

Influence des haplotypes bêta-cluster, du statut du gène alpha et du polymorphisme de l'UGTA1 sur les données cliniques et hématologiques chez les enfants drépanocytaires de Guyane

Narcisse Elenga, Emma Cuadro-Alvarez, Élise Martin, Falucar Njuieyon, Antoine Defo, Chimène Maniassom

Publié: 3 septembre 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238691>

Abstrait

Objectifs

Cette étude transversale visait à étudier l'influence des haplotypes, du statut du gène alpha et du polymorphisme UGTA1 sur la gravité de la drépanocytose chez les enfants.

Méthodes

Cette étude transversale a été menée entre 2012 et 2014 à l'hôpital de Cayenne, en Guyane. Les complications cliniques aiguës ont été regroupées en (i) SCD sévère défini par la présence d'AVC et / ou Doppler transcrânien anormal (TCD), (ii) SCD modérée définie par la présence d'au moins trois événements annuels nécessitant une hospitalisation et / ou au moins un syndrome thoracique aigu, (iii) pas de SCD sévère (en l'absence des événements précités).

Résultats

Parmi les 86 patients, 33,7% étaient des femmes avec un âge médian de 10 ans (extrêmes: 6-12 ans). La grande majorité des patients avaient un phénotype SCA (HbSS) (74,4%; n = 64). L'haplotype sévère a été retrouvé chez 40% des patients. 30% étaient BEN / BEN. L'analyse des délétions du gène α -globine a révélé que 32 patients (37,2%) étaient hétérozygotes (perte de 2 gènes dans 2 cas et perte d'un gène dans 30 cas) pour α -thalassémie (délétion 3,7 kb). Un homozygote (TA) n TA7 / 7 a été trouvé chez 24 (28%). Dans l'analyse multivariée, les facteurs associés à la gravité de la drépanocytose étaient la première crise vaso-occlusive avant un an (OR 25, [IC à 95% = 6,0 à 107,0], p <0,001) et un VCM initial > 80 fL (OR 0,20 [IC à 95% = 0,04-0,96], p = 0,04). L'aire de la courbe ROC était de 0,90.

Conclusion

Des études prospectives avec une plus grande puissance statistique fourniraient plus de connaissances sur la relation entre les mutations UGT1A1 et les manifestations cliniques et hématologiques de l'ASC.

Citation: Elenga N, Cuadro-Alvarez E, Martin E, Njuieyon F, Defo A, Maniassom C (2020) Influence of beta-cluster haplotypes, alpha-gene polymorphism sur les données cliniques et hématologiques chez les enfants drépanocytaires de Guyane Française. PLoS ONE 15 (9): e0238691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238691>

Editeur: Michela Grosso, Université de Naples Federico II, ITALIE

Reçu: 7 septembre 2019; **Accepté:** 21 août 2020; **Publié:** 3 septembre 2020

Copyright: © 2020 Elenga et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

Disponibilité des données: Toutes les données pertinentes se trouvent dans le manuscrit et les fichiers d'informations complémentaires.

Financement: Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'agences de financement des secteurs public, commercial ou sans but lucratif.

Intérêts concurrents: les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents.

introduction

La Guyane française est un territoire français d'outre-mer situé en Amérique du Sud (capitale: Cayenne), situé sur la côte nord-est de l'Amérique du Sud. La Guyane française est délimitée par l'État d'Amapa au Brésil au sud et à l'est et l'océan Atlantique au nord-est. La rivière Maroni forme la frontière Guyane-Suriname à l'ouest. La population de 2015 dans cette région était d'environ 250 377 personnes [1]; environ 40% de la population vit dans la capitale. La population est composée de personnes d'ascendance mixte africaine et française (créoles), avec des minorités de métropolitains français, brésiliens, surinamais, haïtiens et autres caribéens, chinois et laotiens et la communauté marron. Les Marrons (ou Bushinengue) descendent d'esclaves africains qui se sont échappés (abandonnés) des plantations de l'actuel Suriname, colonie hollandaise à l'époque de la traite négrière et qui se sont regroupés et ont construit leurs propres colonies.

La drépanocytose (SCD) est un problème de santé publique majeur en Guyane [2 , 3]. Il s'agit d'un trouble héréditaire de l'hémoglobine, caractérisé par un taux élevé d'hémoglobine S, qui polymérise dans certaines conditions (désoxygénation), déformant ainsi les érythrocytes et conduisant aux symptômes cliniques de cette maladie. Au cours de l'évolution de la maladie, la mutation β^S est apparue au moins cinq fois dans des zones géographiques distinctes, conduisant ainsi à cinq haplotypes du gène β^S -globine qui sont nommés en fonction de leur pays / région d'origine: (i) Région bantoue ou Afrique centrale (RCA) , Bénin (BEN), Sénégal (SEN), Arabo-indien (Arabie) et Cameroun (CAM) [4 , 5]. Plus tard, certains β^S atypiques des haplotypes résultant de la conversion génique et / ou de la recombinaison des cinq haplotypes originaux ont été décrits [6 - 8].

De nombreux auteurs ont tenté de corréler la gravité clinique de la SCD avec les haplotypes β^S . Malgré certains résultats contradictoires, il est généralement reconnu que les haplotypes sénégalais et arabo-indiens sont associés à moins de complications en raison de niveaux résiduels plus élevés d'HbF. Cependant, de nombreuses études ont été menées sur des populations avec seulement un ou deux haplotypes β^S surreprésentés [9 , 10]. La population très hétérogène de la Guyane est donc une excellente occasion de caractériser le rôle du β^S haplotypes dans une seule étude sans aucun autre facteur de confusion. Nous avons également génotypé le statut du gène alpha et le polymorphisme du promoteur thymine-adénine (TA) n UGT1A1 puisqu'ils sont reconnus comme des modificateurs génétiques potentiels de la SCD, respectivement [11 , 12]. La région promotrice contient une série de répétitions TA, différant par le nombre de répétitions, de 5 à 8. Quatre allèles sont décrits chez l'homme: (TA) 5, (TA) 6, (TA) 7 et (TA) 8. Une faible activité a été rapportée chez les humains avec (TA) 7/7, 7/8 et 8/8 et une activité normale ou élevée dans (TA) 6/6, 5/5, 5/6 [13]. La première partie de cette étude a montré que les β^S les plus fréquents les haplotypes étaient l'haplotype du Bénin (65,9% des chromosomes) et l'haplotype Bantu (20,5%). Des délétions alpha-thalassémiques étaient présentes chez 37% des patients et une homozygotie pour l'allèle (TA) 7 du promoteur UGT1A1 chez 21,4% [14]. Cette seconde étude sur des enfants de moins de 15 ans visait à étudier l'influence des haplotypes, du statut des gènes alpha et du polymorphisme UGT1A1 sur la sévérité de la SCD chez les enfants guyanais.

Patients et méthodes

La population étudiée faisait partie d'une cohorte préexistante, Amélioration de la qualité de la prise en charge de la drépanocytose en Guyane: «Epidémiologie des facteurs prédictifs des événements cliniques aigus», qui a recruté environ 1 000 patients. Cette étude transversale a été menée entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2014, chez des enfants de moins de 15 ans, atteints de drépanocytose (HbSS, HbS-bêta ou HbSC diagnostiquée par dépistage néonatal), résidant à Cayenne et ses environs et suivis au Centre SCD ambulatoire de l'hôpital de Cayenne, en Guyane, depuis 2005. Les autres critères d'inclusion dans notre étude étaient: avoir les examens suivants disponibles dans les dossiers médicaux: haplotypes bêta-cluster, statut du gène alpha et polymorphisme UGT1A1 (ces trois examens non étant effectué en routine, l'absence de ceux-ci dans le dossier médical constituait un critère d'exclusion), ne pas être sous hydroxyurée (HU) ou transfusion chronique. Le phénotype de l'hémoglobine a été détecté par électrophorèse capillaire. L'ADN a été extrait des leucocytes sanguins par purification d'acide nucléique à base de membrane de silice. L'alpha-thalassémie a été caractérisée par un test de génotype par PCR multiplex monotube détectant les délétions de gène unique -a3.7 et -a4.2, les délétions de double gène-SEA et les délétions de double gène méditerranéen-MED et 2a20.5 . Les polymorphismes UGT1A1 ont été analysés par une méthode dédiée de fusion haute résolution (HRM) [L'alpha-thalassémie a été caractérisée par un test de génotype par PCR multiplex monotube détectant les délétions de gène unique -a3.7 et -a4.2, les délétions de double gène-SEA et les délétions de double gène méditerranéen-MED et 2a20.5 . Les polymorphismes UGT1A1 ont été analysés par une méthode dédiée de fusion haute résolution (HRM) [L'alpha-thalassémie a été caractérisée par un test de génotype par PCR multiplex monotube détectant les délétions de gène unique -a3.7 et -a4.2, les délétions de double gène-SEA et les délétions de double gène méditerranéen-MED et 2a20.5 . Les polymorphismes UGT1A1 ont été analysés par une méthode dédiée de fusion haute résolution (HRM) [15]. Les cinq principaux haplotypes SCD ont été identifiés par génotypage des SNP dédiés HincIIc, XmnI, HindIIIc, HindIIAc, HincIId, HincIIdb et Avall en utilisant des méthodes spécifiques HRM et FRET Light Cycler [16]. Des données cliniques et biologiques ont été collectées lors du suivi annuel des dossiers médicaux des patients. Tous ces paramètres biologiques ont été réalisés à l'état d'équilibre, hormis tout COV, autre complication ou hospitalisation. Ces paramètres biologiques ont également été enregistrés avant l'hydroxyurée (HU) ou l'introduction d'une transfusion chronique. Les paramètres biologiques suivants ont été analysés: taux d'Hb, globules blancs (WBC), volume corpusculaire moyen (MCV ≤ 80 versus > 80 fL) et taux d'HbF (patients avec HbF $\geq 20\%$ et ceux avec HbF $< 20\%$). Les résultats cliniques ont été analysés en fonction des antécédents médicaux et chirurgicaux obtenus à partir des dossiers médicaux du patient. Les complications cliniques aiguës ont été regroupées en (i) SCD sévère défini par la présence d'un accident vasculaire cérébral et / ou d'un Doppler transcârien anormal (TCD), (ii) SCD modérée définie par la présence d'au moins trois événements annuels nécessitant une hospitalisation et / ou d'au moins un syndrome thoracique aigu, (iii) pas de SCD sévère (en l'absence des événements précités). En raison de l'évolution clinique différente bien connue entre les génotypes SCA, SC ou S β -thalassémie, deux groupes selon la sévérité ont été créés (groupe 1: génotype sévère SCA et S β^0 -thalassémie et groupe 2 SC et S β^+ -thalassémie). Les bêta-haplotypes ont été classés comme sévères: au moins un CAR ou BAN, modérés: autres haplotypes. Le - α génotype sévère SCA et S β^0 -thalassémie et groupe 2 SC et S β^+ -thalassémie). Les bêta-haplotypes ont été classés comme sévères: au moins un CAR ou BAN, modérés: autres haplotypes. Le - α^L état de délétion du gène de la globine α^L a également été classé comme: (i) porteurs d'un seul défaut du gène α -globine (caractère silencieux), (ii) porteurs de deux défauts génétiques α -globine (trait α -thalassémie). Nous avons classé les promoteurs UGT1A1 en deux groupes: le groupe 1 inclus (TA) 7/7, 7/8 et 8/8 car ils ont montré qu'ils augmentaient le risque de calculs biliaires chez les patients SCD [17 - 19]) et le groupe 2 (TA) 6/6, 5/5, 5/6 avec un faible risque de calculs biliaires. Les dossiers médicaux des patients ont été consultés tout au long de la période d'étude (entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2014). La base de données anonyme, basée sur les dossiers médicaux, a été créée entre le 1er janvier 2013 et le 30 juin 2014.

Aspects éthiques et réglementaires

Les parents ou représentants autorisés ont donné leur consentement écrit et éclairé pour participer à cette recherche. Cette étude a été approuvée par le Comité local d'éthique du Centre Hospitalier de Cayenne Andrée Rosemon (Numéro 1-2017-V2) qui est le seul comité d'éthique en Guyane susceptible d'autoriser toute recherche biomédicale, et la base de données a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL, Numéro3Yj157849 3). Les patients ont été informés de l'utilisation de leurs données par une affiche informative dans les unités médicales concernées par la drépanocytose.

analyses statistiques

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel STATA 15.0 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA). Les résultats sont exprimés en médianes \pm écarts-types. Le test exact de Fisher a été utilisé pour étudier les variables catégorielles tandis que le test de Kruskal Wallis a été utilisé pour étudier les variables non gaussiennes. Les facteurs associés à l'haplotype et à la suppression

Discussion

Cette étude a été menée pour déterminer l'influence des haplotypes de β^S -globine, le statut du gène alpha et le polymorphisme UGTA1 sur les manifestations cliniques de la SCD. Bien que la puissance soit insuffisante, ce qui pourrait expliquer l'absence de différences dans les caractéristiques cliniques et hématologiques des patients étudiés, les données obtenues ont permis de décrire les haplotypes présents en Guyane et la prévalence des polymorphismes alpha-thalassémie et UGTA1 dans la SCD. Le type BEN était le plus répandu, suivi des haplotypes CAR, SEN, CAM et arabo-indiens [14]. Cette distribution des haplotypes était identique à celle décrite en Guadeloupe et à Trinidad [20 , 21]. Cependant, il différait de ceux précédemment décrits au Brésil [22, 23]. De nombreuses études ont été publiées sur les haplotypes de β^S -globine. Ils ont montré une distribution différente selon les populations étudiées. Certains d'entre eux ont utilisé ce marqueur comme outil anthropologique, tandis que d'autres se sont intéressés à son rôle dans la modulation de l'expression des manifestations cliniques et hématologiques de la SCD. Malgré la faible puissance de l'étude, la présence de ces marqueurs et leurs influences possibles sur le phénotype des patients atteints de drépanocytose dans une population particulière n'ont pas été retrouvées dans d'autres études [23 - 29]. Cela renforce l'idée que, bien que l'événement génétique soit unique et lié à β^S mutation génique, le résultat clinique de la SCD implique plusieurs organes et systèmes ainsi que des mécanismes complexes, qui ne sont pas clairement compris. Dans ce contexte, il existe une grande diversité des marqueurs pronostiques, qui n'ont pas encore été renforcés par la communauté scientifique, à l'exception de l'origine génétique de la SCD et de la présence d'hémoglobine S.

Selon la littérature [30 - 32], certains haplotypes drépanocytaires contiennent des modificateurs génétiques associés à une augmentation des taux d'hémoglobine fœtale, résistante à la drépanocytose. Ainsi, l'haplotype CAR est associé à des manifestations cliniques plus sévères, tandis que les haplotypes SEN, CAM et SAUDI présentent des taux d'HbF élevés avec des manifestations plus légères, et l'haplotype BEN présente un taux d'HbF intermédiaire et une évolution clinique [33]. L'impact des haplotypes β n'était pas significatif, probablement en raison du petit échantillon et du jeune âge de la population étudiée. Nous avons également étudié l'association entre la gravité clinique de la SCD et l'alpha-thalassémie. Cette autre maladie génétique est connue pour être un important facteur de modification de la gravité clinique de la SCD. Le taux d'hémoglobine F était plus élevé chez les patients atteints d'alpha-thalassémie. Il a été suggéré que l'alpha-thalassémie réduit la concentration d'HbS intraérythrocytaire et par conséquent la polymérisation du désoxyHbS et l'hémolyse [33].

Bien qu'il y ait eu de nombreuses études sur l'association entre l'alpha-thalassémie et la SCD, on en sait peu sur la relation entre les haplotypes BS et les polymorphismes UGTA1. L'UDP-glucuronosyl transférase 1.1, également connue sous le nom d'UGT1A1, est une enzyme codée par le gène UGT1A1. L'UGT1A1 est la seule enzyme impliquée dans la conjugaison de la bilirubine. Les mutations de ce gène entraînent de graves problèmes de métabolisme de la bilirubine, mais le syndrome peut être causé par une ou plusieurs mutations. Ils diffèrent principalement par des symptômes et non par des mutations particulières [34]. Des mutations de la région codante de l'UGT1A1 ont été liées au syndrome de Gilbert dans les populations asiatiques, et l'homozygotie de l'UGT1A1 est un facteur causal du syndrome de Gilbert [35 , 36]. Les patients porteurs d'une mutation UGTA1 ont un taux d'hémoglobine F. élevé. Chez les patients drépanocytaires, une concentration élevée d'hémoglobine F a un rôle protecteur sur l'apparition des COV, et donc sur les complications de la maladie. En fait, certains auteurs [37] considèrent l'hémoglobine F comme le modificateur d'expression du facteur le plus important de la SCD. Le rôle protecteur des mutations UGTA1 n'a pas été décrit précédemment. Compte tenu de la faible puissance de notre étude, d'autres études sur le rôle protecteur de ce polymorphisme seraient utiles pour tester notre hypothèse.

L'effet de l'HU sur la production d'hémoglobine F est l'un de ses multiples mécanismes d'action. HU diminue efficacement la fréquence des complications aiguës telles que les COV et le SCA, et améliore les caractéristiques rhéologiques des globules rouges, comme indiqué précédemment [38]. Cependant, il existe des patients avec des taux bas d'HbF avec une maladie modérée et d'autres avec des taux d'HbF élevés avec une SCD sévère. Cela implique que le taux d'HbF n'est pas le seul déterminant de la rhéologie des globules rouges. D'autres facteurs hématologiques tels que le MCV doivent être testés pour déterminer le meilleur résultat en termes de gravité de la SCD. Dans notre étude, les MCV supérieurs à 80 fL semblaient être protecteurs contre les SCD sévères. En effet, le MCV en tant que facteur modulateur de la gravité de la SCD a rarement été décrit. Lamarre et coll. [39] ont rapporté une MCV plus faible chez les enfants SCA atteints du syndrome thoracique aigu (SCA). Cet effet protecteur d'un MCV élevé peut ne pas être simplement l'effet de HU, car le traitement avec HU augmente significativement le MCV [40]. Un premier COV avant l'âge d'un an s'est avéré être un facteur de risque de maladie grave. Ce résultat est cohérent avec les études antérieures décrivant l'association de la dactylite avec des issues plus sévères [41 - 43].

Conclusion

Dans cette étude, nous avons démontré que les facteurs associés à la sévérité de la SCD étaient les premiers COV avant l'âge d'un an. Ce résultat est cohérent avec les études précédentes. Cependant, un MCV de base > 80 fL semble également être un facteur de protection. Des études prospectives avec une plus grande puissance statistique fourniraient plus de connaissances sur la relation entre les polymorphismes UGTA1 et les manifestations cliniques et hématologiques de l'ASC.

Renseignements à l'appui

Fichier S1.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238691.s001>
(XLSX)

Remerciements

Les auteurs remercient le Pr Mathieu Nacher du département d'épidémiologie de l'hôpital de Cayenne pour la correction du manuscrit.

Les références

1. Insee 2014. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3137409>
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
2. Elenga N, Niel L. Alloimmunisation chez les patients drépanocytaires en Guyane française. *Transfus sanguin J.* 2015; 2015: 812934. pmid: 25722918
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

3. Etienne-Julan M, Elana G, Loko G, Elenga N, Vaz T, et al. «La drépanocytose dans les départements français d'outre-mer (Antilles, Guyane, La Réunion, Mayotte): données descriptives et organisation de la prise en charge», Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, no. 27-28, 2012.
4. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhdjia O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL, et al. Preuve de l'origine multicentrique du gène de l'hémoglobine drépanocytaire en Afrique. Proc Natl Acad Sci États-Unis. 1984; 81 (6): 1771–1773. pmid: 6584911
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
5. Lapoumeroulie C, Dunda O, Ducrocq R, Trabuchet G, Mony-Lobé M, Bodo M, et al. Une nouvelle mutation drépanocytaire d'une autre origine encore en Afrique: le type Cameroun. Hum Genet. 1992; 89 (3): 333–337. pmid: 1376298
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. Srinivas R, Dunda O, Krishnamoorthy R, Fabry ME, Georges A, Labie D, et al. Les haplotypes atypiques liés au gène bêta-S en Afrique sont probablement le produit de la recombinaison. Suis J Hematol. 1988; 29 (1): 60–62. pmid: 3177370
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
7. Zago MA, Figueiredo MS, Ogo SH. L'haplotype de cluster bantu beta-S prédomine chez les Noirs brésiliens. Suis J Phys Anthropol. 1992; 88 (3): 295–298. pmid: 1642317
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
8. Zago MA, Silva-Júnior WA, Dalle B, Gualandro S, Hutz MH, Lapoumeroulie C, et al. Les haplotypes atypiques bêta-S sont générés par divers mécanismes génétiques. Suis J Hematol. 2000; 63 (2): 79–84. pmid: 10629573
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Loggetto SR. Anémie falciforme: diversité clinique et haplotypes de bêta S-globine. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013; 35 (3): 155–157. pmid: 23904799
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix. Belisário AR, Martins ML, Brito AM, Rodrigues CV, Silva CM, Viana MB. Haplotypes de grappes de gènes B-Globin dans une cohorte de 221 enfants atteints d'anémie falciforme ou de S beta0-thalassémie et leur association avec les caractéristiques cliniques et hématologiques. Acta Haematol. 2010; 124 (3): 162-170. Erratum dans: Acta Haematol. 2011; 125 (3): 120. pmid: 20938172
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Sheehan VA, Luo Z, Flanagan JM et al. Enquêteurs BABY HUG. Modificateurs génétiques de la drépanocytose dans la cohorte BABY HUG: influence sur les phénotypes de laboratoire et cliniques. Suis J Hematol. 2013; 88 (7): 571-576. pmid: 23606168
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
12. Bernaudin F, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Lelong F, Epaud R, et al. Impact biologique des gènes α , des haplotypes β et de l'activité G6PD dans la drépanocytose au départ et avec l'hydroxyurée. Blood Adv. 2018; 2 (6): 626–637. pmid: 29555644
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Olatunya OS, Albuquerque DM, Akanbi GO, Aduayi OS, Taiwo AB, Faboya OA, et al. Polymorphisme du promoteur de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase 1A (UGT1A1) chez les jeunes patients atteints d'anémie falciforme: rapport de la première étude de cohorte du Nigeria. BMC Med Genet. 2019; 16; 20 (1): 160. pmid: 31619193
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
14. Simonnet C, Elenga N, Joly P, Vaz T, Nacher M. Modulateurs génétiques de la drépanocytose en Guyane: marqueurs de la traite négrière. Suis J Hum Biol. 2016; 28 (6): 811–816. pmid: 27251090
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Thomas V, Mazard B, Garcia C, Lacan P, Gagnieu MC, Joly P. UGT1A1 (TA) n Génotypage dans la drépanocytose: analyse de la courbe de fusion à haute résolution (HRM) ou séquençage direct, quel est le meilleur moyen? Clin Chim Acta. 2013; 424: 258-260. pmid: 23827693
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Joly P, Lacan P, Garcia C, Delasaux A, Francina A. Haplotypage rapide et fiable de grappes de gènes de b-globine chez des patients drépanocytaires par les tests FRET Light Cyler et HRM. Clin Chim Acta. 2011; 412: 1257-1261. pmid: 21440534
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Chaar V, Kéclard L, Diara JP, Leturdu C, Elion J, Krishnamoorthy R, et al. Association du polymorphisme de l'UGT1A1 avec la prévalence et l'âge au début de la cholélithiase dans la drépanocytose. Haematologica. 2005; 90 (2): 188-199 pmid: 15710570
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Carpenter SL, Lieff S, Howard TA, Eggleston B, Ware RE. Polymorphismes du promoteur de l'UGT1A1 et développement de l'hyperbilirubinémie et de la maladie de la vésicule biliaire chez les enfants atteints d'anémie falciforme. Suis J Hematol. 2008; 83 (10): 800–803. pmid: 18756540
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. Martins R, Morais A, Dias A, Soares I, Rolão C, Ducla-Soares JL, et al. Modification précoce de l'évolution clinique de la drépanocytose par polymorphisme du promoteur du gène UDP-glucuronosyltransférase 1A1. J Hum Genet. 2008; 53 (6): 524-528. pmid: 18392554
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
20. Kéclard L, Romana M, Lavocat E, Saint-Martin C, Berchel C, Mérault G. Drépanocytose, haplotypes de grappes de gènes bêta-globine et alpha-thalassémie chez les nouveau-nés et adultes de Guadeloupe. Suis J Hematol. 1997; 55 (1): 24–7. pmid: 9136913
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

21. Kéclard L, Ollendorf V, Berchel C, Loret H, haplotypes Méréault G. beta S, état du gène alpha-globine et données hématologiques des patients drépanocytaires en Guadeloupe (FWI). *Hémoglobine*. 1996; 20 (1): 63–74. pmid: 8745433
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Jones-Lecointe A, Smith E, Romana M, Gilbert MG, Charles WP, Saint-Martin C, et al. Haplotypes de grappes de gènes de bêta-globine et alpha-thalassémie chez les patients drépanocytaires de Trinidad. *Suis J Hum Biol*. 2008; 20 (3): 342–4. pmid: 18257074
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
23. Okumura JV, Lobo CL, Bonini-Domingos CR. Haplotypes de bêta-S globine chez les patients atteints d'anémie falciforme: une approche pour comprendre la diversité au Brésil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013; 35 (1): 71–2. pmid: 23580889
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
24. Sarnaik SA, Ballas SK. Caractéristiques moléculaires des patients pédiatriques atteints d'anémie falciforme et d'accident vasculaire cérébral. *Suis J Hematol*. 2001; 67 (3): 179–82. pmid: 11391715
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
25. Adorno EV, Zanette A, Lyra I, Souza CC, Santos LF, Menezes JF, et al. Les haplotypes du groupe de gènes bêta-globine chez les patients atteints d'anémie falciforme du nord-est du Brésil: un point de vue clinique et moléculaire. *Hémoglobine*. 2004; 28 (3): 267–71. pmid: 15481897
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Adekile A, Kutlar F, McKie K, Addington A, Elam D, Holley L, et al. Influence des polymorphismes du promoteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A, de l'haplotype du gène de la bêta-globine, du trait d'alpha-thalassémie co-héréditaire et de l'Hb F sur les taux de bilirubine sérique à l'état d'équilibre dans la drépanocytose. *Eur J Haematol*. 2005; 75 (2): 150–5. pmid: 16004608
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. Nebor D, Broquere C, Brudey K, Mouguel D, Tarer V, Connes P, et al. L'alpha-thalassémie est associée à une fréquence réduite et à un âge d'apparition tardif de l'albuminurie chez les patients atteints d'anémie falciforme. *Blood Cell Mol Dis*. 2010; 45 (2): 154–8.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
28. Joly P, Pondarre C, Bardel C, Francina A, Martin C. Le génotype de l'alpha-globine n'influence pas la gravité de la drépanocytose dans une étude rétrospective de validation croisée du score de gravité pédiatrique. *Eur J Haematol*. 2012; 88 (1): 61–7. pmid: 21910753
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Bandeira IC, Rocha LB, Barbosa MC, Elias DB, Querioz JA, Freitas MV, et al. L'état inflammatoire chronique chez les patients atteints d'anémie falciforme est associé à l'haplotype HBB (*) S. *Cytokine*. 2014; 65 (2): 217–21. pmid: 24290434
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Domingos IF, Falcão DA, Hatzlhofer BL, Cunha AF, Santos MN, Albuquerque DM, et al. Influence de l'haplotype β (s) et de l' α -thalassémie sur le développement de l'AVC dans une population brésilienne atteinte d'anémie falciforme. *Ann Hematol*. 2014; 93 (7): 1123–9. pmid: 24493127
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
31. Powars DR, Chan L, Schroeder WA. Haplotypes de groupes de gènes bêta S dans la drépanocytose: implications cliniques. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12 (3): 367–74. pmid: 1700639
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
32. Powars DR, Meiselman HJ, Fisher TC, Hiti A, Johnson C. Les haplotypes de grappes de gènes bêta-S modulent l'expression hématologique et hémorhéologique dans la drépanocytose. Utilisation pour prédire la gravité clinique. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994; 16 (1): 55–61. pmid: 7508688
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
33. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Drépanocytose. *N Engl J Med*. 2017; 376 (16): 1561–1573. pmid: 28423290
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
34. Steinberg MH. Prédire la gravité clinique de la drépanocytose. *Br J Haematol*. 2005; 129 (4): 465–481. pmid: 15877729
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
35. Chen Z, Su D, Ai L, Jiang X, Wu C, Xu Q, et al. Variantes de séquence UGT1A1 associées au risque d'hyperbilirubinémie adulte: une analyse quantitative. *Gène*. 2014; 552 (1): 32–38. pmid: 25200497
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
36. Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Ishihara T, Maruo Y, Araki J, et al. Polymorphismes génétiques du gène de la bilirubine uridine diphosphate-glucuronosyltransférase chez les patients japonais atteints du syndrome de Crigler-Najjar ou du syndrome de Gilbert ainsi que chez les sujets japonais en bonne santé. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19 (9): 1023–1028. pmid: 15304120
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
37. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Troubles héréditaires du transport et de la conjugaison de la bilirubine: nouvelles connaissances sur les mécanismes moléculaires et leurs conséquences. *Gastroentérologie*. 2014; 146 (7): 1625–38. pmid: 24704527
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
38. Neves F, Menezes Neto OA, Polis LB, Bassi SC, Brunetta DM, Silva-Pinto AC, et al. Différences hématologiques entre les patients présentant différents sous-types de drépanocytose sous traitement à l'hydroxyurée. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012; 34 (6): 426–429. pmid: 23323066
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

39. Lamarre Y, Romana M, Waltz X, Lalanne-Mistrih ML, Tressières B, Divialle-Doumido L, et al. Facteurs de risque hémorhéologiques du syndrome thoracique aigu et de la crise vaso-occlusive douloureuse chez les enfants drépanocytaires. *Haematologica*. 2012; 97 (11): 1641–7. pmid: 22689686
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
40. Bernaudin F, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Lelong F, Epaud R, et al. Impact biologique des gènes α , des haplotypes β et de l'activité G6PD dans la drépanocytose au départ et avec l'hydroxyurée. *Blood Adv*. 2018; 2 (6): 626–637. pmid: 29555644
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
41. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prédiction des effets indésirables chez les enfants drépanocytaires. *N Engl J Med* 2000; 342: 83–89. pmid: 10631276
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
42. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Résultat de la drépanocytose: une étude observationnelle de 4 décennies sur 1056 patients. *Médecine (Baltimore)*. 2005; 84: 363–376.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
43. Quinn CT, Lee NJ, Shull EP, Ahmad N, Rogers ZR, Buchanan GR. Prédiction des résultats indésirables chez les enfants atteints d'anémie falciforme: une étude de la cohorte des nouveau-nés de Dallas. *Blood* 2008; 111: 544–548. pmid: 17909076
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)