Clinical Cytometry) 2018; 94B:16–22
- [5] **Strubing P.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Deutsche Med Wsch* 1882; 8: 1-17.
- [6] **Micheli F.** Anemia (Splenomegalia) emolitica con emoglobinuria, emosiderinuria tipo MARCHIAFVA. *Hematologica* 1931; 12: 101-23.
- [7] **Enneking J.** Eine neue form intermittierender haemoglobinurie (haemoglobinuria paroxysmalis nocturia). *Klin Wochenschr* 1928; 7:2045.
- [8] **Ham TH, Dingle JH.** Studies on destruction of red blood cells II chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. *J Clin Invest* 1939; 18: 657-72.
- [9] **M.A. Davitz, M.G. Low, V. Nussenzweig,** *J. Exp. Med.* 163 1986 ;1150-1161.

- [10]** **Anita Hill, et al** The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006 108 (11): 985.
- [11]** **Ana Paula de Azambuja et al** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in 103 Brazilian patients: diagnosis and classification. *rev bras hematol hemoter*. 2015;3 7(2):90–97.
- [12]** **Jun-Ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura, Russell E. Ware, Tsutomu Shichishima, and al Rosse** Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine*. 2004; 83:193–207.
- [13]** **Meili Ge, Xingxin Li, Jun Shi, Yingqi Shao, Yizhou Zheng** Clinical features and prognostic factors of Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China. *Ann Hematol* 2012 91:1121–1128.
- [14]** **Jin Seok Kim et al** Distinct subgroups of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with cytopenia: results from South Korean National PNH Registry. *Ann Hematol*. 2016 ;95(1):125-133.
- [15]** **Schrezenmeier et al** Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal. Nocturnal Hemoglobinuria Registry. 2014 May;99(5):922-9.
- [16]** **Hui-Ching Wang et al** Distinct clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients in Southern. Taiwan: A multicenter investigation. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2017; 33, 405e410.
- [17]** **Cristina Muñoz-Linares et al.** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A single Spanish Centre’s Experience Over the Last 40 Years. *Eur J Haematol* 2014 Oct;93(4):309-19.

- [18]** **Kashyap R, Awasthi NP, Gupta R.** Clinical and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Indian Patients. *J Appl Hematol* 2018; 9:85-90.
- [19]** Répartition géographique de la population d'après les données du Recensement Général de la Population et de l'Habitat de 2014 Maroc.
- [20]** Statistiques ethniques et recensement au royaume uni : émergence et affirmation d'un outil au service de la lutte contre les discriminations.
- [21]** **Dacie JV, Lewis SM.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology and nature of the disease. *Ser Haematol.* 1972; 5:3–23.
- [22]** **Rosse WF, Ware RE.** The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 1995; 86:3277–86.
- [23]** **Rotoli B, Luzzatto L.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Baillieres Clin Haematol.* 1989; 1:113–38.
- [24]** **Rotoli B, Bessler M, Alfinito F, del Vecchio L.** Membrane proteins in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Rev.* 1993; 2:75–86.
- [25]** **Udenfriend S, Kodukula K.** How glycosylphosphatidylinositol-anchored membrane proteins are made. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64:563–91.
- [26]** **Pu JJ, Brodsky RA.** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Bench to Bedside. *Clinical and translational science.* 2011;4(3):219-224.
- [27]** **Watanabe R, Inoue N, Westfall B, et al.** The first step of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis is mediated by a complex of PIG-A, PIG-H, PIG-C and GPI1. *EMBO J.* 1998 ;17 :877–885.

- [28] Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, et al.** Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1994; 330:249–55.
- [29] Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, Miyata T, Yamada N, Takeda J, et al.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994; 13(1):110–117.
- [30] Kawagoe K, Takeda J, Endo Y, Kinoshita T.** Molecular cloning of murine pig-a, a gene for GPI-anchor biosynthesis and demonstration of interspecies conservation of its structure, function, and genetic locus. *Genomics.* 1994; 23:566–74
- [31] Ware RE, Howard TA, Kamitani T, Change HM, Yeh ET, Seldin MF.** Chromosomal assignment of genes involved in glycosylphosphatidylinositol anchor biosynthesis: implications for the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 1994; 83:3753–7.
- [32] Luzzatto L, Bessler M.** The dual pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol* 1996; 3:101–10.
- [33] DAVID J. ARATEN, KHEDOUDJA NAFA, KRIANGSAK PAKDEESUWAN, ET LUCIO LUZZATTO** Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(9):5209-1
- [34] Ohashi H, Hotta T, Ichikawa A, Kinoshita T, Taguchi R, Kiguchi T, et al.** 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.* 1994; 83:853-9.

- [35] Prince GM, Nguyen M, Lazarus HM, Brodsky RA, Terstappen LW, Medof ME.** Peripheral blood harvest of unaffected CD34+ CD38– hematopoietic precursors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1995; 86: 3381-6.
- [36] Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L.** Clonal Populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 5209-14.
- [37] G. Socié, R. Peffault de Latour, J.-Y. Mary.** Hémoglobinurie Paroxystique nocturne. Elsevier Masson SAS. 2010 ; 13-006-D-25
- [38] Kawagoe K, Kitamura D, Okabe M, Taniuchi I, IkawaM, Watanabe T, et al.** Glycosylphosphatidyl inositolanchor- deficient mice: implications for clonal dominance of mutant cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1996; 87:3600-6.
- [39] Rosti V, Tremml G, Soares V, Pandolfi PP, Luzzatto L, Bessler M** 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*. 1997; 100: 1028-36.
- [40] Chen G, Zeng W, Maciejewski JP, Kcyvanfar K, Billings EM, Young NS.** Differential gene expression in hematopoietic progenitors from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients reveals an apoptosis/immune response in normal phenotype cells. *Leukemia*. 2005; 19: 862-8.
- [41] Rosse W. A brief history of PNH. In: Young NS, Moss J, editors.** PNH and the GPI-linked proteins. *San Diego J Clin Invest*. 2000 ; 106(5):637-41.

- [42] **Hill A, Richards SJ, Hillmen P.** Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2007; 137:181–92.
- [43] **Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV.** Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995 ; 333 1253-8.
- [44] **Mawxell M, Richard Lee G.** Hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Hématologie clinique* 1990 ; 8ème édition, vol I p : 1112-1124.
- [45] **Dreyfus B.** Hémoglobinurie paroxystique nocturne. *L'hématologie deB. Dreyfus, Flammarion Méd Sci.* 1992 ; 58 : 752-62.
- [46] **Emmanuel C Besa, Koyamangalath Krishnan,** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clinical Presentation 2019
- [47] **De Gramont A.** Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Etude clinique et biologique de 142 patients. Thèse méd, Paris, 1982.
- [48] **Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakoran S.** Paroxys-special nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special reference to an association with aplastic anemia. *Br J Haematol*, 1978, 39: 267.
- [49] **Moyo, V. M., Mukhina, G. L., Garrett, E. S. & Brodsky, R. A.** Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br. J. Haematol.* 2004; 126, 133–138.
- [50] **Richard J. Kelly et al** Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival; 2011 117: 6786-6792.
- [51] **Hillmen, P. et al.** Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 2010; 85, 553–559.

- [52] **Hill, A. et al.** Effect of eculizumab on haemolysis associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* 2010; 149, 414–425
- [53] **Bunn, H. F. et al.** Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood.* 2010; 116, 687–692.
- [54] **Shichishima T, Terasawa T, Hashimoto C.** Heterogenous expression of decay accelerating factor and CD59/membrane attack complex inhibitor factor on PNH erythrocytes. *Br J haematol.* 1991 ; 78 : 545-50.
- [55] **Dhumeaux D, Bennaceur-Griscelli A, Sogié G, Gluckman E, Rhamouni A.** Prise en charge des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Hématologie.* 1995; 1: 57-60
- [56] **Hartman RC, Jenkins DE.** Diagnostic specificity of sucrose hemolytic test for HPN. *Blood.* 1970; 35: 462-75.
- [57] **Ham TH, Dingle JH.** Studies on destruction of red blood cells II chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. *J Clin Invest.* 1939 ; 18 : 657-72.
- [58] **Sogié G, Gluckman E.** Hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), hématologie.* 1997 ; 13006-D25 ; 4P
- [59] **Janssens, G.** Répertoire d'analyse de biologie clinique. P. 14,15 ; 2009.
- [60] **Hillmen P.** Implications of recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology.* 2000 ; 108 ; 470-479.
- [61] **Cécile Tourrel-Cuzin.** Cytométrie en flux et tri cellulaire : 1-2. 2012.

- [62]** **P. Gane.** La cytométrie en flux en immunohématologie. Transfusion clinique et biologique. 2002 ; 9 : 271–279
- [63]** **Wang H, Chuhjo T, Nakao S.** Clinical of increased PNH type cells in the peripheral blood of patients with aplasic anemia and refractory anemia. In: Omine M, Kinoshita T, eds. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders: molecular aspects of pathogenesis. 2003 ; P. 129-138.
- [64]** **Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S.** Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuriatype cells in bone marrow failure syndrome. Blood. 2002; 100:3897-3902.
- [65]** **Nelson KL, Raja SM, Buckley JT.** The glycosylphosphatidylinositol-anchored surface glycoprotein Thy-1 is a receptor for the channel-forming toxin aerolysin. J Biol Chem.1997; 272(18):781-8
- [66]** **Parker MW, Van Der Goot FG, Buckley JT.** Aerolysin-the ins and outs of a model channel-forming toxin. MolMicrobiol.1996; 19(2):205-12.
- [67]** **Brodsky RA, et al.** Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphosphatidylinositol-binding toxin aerolysin. Blood.1999; 93(5):1749-56
- [68]** **Brodsky RA, et al.** Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. Am J ClinPathol.2000 ; 114(3) :459-66.
- [69]** **R. Azoulay et al.** Imagerie des thromboses portales. EMC-Radiologie 1 .2004 ; 470–490.
- [70]** **MD Marra, MD Crema, M Raynal, E Bridel, JM Tubiana et L Arrivé.** Syndrome de Budd-Chiari compliquant une hémoglobinurie paroxystique nocturne. J Radiol 2008 ; 89 : 594-5.

- [71] **Genty V, Dine G.** Surveillance et diagnostic de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne en cytométrie de flux. *Bio trib.* 2008; 27: 28.
- [72] **Röth A, Maciejewski J, Nishimura J-I, Jain D, Weitz JI** Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol.* 2018 ; 00 :1-9.
- [73] **Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and non-pregnant patient. *Haemostasis.* 2000; 30 :103-117.
- [74] **Habibi B.** Hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Encycl Méd Chir. Sang* 1988 ; 13006 D25 ; 4P.
- [75] **Rio B.** Hémoglobinurie paroxystique nocturne. *La revue du praticien* 1997 ; 47.
- [76] **Sogié G, Mary JY, De Gramont A et al.** For the french society of hematology. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996 ; 348 ; 573-577.
- [77] **Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al.** Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus notreatment study. *Am J Hematol.* 2016 ; 91 :366–70.
- [78] **G. Socié, G. Bagou.** Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne. *ORPHA447.* 2008
- [79] **Doutrelona C et al** L'hémoglobinurie paroxystique nocturne : une cause méconnue de thrombose ? *J Mal Vasc.* 2015

- [80]** **Rafalowska J, Dziewulska D, Szyluk B.** Morphological picture in PNH. Case report. *Folia neuropathol* 1994; 32 (3): 161-6.
- [81]** **Grossman JA, Mc Dermott WV JR.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria associated with hepatic and portal venous thrombosis. *Ame J Surgery* 1974 ; 127 (6) : 733-6.
- [82]** **Aur lie Plessier** Syndrome de Budd-Chiari.
- [83]** **Ludwig J, Hashimoto E, McGill D, Heerden Jv.** Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1990; 65:51-5.
- [84]** **Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F.** Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994; 115:276-81.
- [85]** **Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, Guilmin F, et al.** Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 129:553-60.
- [86]** **Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP.** Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology.* 1986; 90:807-11.
- [87]** **Draelos ZK, Hansen RC.** Hemorrhagic bullae in an anemic woman. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). *Archives of dermatology* .1986; 122 (11): 1326-7, 1329-30.
- [88]** **Rietschel RL, Lewis CW, Simmons RA.** Skins lesions in PNH. *Archives of dermatology.* 1978; 114 (4): 560-3.
- [89]** **Rosse WF.** PNH as a molecular disease. *Medicine.* 1997 ; 76 (2) : 63-93.

- [90] **Najman A.** Les anémies hémolytiques acquises. Hématologie tome 1. Editions marketing. 1994; 23: 383-90.
- [91] **Robert A. Brodsky** How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009; 113:6522-6527.
- [92] **Agence européenne du médicament** : <https://www.ema.europa.eu/en>
- [93] **Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L.** Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol. 2007; 25:1256-1264.
- [94] **Brodsky RA.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009; 385-394.
- [95] **Muller-Eberhard, H.J.** Molecular organization and function of the complement system. Annu. Rev. Biochem. 1988; 57, 321–347.
- [96] **Overturf, G.D.** Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. Clin. Infect. Dis. 2003; 36, 189–194.
- [97] **Huber-Lang, M. et al.** Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. Nat. Med. 2006; 682–687
- [98] **Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al.** Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004; 350: 552-9.
- [99] **Hill A, Hillmen P, Richards SJ, et al.** Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106: 2559-65.

- [100]** Hillmen P, Young NS, Schubert J, *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-43.
- [101]** Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, *et al.* Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; 111: 1840-7.
- [102]** Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, *et al.* Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007 ; 110 : 4123-8.
- [103]** Gérard Socié, Nathalie Varoqueaux, Régis Peffault de Latour Anticorps monoclonal anti-C5 (éculizumab) dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *MEDECINE/SCIENCES*. 2009 ; 25 : 1126-9
- [104]** Alexander Röth, Martin Bommer, *et al.* Complement Inhibition with Eculizumab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Results from a Prospective Phase II Trial (DECADE Trial) *Blood Adv* . 2018; 2(19): 2543–2549.
- [105]** Régis Peffault De Latour ,Robert A. Brodsky Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Observed in Two Phase 3 Randomized, Multicenter Studies. *Blood*. 2019; 133(6): 530–539.
- [106]** Jong Wook Lee, Flore Sicre de Fontbrune. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 ;133(6):530-539.
- [107]** Austin G. Kulasekararaj, Anita Hill Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor–experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019 ;133(6):540-549.

- [108] **Berthou C.** Conduite à tenir devant Une bi ou pancytopenie. 2006
- [109] **Parker C, Omine M, Richards S, et al.** Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106:3699-3709.
- [110] **Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al;** Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007. 110 :4123-8.
- [111] **Porter ME, Fleck LM, et coll.** Just Caring. Health Care Rationing and Democratic Deliberation. Oxford University Press, 2009.
- [112] <http://cytobase.montp.inserm.fr/Cours/Cours.html> . consulté le 17/02/2020.
- [113] <http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/la-cytométrie-en-flux>. consulté le 17/02/2020
- [114] **Parker CJ.** Hemolysis in PNH. In: Young NS, Moss J, eds Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and the Glycosylphosphatidylinositol Linked Proteins. San Diego, CA: Academic Press. 2000 :49-100
- [115] <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlichehaemoglobinuriepnh/@@view/html/index.html>
- [116] **Risitano AM, Rotoli B .** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics*. 2008 Jun;2(2):205-22
- [117] **Anita Hill et al.** Underrecognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *British Journal of Haematology*. 2012; 158, 409–414.

- [118]** **Singer AL, Locke JE, Stewart ZA, et al:** Successful liver transplantation for Budd- Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anticomplement antibody eculizumab. Liver Transpl. 2009; 15:540
- [119]** Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES.
- [120]** https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/pnds_am_fev09.pdf
- [121]** **RosseWF.** Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood.1982 ;60(1) :20-3
- [122]** **Jerry Avorn.** Eculizumab in Severe Shiga-Toxin– Associated HUS n. engl j med. 2011; 346; 26.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 127

سنة : 2020

الهيموغلوبينية الليلية الانتيايية: دراسة 11 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد حسن البردعي

المزاد في 01 يناير 1992 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الهيموغلوبينية الليلية الانتيايية؛ GPI؛ التدفق الخلوي؛ إيكوليزوماب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
مشرف
مساعد مشرف
عضو
عضو

السيد محمد عدناوي
أستاذ في الطب الباطني
السيد هشام هرموش
أستاذ في الطب الباطني
السيدة وفاء عموري
أستاذة مبرزة في الطب الباطني
السيدة زبيدة التازي مزعلك
أستاذة في الطب الباطني
السيدة منى معمر
أستاذة في الطب الباطني