

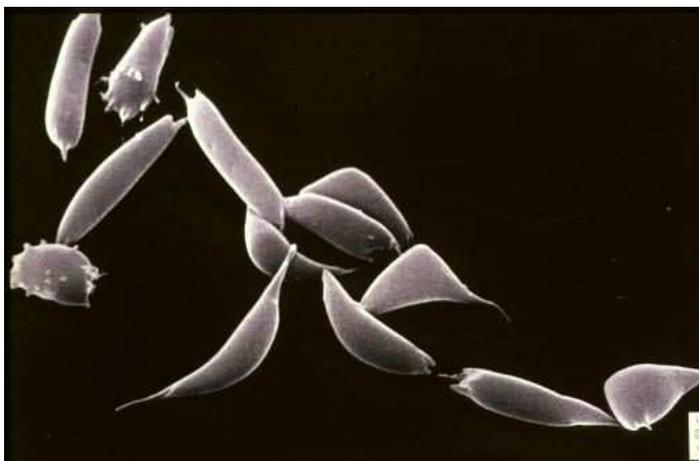
Information presse

Une molécule utilisée dans l'hypertension artérielle pulmonaire pourrait aider à traiter la drépanocytose

La drépanocytose ou anémie falciforme est la maladie génétique de l'hémoglobine la plus fréquente. Priorité de santé publique de l'OMS, elle fait l'objet d'un dépistage à la naissance dans les pays industrialisés. A défaut d'une prise en charge rapide, cette pathologie due à une malformation des globules rouges peut en effet s'avérer mortelle, en raison de crises répétées d'obstruction des petits vaisseaux. Alors que les thérapies actuelles visent principalement à éviter la survenue et les conséquences de ces crises drépanocytaires, des chercheurs du Centre de Recherche Cardiovasculaire Inserm Lariboisière (Unité Inserm 689), de l'Université de Vérone en Italie et leurs collègues viennent de mettre en évidence le mécanisme contribuant à leur survenue. Ils montrent alors le potentiel thérapeutique d'une molécule disponible sur le marché et utilisée en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Leurs travaux sont publiés en ligne dans le *Journal of Clinical Investigation*.

Quelque 250 nouveaux cas de drépanocytose sont diagnostiqués chaque année en France métropolitaine durant la période néonatale et plus de 6000 jeunes de moins de 18 ans en sont atteints. On estime leur nombre à 20 000 en 2020. L'incidence de la drépanocytose varie fortement selon les zones du monde : elle est particulièrement élevée en Afrique subsaharienne et dans certaines régions françaises comme l'Île-de-France, la Guyane ou les Antilles. La drépanocytose y est actuellement la maladie génétique sévère la plus fréquente, devant la mucoviscidose.

L'espérance de vie des patients drépanocytaires est raccourcie malgré les spectaculaires progrès réalisés dans les pays industrialisés grâce au dépistage précoce et à la prise en charge en centres spécialisés. Estimée à environ 42 ans chez les hommes et 48 ans chez les femmes dans ces pays, elle est bien moindre en Afrique où des millions de personnes sont touchées. Du fait de sa sévérité et de sa prévalence, l'OMS a fait de la drépanocytose une priorité de santé publique en 2006.



La drépanocytose résulte d'une malformation des globules rouges, due à une unique mutation dans un gène de l'hémoglobine (HbS), la protéine qui transporte l'oxygène dans le sang. Les globules rouges deviennent rigides et s'agglutinent dans les micro-vaisseaux. Devenus également fragiles, un certain nombre d'entre eux se brisent, provoquant une anémie. C'est pourquoi la drépanocytose se caractérise principalement au plan clinique par des crises extrêmement

douloureuses d'obstruction des petits vaisseaux, dites vaso-occlusives (CVO). La répétition des crises drépanocytaires et de l'anémie associée est responsable de sévères lésions, en particulier des reins, des poumons, des os, du système nerveux central...

Les travaux menés par Nathalie Sabaa, Lucia de Franceschi et leurs collègues ont mis en évidence un mécanisme responsable de la survenue des crises vaso-occlusives qui représente un potentiel intérêt thérapeutique pour leur prévention et leur traitement.

Les chercheurs ont en effet montré dans un modèle de souris transgénique drépanocytaire que la crise vaso-occlusive n'était pas seulement due à la rétention des globules rouges mais qu'un trouble de la réactivité vasculaire induisait une constriction des vaisseaux, jouant ainsi un rôle aggravant considérable. Précisément, ils ont établi que cette vasoconstriction était due à l'activation des récepteurs de l'endothéline, un peptide qui provient de la couche la plus interne des vaisseaux sanguins et qui est sécrété en quantité accrue chez les souris malades et les patients, en particulier dans les reins et les poumons.

Dans un deuxième temps, l'équipe a pu prévenir cette vasoconstriction, de même que les lésions rénales et pulmonaires et la mortalité associées, par un inhibiteur des récepteurs de l'endothéline, le bosentan. Cette molécule appartient à une classe de médicaments disponible sur le marché en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou en développement clinique dans d'autres indications. Les chercheurs ont pu ainsi traiter des crises vaso-occlusives initiées expérimentalement.

Le fait que de nombreuses évaluations cliniques et toxicologiques du bosentan aient déjà été menées avec succès avant sa mise sur le marché constitue un point fort de cette découverte. L'équipe espère contribuer prochainement avec ses partenaires des centres de référence de la drépanocytose à des travaux de valorisation clinique de cette découverte pour la prévention et le traitement de la drépanocytose.

Source

“Endothelin receptor antagonism prevents hypoxia-induced mortality and morbidity in a mouse model of sickle-cell disease.”

Nathalie Sabaa^{1,2}, Lucia de Franceschi³, Philippe Bonnin^{1,4,5}, Yves Castier¹, Giorgio Malpeli⁶, Haythem Debbabi⁴, Ariane Galaup^{7,8}, Micheline Maier-Redelsperger⁹, Sophie Vandermeersch², Aldo Scarpa⁶, Anne Janin^{10,11}, Bernard Levy^{1,4,5}, Robert Girot⁹, Yves Beuzard¹¹, Christophe Leboeuf^{10,11}, Annie Henri¹¹, Stéphane Germain^{7,8,12}, Jean-Claude Dussault² and Pierre-Louis Tharaux^{1,9}

1Cardiovascular Research Center Lariboisière, Unité Inserm 689, Paris, France.

2 Unité Inserm 702, Paris, France.

3 Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Internal Medicine, University of Verona, Verona, Italy.

4 Physiologie-Explorations Fonctionnelles, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

5 Université Denis Diderot, Paris 7, Paris, France.

6 Department of Pathology, Section of Anatomic Pathology, University of Verona, Verona, Italy.

7 Unité Inserm 833, Paris, France.

8 Collège de France, Paris, France.

9 Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

10 Université Paris Diderot-Paris 7, Institut Universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France.

11Unité Inserm 733, Paris, France.

12 Service d'Hématologie Biologique A, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

Journal of Clinical Investigation Mai 2008

Publication avancée en ligne du 1er avril 2008 :

<http://www.jci.org/articles/view/33308>

Contact

Pierre-Louis Tharaux

Centre de Recherche Cardiovasculaire Inserm Lariboisière/Unité Inserm 689

Service d'hématologie biologique, Hôpital Tenon/AP-HP

Tel. 01 53 21 67 28

pierre-louis.tharaux@chusa.jussieu.fr