

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html>: le nom d'utilisateur est formationcontinue et le mot de passe : pediatrie

Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 2 février 2016

Première heure :

Hémoglobinopathies : de alpha à bêta, en passant par SC

Orateurs : Dr C. Jérôme-Choudja Ouabo et R. Genella, CHUV

Epidémiologie : la problématique des hémoglobinopathies était rare en Suisse jusqu'aux années 1980; il n'y a pas de dépistage néonatal.

Depuis les années 2010, il existe une plateforme des hémoglobinopathies, incluant environ 132 patients avec drépanocytose et 25 avec thalassémie majeure.

Au CHUV, 51 cas de drépanocytose sont suivis, dont 48 formes SS, et 4 thalassémies majeures. Il y a des nouveaux cas chaque année.

La drépanocytose est courante en Afrique, mais également possible dans d'autres parties du monde (Afrique du nord, Orient, Amérique du Sud).

Les thalassémies sont plus fréquentes dans le bassin méditerranéen, en Asie et en Extrême-Orient.

Des questions éthiques se posent :

- Dimension culturelle du mariage (examen prénuptial ?)
- Questions d'hérédité (problème de filiation)
- Questions liées à l'adoption (enfants malades adoptés)
- Question sur la normalité
- Discussion des IVG
- Questions autour des greffes et thérapies géniques

Le syndrome drépanocytaire majeur peut être lié aux formes d'hémoglobine SS, SC, As, Sbêta, S B Punjab

Il s'agit d'une maladie de la douleur et implique des problèmes liés aux transfusions (anémie), aux infections (nécessité de prophylaxie avec la pénicilline, vaccination contre la grippe, pneumocoques et méningocoques). Il peut y avoir des complications chroniques (chaque organe peut être concerné).

Des témoignages sont montrés, parlant de douleurs (os tordus), (os comme un spaghetti dans l'eau bouillante), des besoins de morphine.

Le traitement de la douleur inclut les antalgiques, la morphine surtout (à dose suffisante), mais aussi les moyens non pharmacologiques comme l'hydratation, la chaleur, les massages, les thérapies comportementales, l'hypnose.

Exemple de hémoglobine SC : il s'agit d'une particularité du Togo, du Mali. Les globules rouges sont très denses, avec présence de cristaux. L'anémie est rare. La durée de vie des globules rouges est de 30 jours. Il y a un risque d'hypertension

artérielle, de diabète, de thrombose accrue. Il y a également un risque de rétinopathie, de baisse d'audition, d'ostéonécrose de la tête fémorale.

Le porteur hétérozygote d'hémoglobinopathies ne présente pas de maladie, sauf peut-être en situations particulières.

Il existe dans le courant public des livres, des bandes dessinées, qui peuvent servir de support éducatif.

Dans l'anamnèse familiale, il faut parfois rechercher des noms de maladie particulière : kolochi (os qui broie), ematié (ne survivra pas).

Il existe en Suisse une association de patients atteints de drépanocytose.

Hémoglobinopathies : il s'agit d'un problème vital. Dans le globule rouge, l'hémoglobine est une protéine tétramère formée de deux chaînes alpha et deux chaînes bêta, employant le fer pour le transport de l'oxygène.

Les globines sont de très anciennes protéines (retrouvées dans beaucoup d'espèces), dont descendent l'hémoglobine, la myoglobine, la cytoglobine, la neuroglobuline.

Les mutations de l'hémoglobine sont le reflet des contacts qu'avec les parasites : le globule rouge est un hôte idéal pour les parasites, à l'abri du système immunitaire. Les mutations drépanocytaires apportent une certaine résistance aux parasites.

Il existe une régulation de la production des hémoglobines : pendant la période foetale, l'alpha et la gammaglobuline sont produites. À l'âge adulte, ce sont l'alpha et la bêta globulines. Durant la vie embryonnaire, le transport d'oxygène nécessite un travail particulier, les conditions se modifient après la naissance.

Il y a normalement pour la production d'hémoglobine deux gènes alpha et un gène bêta.

Les troubles de l'hémoglobine sont une maladie héréditaire monogénique, la plus fréquente. 7% de la population mondiale est porteur. Les migrations et la mixité augmentent le risque de maladie. Le déficit est significatif pour l'hémoglobine S, C, et E.

Tout pédiatre en Suisse est concerné.

Le déficit peut être qualitatif (forme de l'hémoglobine) ou quantitative (thalassémie).

Les déficits qualitatifs les plus connues sont S, C, et E. Il existe aussi des hémoglobines instables. Le déficit peut parfois être partiel. Ou il peut s'agir d'une modification chimique (méthémoglobinémie).

Chez l'enfant avec drépanocytose, la maladie est visible sur le frottis sanguin avec des formes de globules en faucille. La description date du début du XIXe siècle et dès 1949, le lien avec une mutation génétique est établi. Cette mutation porte sur un codon et aboutit à la polymérisation des chaînes dans certaines conditions (hypoxie). Le fœtus est protégé grâce à la production d'hémoglobine foetale. La maladie se manifeste dans la petite enfance.

La polymérisation aboutit à une occlusion vasculaire, une hémolyse, une ischémie, une dysfonction endothéliale.

Les globules rouges sont en fait très actifs, ils peuvent libérer des substances pro-coagulantes et des lipides avec action endothéliale.

L'évolution thérapeutique a consisté en :

- prise de pénicilline améliorant la survie
- dépistage néonatal
- vaccination contre le pneumocoque et le méningocoque
- prise d'hydroxyurée

Ces différentes mesures ont eu une amélioration de la survie. La prise en charge d'un patient atteint d'hémoglobinopathies nécessite une approche pluridisciplinaire.

Les mesures préventives consistent à réduire l'anémie, éviter l'hypo-oxygénation, la déshydratation, les douleurs et les infections.

L'hydroxyurée est un médicament connu depuis longtemps. Il est indiqué chez l'enfant.

Thalassémie bêta et alpha : il peut parfois s'agir de forme acquise. Il s'agit d'un manque quantitatif, le manque d'une chaîne entraîne l'excès de l'autre, ce qui est toxique (inclusion dans le globule rouge); il y a un défaut de production ainsi qu'une hémolyse, avec anémie (érythropoïèse inefficace). Il existe un risque de surcharge en fer, d'une extension du site érythropoïétique avec fragilité osseuse, déformations osseuses, troubles endocriniens, hypersplénisme.

Alpha thalassémie : il y a quatre gènes et le déficit d'un gène équivaut à un porteur sain, le déficit de deux gènes entraîne une alpha thalassémie mineure, le déficit de trois gènes une HBH (alpha thalassémie majeure), le déficit de quatre gènes n'est pas compatible avec la vie et entraîne une mort in utero.

Sur le frottis sanguin, on note une anémie microcytaire hypochrome pouvant faire évoquer un manque de fer. Le dosage de la ferritine est nécessaire. Il existe des formules pour distinguer entre thalassémie et état ferriprive. Il est nécessaire de connaître la maladie, de donner des conseils, et de ne pas oublier l'aspect du conseil génétique.

Un des espoirs thérapeutiques est de revenir à la production d'hémoglobine totale. 10 % d'hémoglobine fœtale a déjà un effet positif.

Il y a des possibilités avec les greffes de souches autologues ou hétérologues, après modification génétique.

Il a aussi été tenté de bloquer le switch de l'hémoglobine fœtale à l'hémoglobine alpha. Il est nécessaire de continuer des études de ce processus de maturation. Il existe des essais de modulation d'expression des gènes, par exemple chez la souris (J Xu, Sciences 2011). Avec une délétion du gène BCL11A, des effets ont été obtenus, mais cela affecte également les globules blancs et peut entraîner une immunosuppression. Il ne serait possible d'employer ce processus que sur les cellules souches érythropoïétiques.

A l'avenir, il y aura peut-être des possibilités d'adaptation génique, telles que le font les bactéries.

Par ailleurs, des études sont en cours pour savoir comment délivrer un médicament spécifique aux précurseurs des globules rouges.