

Hémoglobinopathies thalassémiques (Approche du diagnostic de laboratoire)

Les hémoglobinopathies thalassémiques sont les affections génétiques à transmission autosomique récessive les plus répandues dans le monde. Selon des données récentes, elles touchent plus de 800 millions de personnes et on estime que 300 millions de personnes portent l'allèle HbS. Ces altérations entraînent un défaut de la synthèse des chaînes de globine de l'hémoglobine avec de nombreuses expressions cliniques possibles, l'état de « porteur silencieux » étant certainement le plus insidieux.

Chez le sujet normal, l'hémoglobine circulante comporte trois fractions différentes, qui se distinguent non seulement par leur concentration mais aussi par le type de leur chaîne de globine (Tableau 1).

Tableau 1 : Distribution des types d'hémoglobines normales

HbA	$\alpha\alpha/\beta\beta$	96.5-98%
HbA2	$\alpha\alpha/\delta\delta$	2.0-3.2%
HbF	$\alpha\alpha/\gamma\gamma$	<1%

Le diagnostic des hémoglobinopathies thalassémiques en laboratoire se fait en deux étapes

1. Analyse de **première** intention: « **analyse de l'hémoglobine** »
2. Analyse de **deuxième** intention: « **analyse génétique** »

Analyse de l'hémoglobine

- Dans les laboratoires d'hématologie de MEDISYN, cette analyse est réalisée par chromatographie liquide haute performance (HPLC) automatique.
- Sauf exceptions rares, un système de « fenêtres » basé sur des temps de rétention spécifiques permet d'identifier et de quantifier les principales fractions de l'hémoglobine présentes dans un échantillon donné.
- Dans 90 % des cas environ, ce niveau d'analyse est suffisant pour obtenir une conclusion diagnostique précise ; c'est le cas en présence d'une bêta-thalassémie « classique » et/ou de l'allèle HbS (intégré au test de falciformation). Ces deux cas de figure représentent les principales altérations du gène de la bêta-globine,

tant sur le plan de l'impact sur l'état de santé individuel que dans un contexte d'évaluation du risque de thalassémie et/ou de syndrome drépanocytaire dans la phase préconceptionnelle chez le couple.

- Dans certains cas, notamment dans les principales alpha-thalassémies (hémoglobinose H, anasarque fœto-placentaire), la suspicion de diagnostic **doit toujours** être confirmée par des analyses génétiques conformément aux recommandations en vigueur.
- Ces explorations en laboratoire aboutissent au rapport final d'un hématologue spécialisé, apportant sa conclusion diagnostique et, si nécessaire, l'indication d'une analyse génétique.

Bref résumé des résultats d'une HPLC nécessitant une « analyse génétique » selon les recommandations internationales (adapté de [1][2])

- HbA2 « limite », en particulier si elle est associée à une microcytose légère/limite
- HbA2 diminuée avec HbF augmentée et microcytose ($\delta\beta$ thalassémie ?)
- HbA2 diminuée avec microcytose importante (α thalassémie-trait ? , $\delta+\beta$ thalassémie ?)
- Hétérozygotie apparente et présence de variants de l'hémoglobine avec microcytose (Hb Lepore ?)
- Absence de HbA, HbF à environ 100 % (homozygotie pour la $\delta\beta$ ou la β thalassémie ?)
- HbA2 très basse ou divisée en deux fractions (δ thalassémie ? **variant** δ globine ?)
- Absence de HbA, Hb Bart's à environ 100 % (anasarque foeto-placentaire ?)
- HbA2 très basse, HbF augmentée, microcytose importante (hémoglobinose H ?)
- HbS > 50 %, HbA < 50 % et HbF augmentée avec microcytose (microdrépanocytose ?)
- HbS à environ 80 % (homozygotie pour HbS ?)
- HbF très augmentée (persistance héréditaire de l'HbF (HPFH) ?)

Position	Description/texte	CHF
6001.03	Extraction ADN	61.-
6008.09	Rapport de résultat complexe	100.-
6203.54	Dépistage α -thalassémies	370.-
6203.56	β -thalassémies/séquençage complet <i>HBA1</i> ou <i>HBA2</i> ou <i>HBD</i>	645.-
6203.56	Séquençage ciblé (p.ex. HbS/drépanocytose)	215.-
6203.55	MLPA (α , β ou $\delta\beta$ -thalassémies)	350.-

Les analyses génétiques sont prises en charge par l'assurance de base dans le cadre d'un diagnostic. Elles sont à la charge du patient pour un test de porteur.

- Le délai d'analyse moyen est d'**1 semaine** pour l'hémoglobine et d'**1 semaine** pour la génétique.
- **2 tubes sang-EDTA + 1 sérum** de sang natif pour l'analyse complète des hémoglobinopathies (y compris génétique) ou **1 tube sang-EDTA** pour la génétique seule.

Personnes responsables MEDISYN Suisse romande



Dr. Med. Yordanka Tirefort, MD
FAMH/FMH Hématologie et Médecine interne
yordanka.tirefort@medisyn.ch



Dr. sc. Estelle Arnaud Gouttenoire
FAMH Medical genetics
estelle.arnaud@medisyn.ch

Littérature :

- 1 : Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, et al. Eur J Hum Genet 2015; 23 (4): 426-437
2 : Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. Blood 2015; 125 (24): 3694-3701

Quand rechercher une hémoglobinopathie ?

- Face à une microcytose avec MCV < 79 fl (avec ou sans anémie) avec une ferritine normale.
- Chez des patients originaires des régions « endémiques » (Méditerranée, Afrique, Inde et Asie du Sud-est), en particulier dans le cadre d'un projet de procréation.
- Face à une anamnèse familiale positive.

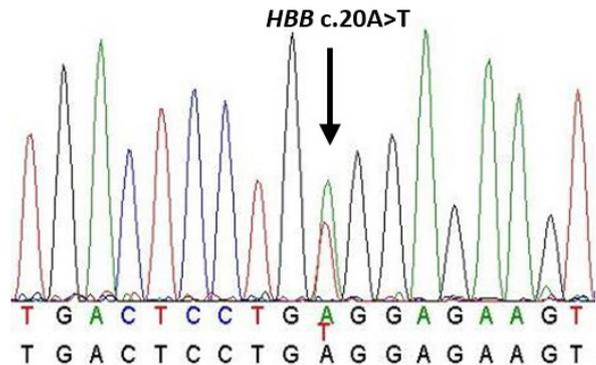


Fig. 1 : Détection/confirmation d'un hétérozygote HbS (*HBB* c.20A>T) par séquençage du gène *HBB*

ANALYSE GÉNÉTIQUE

- Les analyses génétique moléculaires sont qualifiées d'investigations de deuxième intention, car elles servent à confirmer le diagnostic ou à caractériser un variant rare détecté lors de l'analyse de l'hémoglobine. Une analyse génétique est également possible en première intention, sur demande.
- Les principales techniques employées sont la PCR couplée à l'hybridation (α -thalassémies les plus courantes), le séquençage (β -thalassémies courantes et variants spécifiques (Fig.1) et le MLPA ($\delta\beta$ -thalassémies et β -thalassémies).
- MEDISYN peut réaliser l'étude complète de tous les gènes des globines ($\alpha\beta\gamma\delta$)
- La caractérisation sans équivoque des génotypes chez les porteurs est primordiale pour permettre un conseil génétique approprié, et la prise en charge adaptée des patients et de leur famille, y compris dans le cadre de diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Lucerne, 26.01.2022

Auteur : Dr. med. Massimo Garatti
Responsable du groupe de travail Thalassémie et Hémoglobinopathies MEDISYN SA