

Le Luxembourg, Creuset des Maladies Moléculaires de l'Hémoglobine

Dr med. Paul GROFF, Luxembourg
Nancy le 19 avril 2007

La conférence comportera 3 volets :

- *** Un 1^{er} volet, **biomédical, fondamental**, qui définira les notions d'anomalies moléculaires et de maladies de l'hémoglobine humaine;
- *** un 2^e volet, **historique et démographique**, qui analysera la genèse du remarquable «cocktail ethnique » qu'est devenue la population du Luxembourg;
- *** un 3^e volet, qui retracera les **travaux et recherches** menés depuis 1978 au Laboratoire luxembourgeois des Hémoglobines, ainsi que les **résultats**.

VOLET 1 : Introduction à la branche biochimique et biomédicale appelée hémoglobinologie resp. hemoglobinopathie

On peut dire que ce domaine est « né » en 1910, quand J. Herrick, aux États-unis, a décrit pour la première fois, dans le sang d'un étudiant noir très anémique, des globules rouges anormaux, allongés, en forme de faucille (faucille = *sickle* en anglais, d'où la dénomination de sickle-shaped cells ou simplement sickle cells).

Au cours des années 1920 se dégagent plusieurs notions importantes pour ce type de maladies : La maladie touche presque exclusivement les populations noires d'Amérique, des Caraïbes et surtout d'Afrique (importants travaux pionniers en Afrique par les Liégeois Lambotte) ;

L'affection est familiale et héréditaire ; les cellules déformées, ou drépanocytes (faucille = drépanos en grec), n'apparaissent que dans des situations de baisse assez nette de la pression partielle d'oxygène (pO_2).

En 1949, dans le laboratoire californien de Linus Pauling, l'électrophorèse d'une solution d'hémoglobine (Hb) d'un tel malade a montré une bande de migration inattendue et inconnue, appelée par les chercheurs bande ou molécule S (pour sickle), la découverte étant judicieusement mise en relation avec la cause même de la maladie. Leur découverte, rapportée dans *SCIENCE*, a en fait constitué le point de départ d'une branche nouvelle de la médecine, la **médecine dite moléculaire**, qui - en débordant rapidement le domaine des maladies du sang - a si fortement marqué la pathologie et la génétique humaines au cours de la 2^e moitié du XX^e siècle, jusqu'à nos jours.

En 1956, Ingram a défini la cause biochimique précise de la maladie, en montrant que dans la molécule d'Hb dite S, un seul acide aminé (sur plus de 500), à savoir un acide glutamique (GLU) est remplacé par une valine (VAL).- Bref retour en arrière : En 1925, deux pédiatres, également US, Cooley et Lee présentent les observations d'une série d'enfants de descendance italienne, grecque ou syrienne, souffrant d'une anémie grave avec ictère, présentant un squelette déformé, une très grosse rate, un très gros foie. Il n'y avait jamais de cellules en faucille chez ces patients. En raison de leurs racines méditerranéennes, cette maladie, mortelle en bas âge, sera appelée « anémie de la mer » ou thalass-anémie, en raccourci thalassémie ; elle portera aussi le nom de maladie de Cooley.

Plus tard on découvrira que cette autre maladie héréditaire des globules rouges (G.R.) est due elle aussi à un défaut moléculaire de l'Hb.

Il y a en fait, comme le faisaient soupçonner les aspects cliniques, 2 types d'anomalies moléculaires différents pour expliquer les drépanocytoses et les thalassémies.

Pour comprendre cette différence, penchons-nous brièvement sur la structure intime de la molécule d'Hb.

Cette molécule est constituée de 4 chaînes polypeptidiques ou globines (repliées en structure tertiaire), dont chacune renferme une molécule plane, l'hème (protoporphyrine IX avec un atome de Fe^{++}), chaque hème étant capable de fixer 1 molécule d' O_2 ; la molécule d'Hb entière peut donc fixer 1, 2, 3 ou 4 molécules d' O_2 .

Les globines sont de 4 types différents : alpha, bêta, gamma et delta, et en fonction de leurs associations 2 par 2, elles forment les molécules normales suivantes (selon les phases de développement de l'individu) :

Les Hb embryonnaires ;

L'Hb F (2 globines alpha + 2 globines gamma) ;

L'Hb A (2 globines alpha + 2 globines bêta) ;

L'Hb A2 (2 globines alpha + 2 globines delta).

L'Hb F n'est produite que pendant la vie intra-utérine; les Hb A et A2 caractérisent la phase adulte (en fait dès l'âge de 2 ans), dans la proportion de 97 % pour l'Hb A versus 2-3 % d'Hb A2 (Hb adulte accessoire).

Dans sa structure quaternaire (assemblage de 2 fois 2 globines), la molécule tétramérique abrite au sein d'une poche centrale une molécule d'acide 2,3-diphosphoglycérique (2,3-DPG).

Entre ces divers composants (globines, fer de l'hème, O₂ et 2,3-DPG) s'établissent des liaisons physico-chimiques complexes, vitales pour le bon fonctionnement de la molécule ; celui-ci risque d'être fort perturbé en cas d'anomalie touchant cette structure.

La synthèse protéinique des différentes globines est régie par des gènes homonymes, d'un côté les gènes alpha, présents au nombre de 2 côte à côte sur chaque chromosome 16, alors que 2 gènes gamma, les gènes bêta (unique) et delta (unique) se trouvent alignés sur le chromosome 11, dans la séquence indiquée, de 5' à 3'. Tous ces gènes ont 3 exons et 2 introns.

Les principales « pannes » du DNA qui peuvent causer des anomalies moléculaires de l'Hb sont des défauts classiques :

Délétion de 1 ou >1 nucléotide, parfois très étendue ;

Insertion de 1 ou >1 nucléotide ;

Substitution de 1 ou >1 nucléotide par 1 ou >1 autre ;

Fusion de (fragments de) gènes.

On devine dès lors les principales conséquences moléculaires de ces défauts :

Remplacement d'1 acide aminé (AA) par un autre (mutation ponctuelle) ;

Décalage du cadre de lecture lors de la synthèse (« frameshift »)

* qui modifiera la nature et la séquence des AA dans la globine ;

* qui peut amener un codon « stop » prématuré, avec raccourcissement de la chaîne ;

* qui peut supprimer un codon « stop », avec alors allongement de la chaîne ;

Production de globines dites de fusion (p.ex. chaînes delta bêta Lepore).

Le type de défaut génique décidera si nous allons nous trouver en face d'une Hb-pathie quantitative ou qualitative :

Une Hb-pathie est dite **quantitative** quand la synthèse d'un type de globines est totalement ou partiellement supprimée ; c'est le cas des thalassémies.

On aura donc logiquement des alpha-, des bêta-, des gamma- ou des deltas thalassémies, la chaîne nommée étant la chaîne absente ou insuffisante. Les globines normalement complémentaires (non touchées par le défaut), produites elles en quantité normale, ne trouveront pas leurs partenaires pour faire les tétramères souhaités et se retrouvent en excès dans le G.R., excès qui peut être néfaste (en particulier l'excès de monomères alpha) ; la maladie de Cooley en est l'exemple le plus évident.

Une Hb-pathie est dite **qualitative** quand une des globines présente un vice de structure (notamment 1 AA remplacé par 1 autre), alors que la quantité de chaînes produites (et de tétramères) n'est en principe pas en cause ; ainsi, comme on l'a vu, une telle substitution d'AA est capable de déclencher une maladie grave comme la drépanocytose, souvent handicapante, parfois mortelle.

Évoquons brièvement ici les principales manifestations cliniques :

Pour la maladie de Cooley : retard de croissance, foie agrandi, rate énorme, ictère, anomalies bucco-dentaires, autres déformations du squelette (crâne, os longs), suite à une activité débordante (mais inefficace) de la moelle osseuse qui essaie de compenser la très grave anémie. Par la suite, les transfusions indispensables vont provoquer de sérieuses surcharges de l'organisme en fer. Pour la drépanocytose : les G.R. en faucille ou autrement déformés (spiculés) vont s'encastrent dans les petits vaisseaux sanguins de n'importe quel organe, causant des occlusions, des thromboses, des infarctus osseux ou parenchymateux (cerveau, foie, rate, poumons, yeux etc.). Chez l'enfant on observe p.ex. Le syndrome « pieds-mains », avec raideur, œdème des mains et des pieds ; ces crises occlusives sont souvent très douloureuses et peuvent laisser des séquelles.

Là encore l'anémie peut être sévère (hémolyse, séquestration des G.R.).

Les complications infectieuses sont fréquentes dans les 2 maladies.

En plus de la drépanocytose, il existe de nombreuses autres anomalies qualitatives (structurales) de l'Hb, avec des conséquences physiopathologiques assez variées :

En effet, suite à une substitution d'AA (en dehors de la conséquence « sickling » déjà décrite):

- *la molécule d'Hb pourra avoir une affinité augmentée pour l'O₂ (Hb dite hyperaffine) ;

- *la molécule d'Hb pourra avoir une affinité diminuée pour l'O₂ (Hb dite hypoaffine) ;

- *la molécule devient instable sur le plan physico-chimique (Hb instable) ;

- *la molécule perd sa capacité de maintenir le fer héminique à l'état réduit, et L'Hb se présentera sous forme de métHb (métHb-émie congénitale) ;

Assez rarement la molécule modifiée ne présente pas d'anomalie fonctionnelle décelable (mutant dit neutre).

Des centaines de variants ont été répertoriées dans le monde ; nous y reviendrons dans le 3^e volet de l'exposé.

A noter que les anomalies héréditaires de l'Hb se transmettent selon un mode mendélien ; elles sont récessives dans leur grande majorité.

Pour comprendre le point de départ géographique des Hb-pathies, ainsi que leur fréquence dans les principaux pays-cibles des MIGRATIONS, il est utile de

savoir que les anomalies majeures de l'Hb sont apparues sur des continents et dans des régions touchés par le PALUDISME endémique. Le Plasmodium (falciparum) représente le déclencheur indiscuté de ces mutations ! Il ne s'agit donc pas d'un « faux pas » ou d'un caprice de la Nature.

Contrairement à une notion parfois avancée, les anomalies moléculaires de l'Hb n'empêchent pas la piqure par l'Anophèle ni la pénétration du parasite dans le G.R , mais elles FRAGILISENT ces G.R. suffisamment pour déranger sérieusement le cycle du parasite, permettant d'éviter l'issue mortelle de la malaria.

Ainsi un sujet hétérozygote pour l'Hb S (ou encore C ou E ou D, autres variants moléculaires fréquents) ou pour une thalassémie « attrapera » le paludisme, mais n'en mourra pas. Cette espèce de résistance vis-à-vis du paludisme mortel a donné lieu au cours des siècles à une forte pression de sélection positive en faveur des HÉTÉROZYGOTES pour ces Hb-pathies, expliquant des taux parfois très élevés de tels porteurs dans certaines régions d'Afrique, d'Asie et du pourtour méditerranéen (jusqu'à 30 % de la population dans certaines régions). Le Falciparum risque par contre de tuer les sujets indemnes d'Hb-pathie, mais aussi les sujets homozygotes, trop fragiles du fait de leur maladie de base, avec son cortège de complications et de séquelles, sujets souvent également dénutris .

VOLET 2 : Comment s'est constitué au fil des siècles le « cocktail ethnique » du Luxembourg actuel

Le Luxembourg a une Histoire plutôt mouvementée, en rapport avec sa situation géographique et les différentes occupations ou dominations politiques qui se sont succédé depuis plus de 2000 ans.

Une époque déjà importante (pour le sujet développé dans cet exposé) est celle de l'occupation par les Romains, qui a duré plus de 5 siècles, en supplantant la civilisation gauloise et en amenant dans notre région – pensons au repos du guerrier – les premiers gènes typiquement méditerranéens, essentiellement thalassémiques.

L'année 963 est la date retenue pour la fondation de la ville de Luxembourg par Siegfried ; lui-même et ses successeurs ont fait de la place une forteresse très convoitée qui a valu aux Luxembourgeois de fréquentes invasions et occupations. Parmi les nombreux maîtres successifs on retiendra surtout les Français (par 2 fois) et les Espagnols (par 2 fois également, avec une durée additionnée de plus de 150 ans), venus de 2 pays ... méditerranéens.

Ce va-et-vient incessant, de Siegfried à l'Indépendance (1839), a évidemment impliqué un brassage considérable de populations ; sans oublier que souvent les armées d'occupation ont amené des mercenaires aux origines ethniques variées.

Mais ce sont essentiellement les XIXe et XXe siècles qui ont été à l'origine du « cocktail ethnique » en préparation.

Après une phase de pauvreté et d'expatriation, on a vu au XIXe siècle le développement de l'exploitation minière et de l'industrie moyenne et lourde, avec l'embauche massive d'ouvriers allemands, belges et surtout ITALIENS, « invasion » cette fois-ci pacifique, économique. Il est aujourd'hui hors de doute que c'est l'arrivée des Italiens qui a durablement introduit les gènes thalassémiques méditerranéens.

Après la IIe guerre mondiale, le Luxembourg, devant un véritable boom industriel et économique, se trouvant devant un manque chronique de main-d'œuvre, mais voyant la « source » italienne insuffisante, s'est tourné vers un autre pays catholique (exigence des Pères de l'Église !), à savoir le Portugal. Depuis, suite à plusieurs vagues d'immigration successives, les Portugais sont devenus de loin la fraction la plus importante des résidents non Luxembourgeois. Ils ont moins d'anomalies de l'Hb que les Italiens, mais ils peuvent être porteurs de mutations différentes et plus variées.

En plus, situation complètement inédite : Beaucoup des nouveaux arrivants avec un passeport portugais étaient/sont des sujets africains des Îles du Cap-Vert, où environ 10 % des ressortissants sont porteurs de l'Hb S. Cette nouveauté a fait alors basculer le problème de nos maladies sérieuses de l'Hb, des thalassémies vers les drépanocytoses.

Les dernières décennies du XXe siècle et les premières années du XXIe ont vu l'arrivée de groupes d'immigrés de plus en plus variés, soit comme réfugiés et demandeurs d'asile (Iran, Yougoslavie, Afrique Noire), soit comme ouvriers ou employés de secteurs divers, souvent originaires de nos pays voisins, mais aussi d'encore au moins 1 autre pays méditerranéen, la Grèce.

A noter également 2 faits de société :

Beaucoup de couples luxembourgeois adoptent des enfants d'Extrême-Orient ou amérindiens ;

nous voyons un nombre non négligeable de mariages entre Luxembourgeois et Asiatiques (Philippines, Thaïlande), ce qui explique la fréquence des gènes thalassémiques asiatiques et de l'Hb E dite Hb thaïe, nullement exceptionnelle au Luxembourg, même à l'état homozygote.

Ces faits historiques et démographiques ont abouti à la composition ethnique actuelle, résumée ici :

40 % des résidents actuels du Luxembourg sont des immigrés encore sans passeport luxembourgeois. Plus de 160 nationalités sont présentes.

Les sujets portugais représentent plus de 36 % de ces immigrés, soit 15 % de la population totale.

Les Portugais et les Italiens représentent 1/5^e de la population.

Le pourcentage des immigrés venus de pays touchant la Méditerranée (3 continents concernés, et Portugal assimilé par tous les auteurs) est de 68 % .

S'y ajoutent 2 % originaires d'Extrême-Orient et 2 % d'Afrique Noire.
Le solde migratoire (arrivées moins les départs) reste toujours positif d'année en année.

A noter un autre fait démographique: En 2005, 55% des naissances ont eu lieu chez les immigrés, mais 82% des décès ont été du côté des Luxembourgeois.

On comprendra sans peine que la proportion de résidents non Luxembourgeois continue d'augmenter, et ce malgré un taux de naturalisations plutôt élevé.

VOLET 3 : Travaux et recherches au Laboratoire luxembourgeois des hémoglobines : Méthodes et Résultats

A partir de 1978, au Laboratoire National de Luxembourg, frappés par le nombre des MICROCYTÉMIES dans notre travail quotidien, c'est-à-dire par le nombre de patients avec des G.R. de trop petite taille et à faible teneur en Hb, nous nous sommes lancés dans la quantification des fractions dites mineures de l'Hb, les Hb A2 et F, une augmentation de l'Hb A2 étant p.ex. un marqueur très précieux et fiable pour le diagnostic de la bêta-thalassémie hétérozygote. Nous complétons par une électrophorèse classique sur cellulose pour la détection d'Hb anormales, la première cible étant évidemment l'Hb S.

Les résultats, la découverte d'anomalies de plus en plus nombreuses et variées ont vite dépassé nos soupçons, et nous avons commencé à peaufiner les méthodes : remplacement de l'électrophorèse par l'isoélectrofocalisation (installation d'un gradient de pH au sein de gels de polyacrylamide, permettant d'obtenir une résolution infiniment supérieure : séparation de molécules dont le point isoélectrique ne varie que de 0.01 unité de pH), chromatographie de haute performance (HPLC) échangeuse de cations, ou encore HPLC en phase inverse, cette dernière visant à séparer et à quantifier les chaînes de globines.

Pour la confirmation de cas difficiles ou délicats, nous avons la chance de pouvoir solliciter les compétences de l'INSERM, en particulier l'équipe du professeur Rosa à Créteil et le laboratoire de spectrométrie de masse de Toulouse. Les échanges furent réguliers, très fructueux et très collégiaux, jusqu'à nos jours.

A partir de l'an 2000, nous avons introduit les techniques de biologie moléculaire, permettant des diagnostics très précis (appareillage Lightcycler – PCR en temps réel, notamment).

Dès 1987 je participais à un groupe de travail de l'OMS sur les Hb-pathies et aux réunions du Club du Globule Rouge (euro-africain).

Nous avons alors accès aux fichiers internationaux des anomalies de l'Hb, centralisés d'abord à Augusta (E-U), repris par après sur Internet.

Une première étude STATISTIQUE rigoureuse a été menée en 1990 sur 5400 échantillons de sang (concernant 1.25 % de la population résidente). Ce fut le 1^{er} projet scientifique accepté par le nouveau Centre de Recherche Public-Santé. Cette étude a montré que 0.83 % de la population prise au hasard était alors porteuse d'une anomalie moléculaire de l'Hb, chiffre qui mettait notre pays au rang des pays latins.

L'attribution du Prix « LIONS » à notre équipe nous a aidés à fonder en 1993 une association sans but lucratif : « ÉTUDIER, COMBATTRE LES MALADIES DE L'HÉMOGLOBINE », affiliée à la Thalassaemia International Federation à Nicosia (CY). Une brochure fut alors éditée, reprenant la situation des Hb-pathies au Luxembourg ; rapidement dépassée par les statistiques récentes, elle devra être rééditée en 2007-2008.

Voici des chiffres concrets de nos dossiers actualisés :

Le nombre des bêta-thalassémies hétérozygotes répertoriés au service est de 1930 (pour un nombre estimé de 2400-2700).

Nous comptons 450 alpha-thalassémies prouvées par biologie moléculaire (ici l'estimation est plus difficile).

Pour l'Hb S, le nombre des hétérozygotes dépasse 450 (le nombre estimé est de l'ordre de 500-700).

Il y a d'autre part plus de 300 porteurs hétérozygotes de l'Hb C ou D ou E ou O ou G ou Lepore, toutes molécules qui, si elles s'associent entre elles chez une même personne ou, si elles s'associent à l'Hb S ou à une thalassémie, sont susceptibles de donner lieu à des tableaux cliniques plus ou moins sévères.

Quant au nombre de vrais **MALADES** de l'Hb, sujets homozygotes ou hétérozygotes doubles (associant 2 anomalies différentes de l'Hb), il faut dire que les chiffres sont pour le moins inattendus pour un pays du NO de l'Europe ; on est en plus frappé par la variété des maladies. Fin 2006 nous connaissions au laboratoire :

- 19 cas de drépanocytose homozygote ;
- 6 personnes avec une thalasso-drépanocytose (Hb S + bêta-thalassémie) ;
- 4 sujets SC (double hétérozygotie Hb S + Hb C)
- 2 sujets CC (Hb C homozygote)
- 7 bêta-thalassémies majeures, type maladie de Cooley ;
- 6 bêta-thalassémies dites intermédiaires ;
- 1 cas d'association Hb E + bêta-thalassémie ;
- 10 personnes homozygotes pour l'Hb E ;
- 3 cas d'Hb H, ou alpha-thalassémies sévères .

Pour une population de 470 000 âmes, peut-on encore parler de maladies rares ? Certains de ces patients sont décédés ; certaines familles ont regagné leur pays d'origine ; d'autres vont consulter en France, en Belgique ou en Italie.

En ce qui concerne ces grands malades (qui représentent évidemment la préoccupation majeure), j'aimerais illustrer la présentation par quelques destinées particulièrement marquantes :

- * Jeune femme avec maladie de Cooley classique ; lourdement transfusée jusqu'à l'âge de 14 ans ; a alors bénéficié d'une transplantation de moelle à Bruxelles ; elle est devenue infirmière et jeune mariée heureuse. 2 ombres au tableau : elle a gardé comme séquelles une hépatite C post-transfusionnelle et une surcharge en fer, notamment ovarienne ;
- * jeune homme avec une maladie de Cooley également ; n'allait pas trop mal, mais décédé brusquement à 16 ans d'une surcharge myocardique et hépatique en fer, alors que l'éventualité d'une greffe de moelle osseuse était en délibération ;
- * jeune garçon avec alpha-thalassémie sévère ; a été guéri par une greffe de moelle à 6 ans à Bruxelles ; il a maintenant une croissance normale, n'est plus anémique, et mène une vie normale ;
- * jeune femme adoptée, avec thalasso-drépanocytose ; importante anémie chronique ; elle est restée de très petite taille, a une surcharge en fer traitée par chélation ; mais elle a pu mener à terme récemment 2 grossesses sans complication (consciente du fait que les bébés sont obligatoirement hétérozygotes pour 1 des anomalies maternelles) ;
- * famille avec 7 enfants, dont 3 homozygotes pour l'Hb S ; 1 des filles, peu malade jusque-là, est décédée brutalement à l'âge de 4 ans et demi d'une infection pneumococcique foudroyante ; une de ses sœurs a alors bénéficié d'une greffe de moelle à Strasbourg, là encore réussie ; nous n'avons pas de nouvelles récentes du frère homozygote.

Il faut ajouter quelques mots au sujet des **NOMBREUSES autres** anomalies de l'Hb, c'est-à-dire les variants structuraux autres que l'Hb S.

Il y a d'abord des variants, en partie déjà cités (fréquents et parfois typiques pour certaines régions du globe), tous retrouvés au Luxembourg :

à commencer par les Hb C, E, D, O, G, ou encore Lepore ou Hasharon, inoffensives à l'état hétérozygote.

Mais il y a aussi ces variants (heureusement plus rares) comme les Hb Dallas, Linkøping et Little Rock, qui sont des Hb hyperaffines pour l'O₂, nullement inoffensives à l'état hétérozygote, car responsables de polyglobulies familiales parfois sévères, avec gros risque de thromboses artérielles.

Nous ne pouvons pas énumérer toutes les autres molécules mutées rencontrées au laboratoire de Luxembourg au fil des années :

- * une dizaine de variants différents des globines alpha, parmi lesquelles une Hb Aztec probablement homozygote, une Hb Constant Spring associée à une alpha-thalassémie, une Hb Westmead associée à une Hb E ;
- * une quinzaine de variants différents des globines bêta, dont une Hb Riyad associée à une bêta-thalassémie (avec absence totale d'Hb A) ;

* un variant delta fréquent chez les Africains : l'Hb B ou A2' ;

* l'Hb F-Sardinia, si fréquente qu'on peut parler de polymorphisme.

A noter que les mutations rares ou rarissimes ne sont pas à mettre sur le compte du paludisme, mais relèvent plutôt de « faux-pas » génétiques.

A partir de 1989, nous avons eu la satisfaction de découvrir un certain nombre de molécules d'Hb tout à fait NOUVELLES, inédites, pour lesquelles nous avons eu le privilège de pouvoir choisir le NOM pour le répertoire international, à savoir :

-l'Hb LUXEMBOURG : découverte chez une jeune fille présentant une anémie hémolytique chronique, cette molécule instable a probablement été la cause d'un accident de la délivrance pour son premier bébé ;

-l'Hb MELUSINE [nommée d'après une des épouses présumées du comte Siegfried], trouvée chez un père et son fils, apparemment sans répercussion clinique ;

-l'Hb MOSELLA, trouvée chez une jeune mère et sa famille, puis chez d'autres familles, sur les 2 rives de la Moselle, également en France et en Allemagne ;

-l'Hb ALZETTE [d'après la 2^e rivière nationale], chez un garçonnet de 8 ans ;

-l'Hb J-EUROPA, chez un fonctionnaire européen ;

-l'Hb ERNZ [d'après une rivière idyllique de la « Petite Suisse » luxembourgeoise], révélée uniquement grâce à la HPLC en phase inverse ;

-l'Hb RENERT [d'après le héros littéraire satirique national], trouvée chez un papa africain et 2 de ses filles, le père étant en plus porteur de l'Hb S ; il y a donc chez lui une double hétérozygotie, à l'origine apparemment d'une certaine hémolyse chronique ;

-l'Hb ESCH [d'après la 2^e ville du pays], dont l'originalité moléculaire réside dans le fait qu'il ne s'agit pas d'une mutation ponctuelle, mais d'une insertion de 4 acides aminés dans une chaîne alpha, due à une répétition de séquence de 12 nucléotides ; du fait de l'allongement de la globine modifiée, la molécule Esch est instable ;

-l'Hb HELLUX, trouvée chez un fonctionnaire grec, molécule apparemment inoffensive.

Même si ces trouvailles de novo ne manquent pas de flatter l'ego du scientifique et qu'elles contribuent à mieux connaître encore le fonctionnement de la molécule d'Hb, l'équipe du laboratoire reste consciente du fait que notre travail le plus utile concerne les mutations thalassémiques et structurales les plus significatives, celles qui sont responsables de maladies, de tableaux cliniques sévères, en pédiatrie aussi bien qu'en médecine d'adultes.

Le BUT important est de poser le plus précocement et le plus sûrement possible le diagnostic des Hb-pathies graves, mais aussi de détecter un maximum de porteurs sains, permettant d'INFORMER les familles et les médecins traitants et de signaler ainsi les couples « à risque », si possible avant la 1^{ère} grossesse.

Ce travail est dédié à la mémoire de notre vénéré maître récemment disparu, le professeur Jean BERNARD, éminent hémato-cancérologue, humaniste et philosophe, qui a attiré l'attention, dans plusieurs de ses livres, sur les relations étroites qui existent entre, d'une part la **Géographie** et l'**Histoire**, en particulier les MIGRATIONS humaines, et d'autre part certaines **Maladies du Sang**.

Tous mes remerciements pour terminer :
Aux responsables de l'Académie Lorraine des Sciences,
Aux responsables de l'Institut Grand-Ducal, Section des Sciences,
À tous les collègues, collaborateurs anciens et actuels, donateurs, sympathisants et amis qui nous ont soutenus pendant 3 décennies.

Questions/Réponses à la conférence du Docteur Paul Groff

Questions de Madame Colette Keller-Didier.

Ces anomalies posent sans doute des soucis pour les transfusions, ces personnes peuvent recevoir du sang mais bien sur mais n'en donne pas dans le but de transfuser d'autres personnes.

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Les hétérozygotes (en principe sains) ne devraient pas poser de problème pour les éventuels receveurs de leur sang. Ils ne savent d'ailleurs pas toujours qu'ils sont porteurs ; s'ils sont connus, on ne les encouragera pas à devenir donneurs ; les malades de l'hémoglobine (homozygotes, hétérozygotes doubles) sont trop malades pour être donneurs. Ce n'est pas admis pour ces personnes d'être donneurs de sang.

Deuxième question :

Est-ce que cette recherche est faite systématiquement ?

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Je ne le sais pas, mais je ne le crois pas.

S'il n'y a pas un signe d'appel dans la numération du sang de l'hétérozygote éventuel - numération obligatoire chez tout candidat -, certains deviendront sans doute des donneurs.

-----0-----

Questions de Monsieur Jean-Pierre Haluk.

Je voudrais d'avantage comprendre l'explication de la forme falciforme de l'hémoglobine S dans le cas de la drépanocytose.

Comment peut-on l'expliquer?

Vous nous avez dit qu'un acide aminé, la valine je crois, est remplacée par l'acide glutamique, mais est-ce que c'est de ça que provient la forme en faucille ?

La forme est tendue ou relâche ?

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Normalement c'est l'acide glutamique qui est en 6e position dans la bêta-globine. Si à sa place il y a une valine et s'il y a dans le G.R., beaucoup de molécules S, les VAL6 vont se coller l'une à l'autre ; il y a donc polymérisation, une certaine gélification, une formation de fibres de plus en plus longues dans les G.R. anormaux, fibres qui étirent les G.R. (normalement arrondis). Ce processus est favorisé par la baisse de la pression partielle d'O₂, et aura donc lieu dans le sang veineux, dans les tissus (G.R. désoxygénés). En cas de réoxygénation (re-passage des G.R. dans les poumons), ces déformations disparaissent ; mais au-delà d'un certain temps de trop basse pO₂, la déformation n'est plus réversible, il y a risque d'obstruction des vaisseaux sanguins. On parle par conséquent de drépanocytes réversibles et de drépanocytes irréversibles.

-----0-----

Question de Monsieur François Regnier

Vous citez le professeur Jean Bernard et je voudrais, en vous écoutant dans ce passionnant développement de la biochimie, qui va jusqu'au conseil au mariage au Luxembourg, rappeler le Professeur Jacques Ruffier qui est le père de l'hématologie géographique, L'hématologie géographique est devenue une discipline à part entière dans les années soixante et à laquelle le professeur Jean Bernard a beaucoup emprunté.

Une remarque simplement d'un commentaire, je suis très admiratif qu'il y ait, au Luxembourg, la possibilité de segmenter l'origine des populations.

En France nous n'avons pas cet avantage, ainsi l'île de la Réunion qui est un melting pot extraordinaire entre des populations qui viennent d'Asie, qui viennent d'Afrique et les populations métropolitaines.

La prévalence de l'épilepsie, à la Réunion est unique au monde

L'île est donc un champ d'investigation remarquable pour l'étude des anticonvulsifs.

Et bien, le codage racial est interdit, donc on n'a pas la possibilité de relier les populations avec l'efficacité de nouvelles thérapeutiques, parce que la république française interdit le codage racial !

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Absolument d'accord pour les travaux du professeur Ruffié, d'ailleurs très lié au professeur Jean Bernard.

Quant au codage racial, il est également interdit en Allemagne. Nous n'en faisons pas non plus.

-----0-----

Question de Monsieur Gérard Janin:

Merci pour les qualités de votre exposé, je voudrais savoir si on a trouvé la même variété d'hémoglobine dans les populations animales.

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Les différentes espèces animales ont pour leur Hb une structure (en AA) différente. Nous avons fait une étude sur les animaux domestiques courants, sans retrouver la structure de l'Hb humaine. Il y a également des chaînes alpha, bêta etc., mais différentes. Certaines espèces, comme les chats, ont des Hb très variées, même au sein d'une même race.

En pratique nous avons des problèmes techniques, car avec nos méthodes (HPLC et isoélectrofocalisation), nous n'obtenons pas toujours des résultats satisfaisants. Le professeur Henri Wajcman (Créteil) a beaucoup travaillé et publié sur les Hb animales.

-----0-----

Questions de Monsieur Charles Franiatte.

Est-ce que l'on peut se permettre de dire que ces thalassémies, ces hémoglobinopathies ont pour origine des erreurs de réplication de l'ADN aboutissant à ces anomalies génétiques concernant l'hémoglobine ?

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Pour les drépanocytoses et les thalassémies, la cause reconnue des mutations a été le PALUDISME ; ce sont donc des mutations salutaires et non des erreurs. La présence en quantité limitée (hétérozygotes !), de ces molécules d'Hb anormales dans les G.R., permet de NE PAS MOURIR du Falciparum ; ces mutations ont donc effectivement un effet protecteur. Pour les mutations rares (Hb Nancy, les Hb découvertes au Luxembourg et de nombreuses autres), il s'agit sans doute d'erreurs de réplication de l'ADN, de « faux-pas » génétiques non réparés.

Deuxième questions :

La maladie protège donc ?

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Oui un porteur hétérozygote sera malade, mais il ne va pas mourir, par contre les sujets sains risquent de mourir du plasmodium falciparum, les homozygotes aussi.

-----0-----

Questions de Monsieur Maurice Metche

Vous avez fait allusion à des formes correspondantes à des formes hyper affines pour l'oxygène. Est-ce que dans ce cas là il y a risque d'augmenter la transformation de ces hémoglobines en méthémoglobine, c'est-à-dire avec augmentation de la proportion éventuellement de fer ferreux (Fe 2+) en fer ferrique (Fe 3+) ?

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Non, les mutations conduisant aux Hb hyperaffines ne sont pas celles qui causent les méthémoglobinémies congénitales (Hb « M ») ; ces dernières sont dues à la difficulté (l'incapacité) pour le G.R. touché à maintenir le fer héminique à l'état ferreux (Fe⁺⁺), alors que les Hb hyperaffines ont plutôt du mal à délivrer aux tissus l'O₂ transporté, d'où hypoxie locale.

Pour les Hb M, très rares (jusqu'ici aucun cas découvert au Luxembourg), on se trouve devant des sujets aux téguments bleu verdâtre, comme on peut l'observer dans les méthémoglobinémies acquises, toxiques.

Deuxième question,

Est-ce que le cas des anomalies dont vous nous avez parlé, c'est-à-dire des molécules hyper affines, le 2,3 diphosphoglycérate à la même influence que sur des molécules d'hémoglobine normale ?

Réponses de Monsieur le Docteur Paul Groff :

Je n'ai aucune expérience (ni de réponse satisfaisante) à ce sujet.

On observe un déplacement de la courbe de saturation de l'O₂ ; nous faisons faire ce type d'études (fonctionnelles) à Créteil.

Fin des questions.