



E-learning sur les maladies du globule rouge (GR)

➤ **Thématique 3.1 : Drépanocytose. Diagnostic**

Cours 3.1.1 : Génétique et transmission de la drépanocytose

V1. Juin 2024

AUTEUR : Dr Philippe Joly, CHU Lyon

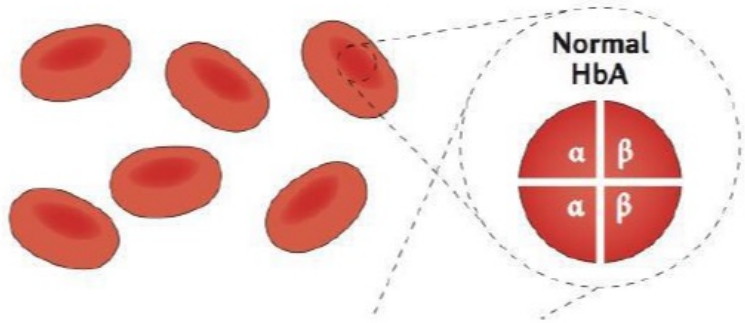


Génétique et transmission de la drépanocytose

Objectif: Cette capsule présente les différents génotypes de syndromes drépanocytaires majeurs, des plus fréquents (SS, SC, S β -thal) aux plus atypiques (S-Antilles, SE, HbS + déficit en PK).

Mots clefs: drépanocytose – syndrome drépanocytaire majeur – formes génétiques

La drépanocytose: maladie autosomique récessive

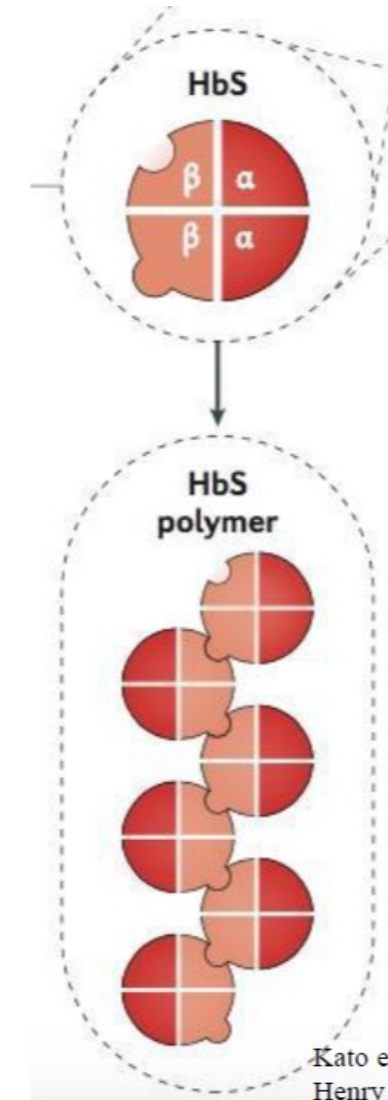


L'hémoglobine : tétramères
de globines alpha et bêta :
Hémoglobine A normale : **HbA**

La drépanocytose : maladie génétique **récessive** autosomique
Mutation β^s sur les 2 allèles du gène de la β globine (*HBB*)

β^s a	<i>HBB</i>	CAC	CTG	GAC	TGA	GGA	CTC	CTC
		GUG	GAC	CUG	ACU	CCU	GAG	GAG
β^s allele		Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu
		CAC	CTG	GAC	TGA	GGA	CAC	CTC
		GUG	GAC	CUG	ACU	CCU	GUG	GAG
		Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu

**Cd7 GAG > GTG (Glu > Val):
mutation dite β^s**



Kato et al. 2018
Henry et al. 2020

Drépanocytose et syndrome drépanocytaire majeur (1)

	HbS
Hb S	≈ 70%
β^0 -thalassémie	≈ 6 %
β^+ -thalassémie	≈ 9 %
$(\delta\beta)^0$ -thalassémie	
Hb Lepore	
Hb E	
Hb O-Arab	
Hb C	≈ 13%
Hb D-Punjab	



Gravité ++



Gravité moindre



Drépanocytose : β^S / β^S



Syndrome drépanocytaire majeur (SDM):

(i) β^S / β^0 ou β^S / β^+ -thal ou $\beta^S / (\delta\beta)^0$ -thal

(ii) β^S / β^X

Hétérozygotie β^S / β^X induisant un SDM

HbE et Hb Lepore : Variants β^+ -thalassémiques

↪ SDM de gravité modérée

HbO-Arab et Hb D-Punjab: catalyse de la réaction de polymérisation de l'HbS

↪ SDM de gravité importante (au moins équivalente aux formes SS)

HbC: entraîne déshydratation GR et augmentation CCMH HbS

↪ SDM de gravité importante (au moins équivalente aux formes SS)



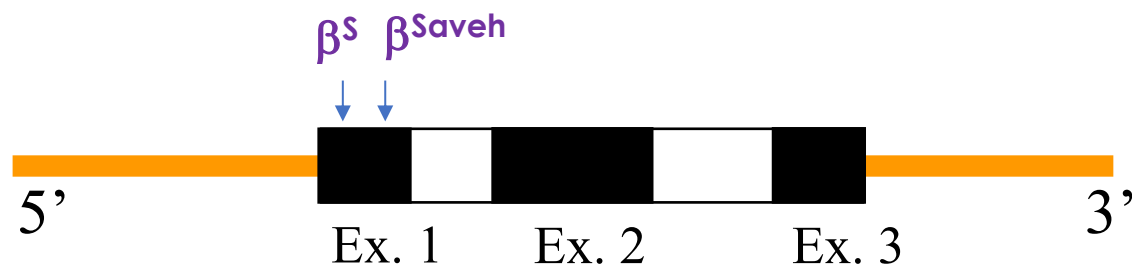
Cristaux intra-cellulaires HbC: activation canaux Gardos

Drépanocytose « dominante » par double hétérozygotie

Hétérozygotie composite en cis

Présence d'une seconde mutation sur allèle β^S

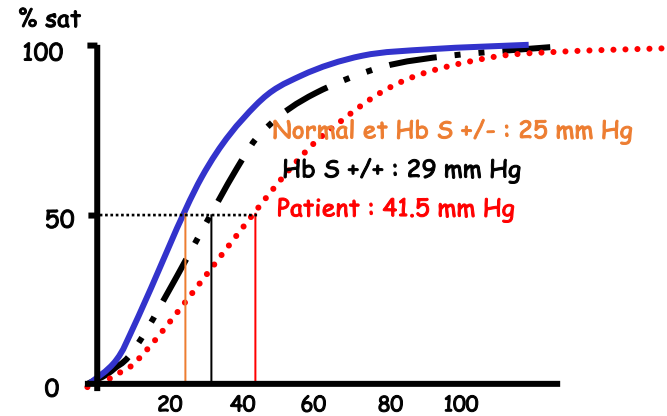
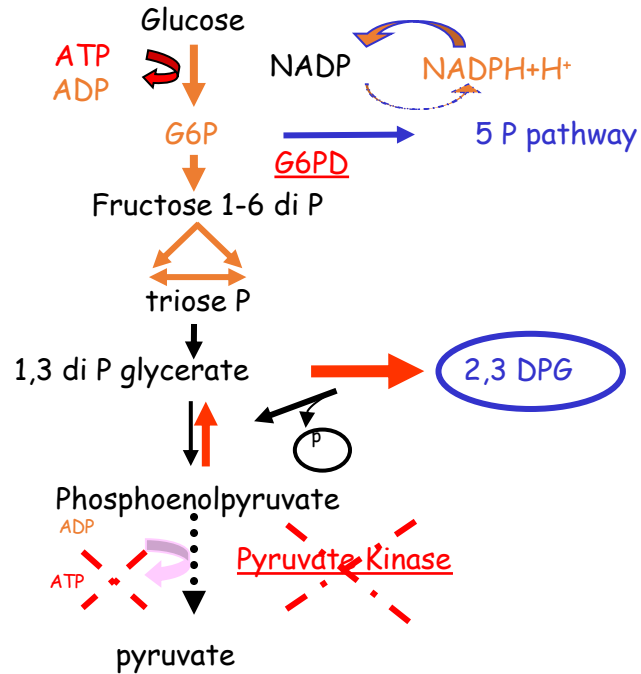
Variant obtenu peut donner une clinique de SDM même à état hétérozygote



Hémoglobine S-Antilles

Nom du variant	Substitutions d'acides aminés	Phénotype clinique
Hb S-Antilles: HbS + Hb Saveh	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 23$ (B5) Val > Ile	SDM même à l'état hétérozygote
Hb C-Ziquinchor: HbS + Hb Dhofar	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 58$ (E2) Pro > Arg	Asymptomatique
Hb C-Harlem: HbS + Hb G-Accra	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 73$ (E17) Asp > Asn	SDM quand HbS en <i>trans</i>
Hb S-Providence: HbS + Hb Providence	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 82$ (EF6) Lys > Asn	Asymptomatique
Hb S-Oman: HbS + Hb O-Arab	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 121$ (GH4) Glu > Lys	Asymptomatique ou SDM modéré
Hb S-Travis: HbS + unreported Hb	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 142$ (H20) Ala > Val	Asymptomatique
Hb Jamaica Plain: HbS + Hb Loves Park	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 68$ (E12) Leu > Phe	Anémie sévère
Hb S-Cameroon: HbS + Hb Agenogi	$\beta 6$ (A3) Glu > Val; $\beta 90$ (F6) Glu > Lys	Asymptomatique

Association déficit en PK + trait drépanocytaire



Diminution de l'affinité de l'Hb

$[desoxy\ HbS] \gg [oxy\ HbS]$

polymérisation accélérée

♀ 42 ans, Hb S heterozygote, anemia, fréquente crises douloureuses osseuses
hematurie (necroses rénales).
(Brit J haematology, 1998, 103, 950-956
Hematology, 2008, 13, 6, 369-372)

hematologie : Hb 8.5 d /dl, gr : $2.86 \cdot 10^{12}/L$, VGM : 87,7 fL, retic $203 \cdot 10^9/L$
Anémie marquée, normocytose, reticulocytose

Activité PK : $1,2\ U / g\ Hb$ (nal : 6 ± 1), 2.3 DPG : $32,5\ mmol/g\ Hb$ (nal : 14.6 ± 1)

Patient déficient en PK → S130T hoz, exon 5, c.390 C>A, site catalytique

Sickle cell disease in a carrier with pyruvate kinase deficiency

**Nazeer Alli¹, Marius Coetzee², Vernon Louw², Ben van Rensburg²,
Gerrit Rossouw², Lisa Thompson³, Serge Pissard⁴ and Swee Lay Thein³**

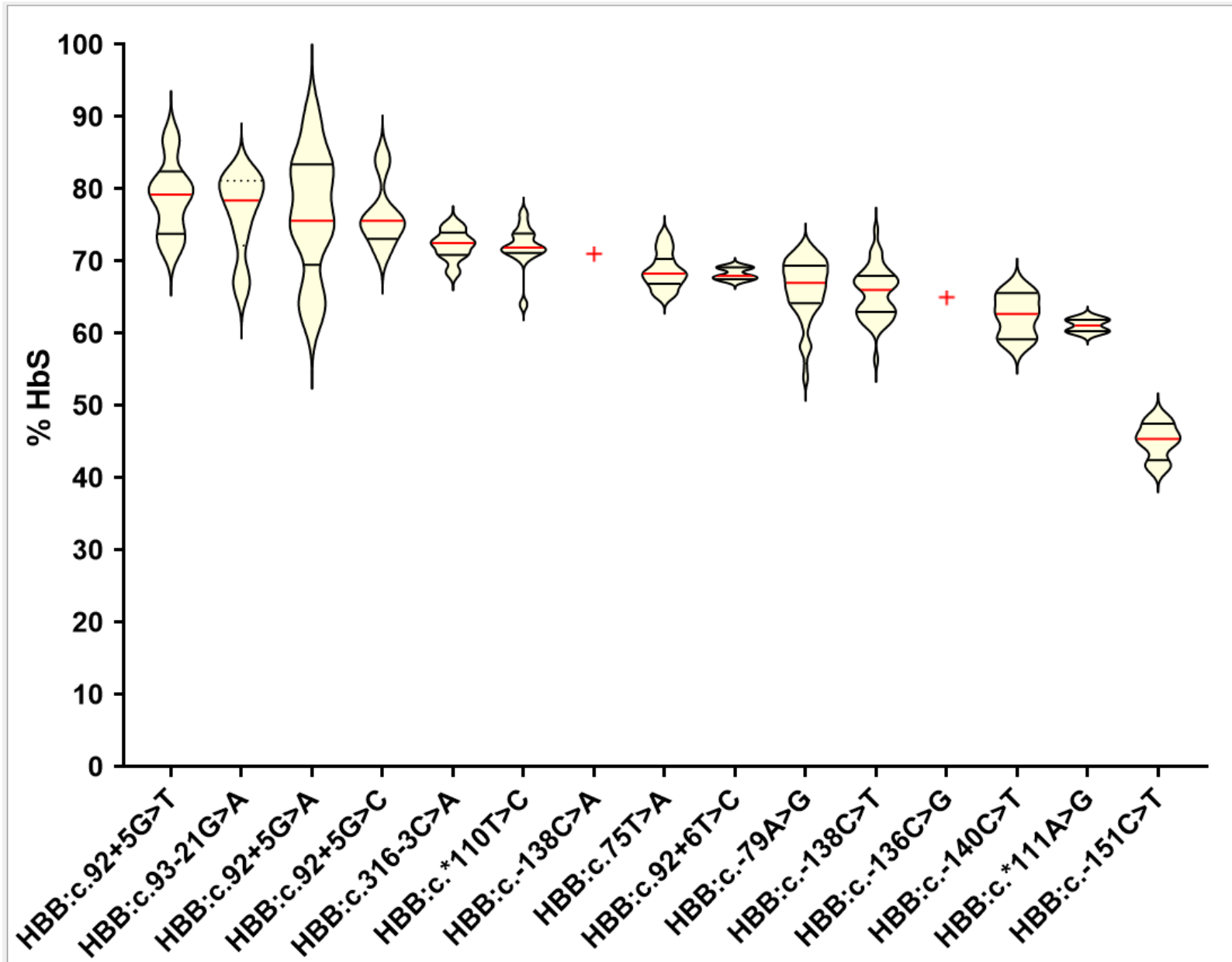
We report a case of sickle cell disease (SCD) in a patient who is a carrier for the sickle mutation with no additional mutations in the β globin genes. Sequencing of the PK-LR genes showed that she was also heterozygous for the L272V mutation in exon 7, which is known to cause pyruvate kinase (PK) deficiency. It appeared that sickling in the heterozygous state is related to decreased oxygen affinity associated with PK deficiency in this unusual case.

Hematology 2008 VOL 13 NO 6 369

L'association entre un trait Hb S et un déficit en Pk produit une drepanocytose dominante en "proportion" de l'augmentation du 2,3DPG

Nécessité de rechercher un déficit en PK chez les patients avec une drépanocytose "dominante" ou hyperactive

Génotypes HbS / β^+ -thal: un gradient de sévérité



Etude rétrospective sur dossier chez 228 patients HbS/β⁺-thal âgés de 4 à 71 ans (médiane 20 ans) génotypés dans le cadre du soin. Recrutement dans 10 CHU différents

Lyon (n = 63), Mondor (n = 48), Debré (n = 48), CHIC (n = 36), Pointe-à-Pitre (n = 13), Montpellier (n = 8), Bordeaux (n = 6), Rouen (n = 3) et Amiens (n = 1)

En cours de publication



E-learning sur les maladies du globule rouge (GR)

**Merci pour votre attention !
Si vous avez des questions, n'hésitez pas
à les faire remonter par mail
à votre référent régional de GR-Learn**