

Epidémiologie qualitative des variants rares de l'Hémoglobine en France métropolitaine au travers de la collaboration HCL - Eurofins Biomnis

¹- Laboratoire Eurofins Biomnis, Ivry-sur-Seine, France.

²- UF Biochimie des pathologies érythrocytaires, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, France.

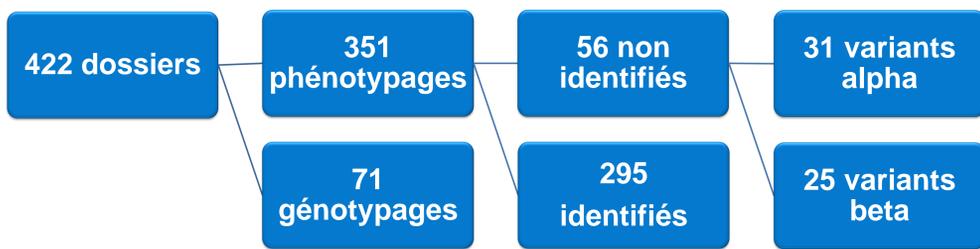
³- Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell », Université Claude Bernard Lyon 1, France.

Introduction - Matériels et méthodes

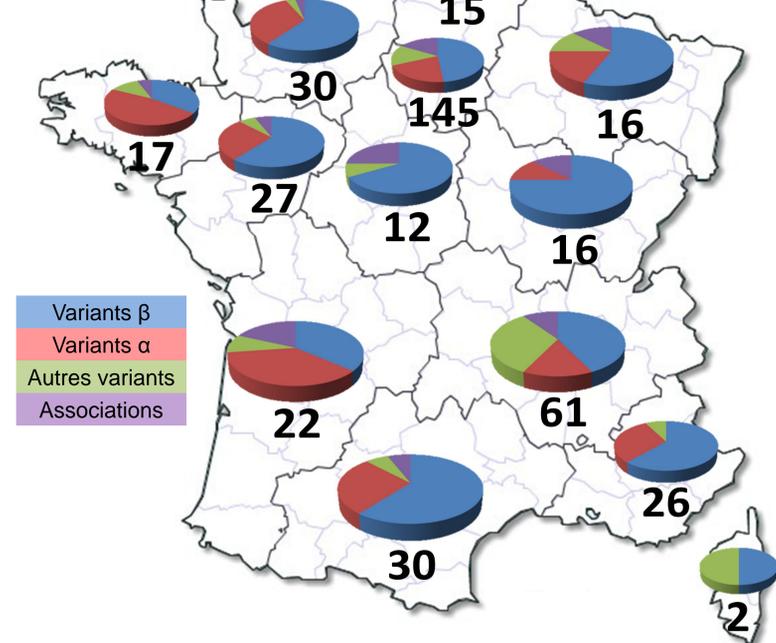
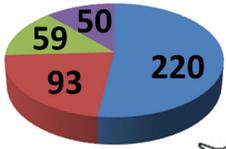
Le laboratoire Eurofins-Biomnis est un laboratoire privé français de biologie médicale spécialisée présentant un très large recrutement sur l'ensemble du territoire français ainsi qu'à l'international. Environ 250 bilans de l'hémoglobine (Hb) y sont réalisés quotidiennement par électrophorèse capillaire (Capillarys 2, kit Hémoglobine, SEBIA) en technique de première intention. Les bilans présentant des variants autres que HbS, C ou E sont envoyés pour typage de l'anomalie en cause au Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Sites (LBMMS) des Hospices Civils de Lyon depuis mi-2015. Cette collaboration a ainsi été l'occasion pour les deux laboratoires de réaliser une estimation de l'épidémiologie française des anomalies rares de l'hémoglobine et de leur répartition sur le territoire métropolitain.

Le LBMMS a réalisé une expertise biochimique de ces variants selon trois techniques (code NABM 1120), ou, quand le consentement était présent, une analyse génotypique, le plus souvent par séquençage Sanger des gènes *HBB*, *HBA1*, *HBA2* et *HBD*. Les dossiers ont ensuite été classés en 4 catégories: (i) variants alpha (rouge); (ii) variants beta (bleu); (iii) autres variants (vert) regroupant les thalassémies ainsi que les variants delta et gamma; et enfin (iv) les associations (violet) d'au moins deux anomalies de l'hémoglobine.

Résultats



Variants totaux



VARIANTS β	Patients
D-Punjab	71 (1)
J-Baltimore	30
Hope	27 (2)
O-Arab	26
Korle-Bu	7
Athens-Georgia	7
D-Ouled Rabah	3
K-Woolwich	2
Copenhagen	2
Camperdown	2
D-Iran	2
Accra	2
G San-José	2
New York	2
Hofu	2
Hb S	1
Coushatta	1
Hb C	1
Summer Hill	1
Belfort	1
K-Ibadan	1
Henri Mondor	1
Hb E	1
Hb Robin Hood	1
Non identifiés	24
Total	220

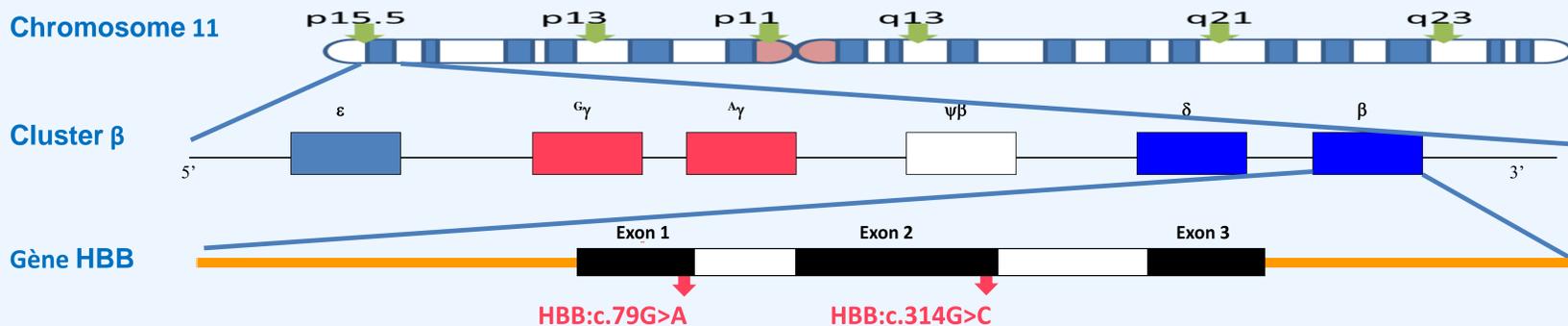
ASSOCIATIONS	Patients	Allèles
Hb S + Variant Alpha	5	10
Hb S + Hb Hope	4	8
Hb H	3	9
B-Thal majeure	3	6
Hb E + B-Thal	3	6
B-Thal intermédiaire	2	4
Hb S + Variant Beta	2	4
Hb S + A-Thal	2	4
Hb H + Hb Constant-Spring	1	4
Hb S + Hb deer Lodge + del -3,7kb	1	3
G-Accra + Hb S + Del -3,7 kb	1	3
Hb S + Del 3,7 kb Homozygote	1	3
Hb S + Hb Henri-Mondor + A-Thal	1	3
Hb C + Beta-Thal + Variant Alpha	1	3
Hb C + Hb Matsue-Okii + c>t -88	1	3
Hb S + Del -3,7 kb + c>t -88	1	3
Hb C + Hb Groene-Hart HomoZ	1	3
Hb C + Hb D-Punjab	1	2
Del SEA + Hb Constant-Spring	1	2
Hb Savaria + Del -3,7 kb	1	2
Hb Hope + Del -3,7 kb	1	2
Hb Korle-Bu + Hb A'2	1	2
Hb C + Hb Hofu	1	2
Hb D-Punjab + Hb G-Philadelphia	1	2
Hb C + Hb G-Philadelphia	1	2
Hb Groene-Hart + Variant Alpha	1	2
Hb C + Hb D-Punjab	1	2
Hb S + Hb O-Arab	1	2
Hb E + Hb Constant-Spring	1	2
Hb S + Hb G-Philadelphia	1	2
Variant Alpha + Variant Beta	1	2
Hb Groene-Hart + Hb Sétif	1	2
Hb Lepore + Hb A'2	1	2
Hb S + Variant Delta	1	2
Total	50	113

VARIANTS α	Patients
G-Philadelphia	18
J-Broussais	14
Winnipeg	9
Matsue-Okii	4
Mexico	2
Hb I	2
Sétif	2
J-Paris	2
Savaria	2
Hasharon	1
Roanne	1
Fort de France	1
Hopkins II	1
Kurosaki	1
Grady	1
Galliera I	1
Non identifiés	31
Total	93

AUTRES	Patients
Lepore	23
HBA del -3,7 kB	10 (6)
HBB:c.118C>T (CD 39)	4
HBB:c.92+5G>C (IVS-I-5)	4
Delta	3 (1)
A'2	3
Gamma	2
HBB:c.-138C>T	1
HBB:c.-79A>G	1
HBB:c.93-21G>A (IVS-I-110)	1
HBB:c.315+1G>A (IVS 2-1)	1
B-thal ND	1
Lepore-Baltimore	1
Lepore Boston-Washington	1
PHHF	1
A2-Coburg	1
A2-Flatbush	1
Total	59

90 profils hémoglobiniques atypiques différents ont été recensés, représentant 63 anomalies moléculaires distinctes. Les patients présentant des anomalies à l'état homozygote sont indiqués entre parenthèses pour le variant correspondant. **De façon intéressante, 7 de ces variants (encadrés en rouge) représentent la moitié des patients analysés (221 patients pour 422 au total).**

Un nouveau variant bêta de l'hémoglobine, baptisé Hb Robin Hood, a également été découvert au cours de cette étude. Ce variant se compose de l'association en cis de 2 mutations distinctes du gène *HBB* : celle de l'HbE (c.79G>A) et celle de l'Hb Sherwood-Forest (c.314G>C). Tout comme l'HbE, il s'agit très vraisemblablement d'un variant bêta(+)-thalassémique sans pathogénicité propre. La mutation HbE entraîne la création d'un site cryptique d'épissage sur le codon 25, qui amène à une diminution de synthèse des chaînes de β-globine.



Conclusion

Les variants bêta de l'hémoglobine se sont avérés largement majoritaires (près de 50% des anomalies retrouvées) mais le nombre important d'anomalies différentes retrouvées reflète la diversité ethnique de la population française. Ces anomalies sont logiquement surreprésentées dans les grands bassins urbains (région parisienne principalement) même si des biais de recrutement sont évidemment à prendre en compte. Cette étude est surtout informative pour les variants rares de l'hémoglobine puisque les variants fréquents (S, C et E) ne font habituellement pas l'objet d'un envoi pour expertise. Il est très intéressant de souligner que, parmi les 7 variants les plus fréquemment retrouvés, 3 sont pathogènes, soit isolément (Hb Lepore) soit en association avec l'HbS (Hb D-Punjab et Hb O-Arab) causant alors un syndrome drépanocytaire majeur. Notons que 56 patients portent des variants α ou β non identifiés, ce qui laisse entrevoir la possibilité de découverte de nouveaux variants s'ils venaient à être séquencés.