

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Maladie de Marchiafava-Micheli

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne ?

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), ou maladie de Marchiafava-Micheli, est une maladie rare, survenant chez l'adulte jeune. Elle est caractérisée par des poussées souvent nocturnes de destruction des globules rouges (hémolyse) à l'origine d'une anémie (voir plus loin), accompagnées d'une coloration dite « rouge porto » des urines (hématurie).

● Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de l'HPN (nombre de personnes atteintes dans une population donnée et à un moment donné) n'est pas connue. Environ 500 cas ont été recensés en France depuis 40 ans.

● Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

L'HPN touche aussi bien l'homme que la femme. Bien que survenant le plus souvent chez l'adulte jeune, elle peut se voir aux âges extrêmes de la vie (enfant et sujet âgé). Elle serait plus fréquente en Asie du Sud-Est et en Extrême-Orient.

● A quoi est-elle due ?

L'HPN est due à une altération (mutation) du gène *PIG-A*. Cette mutation se produit dans certaines cellules de la moelle osseuse qui est une substance gélatineuse située à l'intérieur des os et dont le rôle est de fabriquer les différentes cellules du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes). En raison de cette anomalie génétique, certaines cellules de la moelle osseuse vont produire des globules rouges anormaux, qui ne posséderont pas les substances protectrices appelées DAF et MIRL sur leur surface. En l'absence de ces molécules de protection, une substance normalement présente dans le sang, appelée complément, se fixe sur les globules rouges et les détruit. C'est ce qu'on appelle l'hémolyse.

Comme la mutation ne survient que dans une partie des cellules de la moelle osseuse, celle-ci fabrique aussi des globules rouges tout à fait normaux. Ainsi, il y a dans le sang deux types de globules rouges, certains normaux et d'autres anormaux. Les globules rouges anormaux étant excessivement fragiles et plus facilement détruits, il existe un déficit global en globules rouges (anémie).

Certaines des autres cellules du sang produites par la moelle osseuse, les globules blancs et les plaquettes, peuvent également être anormales dans certaines formes graves d'HPN.

Les globules blancs (cellules de défense de l'organisme), s'ils sont défectueux, favorisent la survenue d'infections à répétition. Les plaquettes, quant à elles, sont des petits éléments permettant la coagulation du sang ou la réparation des vaisseaux. Les plaquettes anormales parfois retrouvées dans l'HPN ont une tendance excessive à s'agglutiner et à former des caillots sanguins, ce qui peut conduire à boucher les vaisseaux sanguins (thromboses).

● Est-elle contagieuse ?

Non, l'HPN n'est pas contagieuse.

● Quelles en sont les manifestations ?

Dans la plupart des cas, l'HPN se manifeste par des épisodes plus ou moins fréquents caractérisés par une anémie, c'est-à-dire un manque de globules rouges, et par la présence d'urines foncées ou de couleur rouge porto le matin. L'anémie se manifeste essentiellement par une pâleur de la peau, une fatigue et parfois un essoufflement à l'effort. Les urines, fortement colorées le matin, s'éclaircissent pendant la journée. Parfois, la peau prend une coloration jaunâtre (jaunisse ou ictère).

Selon la gravité de la maladie, il peut y avoir d'autres symptômes, liés à l'atteinte des autres cellules sanguines (globules blancs et plaquettes).

Certains malades ont souvent de la fièvre qui peut être due à une infection (virale ou bactérienne), liée à la baisse du nombre de globules blancs fonctionnels (dont le rôle est de défendre l'organisme contre les infections).

Des douleurs abdominales dont la cause n'est pas bien connue surviennent souvent. On pense qu'elles pourraient être dues à des caillots (bouchons) dans les vaisseaux sanguins les plus fins.

Par ailleurs, la formation anormale de caillots dans les vaisseaux sanguins (thromboses), due à l'anomalie de certaines plaquettes, se manifeste par des signes qui varient beaucoup selon l'artère ou la veine qui est bouchée (*figure 1*).

- Au niveau du foie, ces caillots peuvent entraîner des douleurs abdominales aiguës avec une jaunisse (ictère), une augmentation du volume du foie (hépatomégalie) et parfois la présence de liquide dans l'abdomen (ascite). C'est le syndrome de Budd-Chiari.

- La thrombose des veines abdominales entraîne une douleur soudaine et peut aboutir à un apport sanguin en oxygène et en nutriments insuffisant au niveau de l'intestin (ischémie intestinale).

- La thrombose des veines cérébrales peut se manifester par des maux de tête intenses et résistants au traitement habituel.

- Au niveau de la peau, la thrombose des vaisseaux sanguins peut se manifester par des zones rouges et douloureuses de taille variable, surtout au niveau du dos.

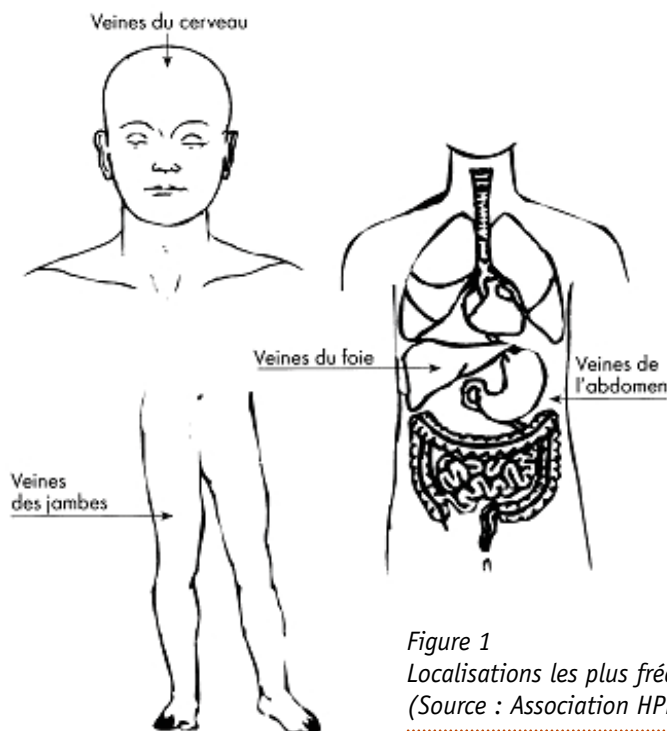


Figure 1
Localisations les plus fréquentes des thromboses
(Source : Association HPN-France)

D'autres symptômes tels que des douleurs au niveau du thorax, probablement dues à des contractions (spasmes) de l'œsophage (tube qui permet le passage des aliments de la bouche à l'estomac) peuvent se voir le matin et, comme l'hématurie, régresser dans la journée.

Une impuissance sexuelle existe parfois chez l'homme, concomitante avec les épisodes d'hématurie. La cause n'en est pas connue.

Enfin, des saignements des gencives (gingivorragies) ou du nez (épistaxis) sont parfois présents (dûs à une baisse du nombre de plaquettes dans le sang). La rate, organe situé en haut à gauche de l'abdomen, peut augmenter de volume (splénomégalie). Le rôle de la rate étant de filtrer le sang et d'éliminer les substances nuisibles ou anormales (comme les globules rouges anormaux), elle augmente de volume lorsque son activité d'épuration est augmentée, comme dans le cas de l'HPN.

Les symptômes surviennent par poussées, qui peuvent coïncider avec certains événements de la vie ou avec la prise de certains médicaments. Ainsi, une vaccination, les règles, une opération chirurgicale, la prise d'aspirine ou de certains antibiotiques (pénicilline, sulfamides...) ont été incriminés dans certains cas.

Il arrive également et, de plus en plus, que l'HPN survienne quelques mois à quelques années après le traitement d'une maladie appelée aplasie médullaire par des médicaments immunosuppresseurs. L'aplasie médullaire est caractérisée par l'appauvrissement de la moelle osseuse, qui produit alors moins de globules rouges.

● Comment expliquer les symptômes ?

Les globules rouges anormaux, lorsqu'ils sont détruits, libèrent l'hémoglobine qu'ils contiennent. L'hémoglobine est le pigment à l'origine de la coloration rouge du sang ; elle assure le transport de l'oxygène vers tous les tissus de l'organisme. L'excès d'hémoglobine ainsi libérée est alors éliminé dans les urines, d'où leur coloration rouge. La destruction des glo-

bules rouges anormaux est favorisée par l'acidité et survient plutôt la nuit car le sang est plus acide la nuit. Cette hémolyse est à l'origine de l'anémie : il n'y a plus assez de globules rouges pour amener de l'oxygène à toutes les cellules du corps.

En outre, l'hémoglobine libérée par la destruction des globules rouges est rapidement transformée en bilirubine, un pigment brun-jaune qui va colorer la peau et être responsable de la jaunisse.

● Quelle est son évolution ?

L'HPN a une évolution au long cours (chronique). Elle dépend de la fréquence et de la gravité des poussées d'hémolyse. Lorsqu'il y a une hémolyse importante, les caillots (thromboses) sont la principale complication, variable selon le vaisseau sanguin touché. L'évolution de la maladie vers une diminution des capacités de régénération de la moelle osseuse (aplasie médullaire) est une complication grave qui peut nécessiter l'isolement du malade en chambre stérile, car le nombre de toutes les cellules sanguines est diminué, y compris le nombre de globules blancs qui assurent la défense de l'organisme contre les infections. Tous les intermédiaires entre une anémie modérée et l'aplasie médullaire existent.

Très rarement, il arrive qu'après quelques années d'évolution (5 à 20 ans), une rémission, voire une disparition des troubles, soit observée.

Dans près d'1 % des cas, une leucémie aiguë (forme de cancer du sang) survient.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic de l'hématurie paroxystique nocturne ?

Les médecins suspectent une HPN devant la survenue d'épisodes caractéristiques d'hémolyse avec la présence d'urines rouges le matin. Une simple prise de sang permet d'identifier les globules rouges et blancs anormaux (grâce à la technique de cytométrie en flux). Le diagnostic est confirmé quand le pourcentage de cellules anormales dépasse 5 %.

● En quoi consistent les autres examens ? A quoi vont-ils servir ?

Des analyses d'urine sont réalisées pour mettre en évidence la présence d'hémoglobine.

Si on suspecte une aplasie médullaire, le prélèvement d'un échantillon de moelle osseuse (ponction médullaire) peut être effectué. Ce prélèvement se fait par l'introduction d'une aiguille de gros calibre (sous anesthésie locale) dans le sternum (os du milieu du thorax) ou l'os iliaque (os du bassin), en vue d'étudier les capacités de régénération de la moelle. Selon le cas, cet examen peut montrer une moelle osseuse « riche », produisant normalement toutes les cellules à l'origine des différents éléments du sang. Inversement, il peut montrer peu ou pas de cellules s'il y a une aplasie médullaire.

Dans certains cas où les signes évoquent la présence d'un caillot dans un vaisseau sanguin, des examens d'imagerie sont nécessaires. L'échographie, le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisés. Ces examens, anodins et très précis, permettent notamment d'observer les vaisseaux du foie, de la rate, des reins et du cerveau.

● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Quand l'HPN se manifeste par une anémie, elle peut être confondue avec toutes les formes d'anémie. Les analyses de sang permettent de distinguer les différentes maladies entraînant une baisse du nombre de globules rouges.

Quand l'HPN est diagnostiquée à l'occasion d'une douleur aiguë de l'abdomen, elle peut être confondue avec une thrombose de l'artère qui irrigue les intestins (l'artère mésentérique), une obstruction de la veine porte (qui draine le sang des organes situés dans l'abdomen vers le foie) ou celle de la veine rénale, auxquelles elle peut effectivement s'associer. L'échographie de l'abdomen, le scanner ou l'IRM confirment, le cas échéant, ces complications.

● Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Non, il n'existe pas de dépistage possible de l'HPN.

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

L'HPN est liée à une mutation du gène *PIG-A* situé sur le chromosome X. C'est une mutation qui n'est pas héritée des parents, et qui ne se transmet pas non plus à la descendance. Elle survient spontanément dans certaines cellules de la moelle osseuse, les autres cellules de l'organisme étant normales.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont les risques du traitement ?

Il est possible d'atténuer les symptômes de l'HPN et de prendre en charge les complications quand elles surviennent.

En cas d'anémie sévère, se manifestant par des difficultés à respirer et une faiblesse importante, des transfusions peuvent être nécessaires. La transfusion consiste à injecter au malade du sang ou des globules rouges prélevés sur un donneur pour maintenir un niveau adéquat de globules rouges dans le sang. Par ailleurs, l'apport de suppléments en fer et en acide folique, éléments nécessaires à la fabrication des globules rouges et dont les pertes sont importantes lors des phases d'hémolyse, peut être utile, sous contrôle médical.

Cependant, du fait de la rareté de l'HPN, l'efficacité des différents médicaments utilisés est difficile à évaluer.

Les androgènes (hormones masculines), et notamment le danazol, permettent dans certains cas une remontée de l'hémoglobine ou une diminution des besoins de transfusion. Ils sont habituellement bien tolérés, mais sont contre-indiqués pendant la grossesse et

l'allaitement.

Les corticoïdes (ou corticostéroïdes) sont des anti-inflammatoires qui sont parfois efficaces.

Les médicaments réduisant la réponse immunitaire (immunosuppresseurs), comme le sérum anti-lymphocytaire et la cyclosporine, sont parfois utilisés en cas d'aplasie médullaire.

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs augmentent le risque de contracter des infections, car ils diminuent les défenses naturelles de l'organisme. Les corticoïdes sont également à l'origine d'une ostéoporose (démminéralisation des os) qui peut être prévenue ou atténuée par des mesures diététiques et des suppléments en calcium et en vitamine D. Il est très important de signaler qu'en aucun cas le traitement par corticoïdes ne doit être arrêté abruptement et sans contrôle du médecin.

L'éculizumab (un anticorps qui empêche l'action destructrice du complément) a également montré des effets prometteurs dans le traitement de l'HPN. Il semble efficace sur la réduction de l'hémolyse et de la fréquence des transfusions ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie des malades.

En cas de thromboses, l'héparine, qui fluidifie le sang, est nécessaire en urgence. Elle est prescrite en milieu hospitalier et sous surveillance médicale. Administrée par voie sous-cutanée, elle peut donner lieu à quelques rares manifestations allergiques cutanées, à quelques incidents ou plus rarement accidents hémorragiques, ou à une chute du taux de plaquettes (thrombopénie). D'autres médicaments anticoagulants, pris par voie orale, peuvent ensuite remplacer l'héparine en traitement de fond.

En dehors de l'épisode aigu, les anti-aggrégants plaquettaires peuvent aussi être prescrits. Ce sont des médicaments qui, en empêchant l'agglutination des plaquettes, préviennent la formation de caillots.

En cas d'infections répétées dues à une diminution de la capacité de défense de l'organisme, des antibiotiques sont utilisés.

Enfin, les spasmes de l'œsophage sont sensibles au traitement par des dérivés nitrés tels que la trinitrine qui semble donner de bons résultats dans ce cas.

● Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Actuellement, le seul traitement qui puisse guérir définitivement la maladie est une greffe de moelle osseuse. Elle consiste à remplacer la moelle osseuse malade par une moelle saine (prélevée sur un donneur compatible) qui fabriquera des globules rouges normaux. Pour l'instant, cette procédure est réservée à un très petit nombre de malades présentant une forme très sévère de la maladie ou ayant un risque de mortalité précoce. En effet, c'est une opération qui nécessite un traitement très lourd et qui peut entraîner des complications graves. Il s'agit tout d'abord d'une hospitalisation d'au moins six semaines. Après l'opération, le risque d'infection est extrêmement élevé parce que le malade est sans défenses immunitaires. De plus, les cellules greffées peuvent se retourner contre l'organisme du malade, parce que la greffe contient des cellules immunitaires qui s'attaquent à tout ce qui est étranger. Cette réaction appelée réaction du greffon contre l'hôte, est très dangereuse et potentiellement mortelle. L'absence de donneur compatible peut également être un obstacle à la greffe.

● **Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?**

Dans les formes modérées de la maladie, les conséquences du traitement sur la vie quotidienne sont minimales. En dehors des crises d'hémolyse, le malade peut mener une vie tout à fait normale. Dans les formes nécessitant des transfusions répétées, la contrainte occasionnée par les visites régulières à l'hôpital peut être mal vécue par le malade, surtout si les transfusions sont fréquentes.

Le traitement par le danazol peut entraîner une baisse du désir sexuel et une frigidity chez la femme.

La fertilité peut être diminuée aussi bien après un traitement par immunosuppresseurs qu'après une greffe de moelle.

Après une greffe de moelle osseuse, il faut plusieurs mois pour que la personne greffée retrouve des défenses immunitaires pleinement efficaces. Pendant ce temps, elle doit éviter les endroits très fréquentés, tels que les transports en commun, les centres commerciaux, les cinémas, les fêtes... Une hygiène rigoureuse est nécessaire pour limiter le risque d'infection et les rapports sexuels doivent être protégés. De plus, le malade doit rester en contact avec son médecin et l'alerter au moindre signe pouvant laisser supposer une infection (fièvre, douleurs, diarrhée...). Après la greffe, les vaccinations doivent toutes être recommencées. Moyennant ces précautions, la personne greffée peut, en principe, mener une vie normale.

● **Un soutien psychologique est-il souhaitable ?**

La chronicité de la maladie, le risque de survenue de complications, la contrainte éventuelle des transfusions répétées et le retentissement possible sur la fertilité, et plus généralement sur les projets parentaux, peuvent être à l'origine d'anxiété et d'angoisse. Dans ces cas, il peut être important de faire appel au soutien d'un psychologue.

● **Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?**

Lorsque des facteurs déclenchants des crises d'hémolyse sont identifiés (médicaments par exemple), il est recommandé de les éviter. Une alimentation équilibrée et variée contribue à diminuer les carences (fer, vitamines...) dans les formes peu graves de la maladie.

● **Comment se faire suivre ?**

Le suivi de l'HPN se fait dans des consultations hospitalières d'hématologie spécialisées.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

En cas d'urgence, il est nécessaire de faire part du diagnostic à l'équipe soignante en raison des risques accrus de thrombose, surtout si une immobilisation (fracture, chirurgie...) est nécessaire. Il est également recommandé de faire connaître à l'équipe les facteurs déclenchants éventuels (médicaments interdits par exemple) ou encore les traitements en cours pour éviter toute association médicamenteuse inappropriée ou tout surdosage.

● Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, il n'y a pas de prévention possible de l'HPN.

Vivre avec

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

L'HPN, maladie dont la gravité est très variable d'une personne à l'autre, retentit différemment sur la vie familiale et sociale. Si, dans les formes bénignes, ses conséquences sont limitées, dans les formes graves de la maladie, l'absentéisme scolaire et professionnel lors des crises d'hémolyse ou à l'occasion de complications peut être important. Ceci peut perturber la scolarité dans les rares cas survenant chez l'enfant ou générer des problèmes professionnels chez l'adulte.

Les femmes atteintes doivent signaler leur pathologie en cas de demande de contraception car les oestrogènes, augmentant le risque de thromboses, sont contre-indiqués. Une pilule sans oestrogènes, à base de progestatifs, est généralement proposée.

De même, il est recommandé de discuter avec son médecin de tout projet parental, et de l'informer si on est enceinte, pour bénéficier d'un traitement et d'un suivi adaptés.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Des transferts de gènes fonctionnels dans les cellules malades de la moelle osseuse sont actuellement testés dans le cadre de la thérapie génique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (chez la souris et chez l'homme).

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr)

● Les prestations sociales en France

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne sévère fait partie des affections de longue durée (ALD) qui donnent droit à l'exonération du ticket modérateur. Ceci donne lieu au remboursement à 100 % par la sécurité sociale de tous les frais médicaux (consultations, hospitalisations, examens radiologiques, prélèvements de sang ...) en rapport avec cette maladie. Les dépassements d'honoraires ne sont pas inclus. Dans certaines conditions, le transport peut être également remboursé.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares
Info Services

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Gérard Socié

Centre de référence des aplasies
médullaires constitutionnelles rares
Service d'hématologie et des greffes
de moelle osseuse
Hôpital Saint-Louis, Paris

Association pour la Recherche sur
l'Hémoglobinurie Paroxystique
Nocturne et l'aplasie médullaire

