

Contrôle génétique lié à l'**X** de la production d'hémoglobine foetale

L'hétérogénéité clinique de l'hémoglobinopathie la plus fréquente, l'anémie drépanocytaire, est un fait bien connu de tous les observateurs. Dans ce contexte, la question a été souvent posée de la relation entre une moindre sévérité de la maladie et la persistance d'un pourcentage élevé d'hémoglobine foetale (HbF), dans l'idée que celle-ci pourrait éventuellement compenser en partie le défaut moléculaire de l'hémoglobine adulte. Cette relation est statistiquement vérifiée dans les études de grandes séries qui suggèrent, en outre, l'existence d'une liaison, au moins partielle, entre expression de l'HbF et haplotype de restriction dans la région des gènes de la famille β -globine sur le chromosome 11 [1]. Il est vrai, cependant, qu'on observe un nombre considérable d'exceptions et surtout une grande dispersion des résultats qui ont amené à s'interroger sur la réalité d'une relation de cause à effet. En fait, un élément à considérer vient du fait que la production d'HbF est limitée à quelques cellules de la lignée érythrocytaire, les cellules F [2]. Ainsi, en effectuant une simple mesure du pourcentage d'HbF dans un hémolysat, on méconnaît l'aspect cellulaire pourtant à l'origine du processus d'occlusion vasculaire caractérisant la maladie. En tenant compte de l'aspect hémolytique de l'anémie drépanocytaire, le taux d'HbF est en fait le résultat de trois variables : (1) le pourcentage de réticulocytes produisant de l'HbF ou « réticulocytes F » ; (2) la quantité d'HbF par cellule F ; et (3) la survie préférentielle des cellules F par rapport aux cellules non

F, dont le rapport cellules F/réticulocytes F est le témoin. Il est maintenant établi que les deux premiers facteurs sont génétiquement déterminés, alors que le troisième n'est que le résultat d'une hémolyse plus ou moins forte. La contribution relative de ces trois facteurs explique sans doute la difficulté qu'il y a à interpréter en termes cliniques des résultats biologiques souvent trop schématiques.

L'interprétation des résultats les plus récents nécessite le rappel d'observations un peu plus anciennes. Il s'agit d'abord de la description de la persistance héréditaire d'HbF (PHHF) de type suisse [3], que caractérisent simplement des taux d'HbF légèrement supérieurs à la normale, sans aucune manifestation pathologique, et dont il a été montré qu'elle pouvait ségréger indépendamment du complexe des gènes β -globine [4]. Chez les drépanocytaires, on avait aussi remarqué l'existence d'un déterminant familial du taux d'HbF et du nombre de cellules F dans les fratries et entre enfants et parents [5, 6]. D'autres études familiales avaient montré qu'à un taux élevé d'HbF chez un enfant drépanocytaire correspondait un taux d'HbF supérieur à la normale chez un des parents, en fait presque toujours la mère [7]. Enfin, l'analyse de 59 fratries avait démontré l'absence de liaison entre la production de cellules F et le *locus* β -globine [8].

C'est en fonction de ces données que deux séries de travaux plus récents ont focalisé l'attention sur le facteur cellulaire de production de l'HbF et sa probable régulation par un détec-

minant situé sur le chromosome X. Un groupe japonais [9] a réalisé une étude chez 300 adultes normaux et bien portants : 150 hommes et 150 femmes. Dans cette population, une forme de PHHF similaire au type suisse a été trouvée avec une incidence non négligeable. Chez ces sujets, le nombre de cellules F s'élevait de 0,3 à 16 %. L'analyse statistique des résultats montre une distribution bimodale entre des sujets à faible pourcentage de cellules F (< 4,3 %) et des sujets à taux élevé (> 4,3 %). Dans ce deuxième groupe, la proportion d'hommes (17/150 ; 11,3 %) est inférieure à celle des femmes (31/150 ; 20,7 %). Dans tous les cas, la corrélation est nette entre le pourcentage de cellules F et le taux d'HbF. L'analyse familiale, réalisée chez 21 sujets, a permis de définir le mode de transmission du caractère. A une exception près, un pourcentage élevé de cellules F était retrouvé chez un des parents. Quand le propositus était de sexe masculin, la transmission était maternelle. En revanche, tous les sujets de sexe féminin nés d'un père présentant un pourcentage élevé de cellules F présentaient le même caractère. Ces données évoquent très fortement un caractère dominant lié au chromosome X, la comparaison des résultats attendus et des résultats observés devant vérifier cette hypothèse. De fait, si l'on considère la fréquence du phénotype « pourcentage élevé de cellules F » trouvée chez les hommes (0,113) comme représentant la fréquence génique dans la population et compte tenu du fait que le caractère est dominant, on

trouve que l'incidence observée dans la population féminine (0,207) coïncide presque exactement avec les résultats escomptés (0,213).

Peut-être plus intéressante encore que cette étude réalisée chez des adultes normaux est celle menée sur une cohorte de sujets drépanocytaires et leurs familles par G. Dover *et al.* (7th Conference on Hemoglobin Switching, Air-

ble de ces résultats semble permettre de faire l'hypothèse d'un *locus* unique, situé sur le chromosome X, contrôlant la production des cellules F chez les sujets normaux, aussi bien que celle des réticulocytes F chez les drépanocytaires. L'existence de deux allèles H (*high*) et L (*low*) et les diverses combinaisons possibles expliqueraient alors tous les phénotypes observés.

Cette variation génétique de production de cellules F est à prendre en compte dans le développement d'un traitement par les agents cytotoxiques, telles l'hydroxyurée, où le résultat obtenu devrait être d'autant meilleur que l'accélération de l'érythropoïèse se traduirait par l'existence d'HbF dans un pourcentage plus élevé de cellules érythroïdes.

D.L
J.E

Génotype		Phénotype	
Mâle	Femelle	Cellules F Sujets non anémiques	Réticulocytes F Enfants drépanocytaires
L	LL	< 3,3 %	< 12 %
H	HL	> 3,3 %	Entre 12 et 24 %
	HH	> 3,3 %	> 24 %

lie House, septembre 1990). Ces auteurs ont analysé le pourcentage de cellules F, non seulement chez des sujets non anémiques normaux (AA), ou porteurs du trait drépanocytair (AS), mais aussi chez des sujets anémiques drépanocytaires (SS), démontrant que dans les deux cas, il était sous le contrôle du même déterminant génétique. Une étude de séries montre dans les deux cas une moyenne plus élevée dans le sexe féminin : 3,8 contre 2,7 % de cellules F dans le premier groupe, 13,7 contre 9,9 % de réticulocytes F dans le deuxième groupe. Une deuxième étape a été l'étude de fratries comportant au moins deux enfants SS. Chez ces enfants ayant hérité leurs deux gènes β^s des mêmes parents et donc porteurs des mêmes chromosomes 11, on trouve des taux significativement différents de réticulocytes F dans une proportion importante de cas, que ces enfants soient de sexe différent (39/97 ; 40 % des cas) ou de même sexe (15/45 ; 33 % des cas). L'étude individuelle de fratries de deux enfants SS de même sexe mais présentant des pourcentages différents de réticulocytes F montre pour les paires de garçons un taux moyen homogène aux environs de 12 %, alors que les paires de filles se divisent en deux groupes où ce taux moyen est respectivement autour de 12 et de 24 %. L'ensem-

Là aussi, si l'on accepte comme fréquence de l'allèle H l'incidence chez les sujets SS de sexe masculin d'un phénotype défini par un pourcentage de réticulocytes F supérieur à 12 %, soit 0,33, et si l'on calcule les fréquences attendues des trois phénotypes LL, HL et HH par la loi de Hardy-Weinberg, on aboutit à des valeurs théoriques très proches des valeurs effectivement observées. Il faut remarquer que les taux de réticulocytes F différents observés chez les sujets féminins HL et HH suggèrent l'expression simultanée des allèles présents sur chaque chromosome X et donc la non-inactivation de ce *locus* sur un des deux chromosomes.

L'hypothèse semble donc vérifiée. Elle concorde de façon rétroactive avec les cas décrits par Milner en 1984 et semble donc devoir être prise en compte dans l'interprétation des résultats observés dans les familles de drépanocytaires. La nouvelle analyse qui en résultera devrait permettre de mieux apprécier la part effective des variations d'expression de l'HbF dans la sévérité de la drépanocytose. Les discordances précédemment mentionnées entre pourcentages d'HbF mesurés dans l'hémolysat et sévérité de la drépanocytose devraient être d'autant plus rares que la distribution de l'HbF s'approcherait davantage d'une distribution pancellulaire.

1. Labie D, Pagnier J, Lapoumeroulie C, *et al.* Common haplotype dependency of high gamma globin gene expression and high hemoglobin F levels in β -thalassemia and sickle cell anemia patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 1211-4.
2. Boyer SH, Belding TK, Margolet L, Noyes AN. Fetal hemoglobin restriction to a few erythrocytes (F cells) in normal human adults. *Science* 1975 ; 188 : 361-3.
3. Marti HR. Normale und abnormale menschliche Hemoglobine. Göttingen, 1963 : 81-9.
4. Gianni AM, Bregni M, Cappellini MD, *et al.* A gene controlling fetal hemoglobin expression in adults is not linked to the non- α globin cluster. *EMBO J* 1983 ; 2 : 921-5.
5. Dover GJ, Boyer SH, Pembrey ME. F-cell production in sickle cell anemia : regulation by genes linked to β -hemoglobin locus. *Science* 1981 ; 211 : 1441-4.
6. Mason KP, Grandison Y, Hayes RJ, *et al.* Post-natal decline of fetal hemoglobin in homozygous sickle cell disease : relationship to parental HbF levels. *Br J Haematol* 1982 ; 52 : 455-63.
7. Milner PF, Döbler Leibfarth J, Ford J, Barton BP, Grenett HE, Garver FA. Increased HbF in sickle cell anemia is determined by a factor linked to the β^s gene from one parent. *Blood* 1984 ; 63 : 64-72.
8. Boyer SH, Dover GJ, Serjeant GR, *et al.* Production of F-cells in sickle cell anemia : regulation by a genetic locus or loci separate from the β -globin gene cluster. *Blood* 1984 ; 64 : 1053-8.
9. Miyoshi K, Kaneto Y, Kawai H, *et al.* X-linked dominant control of F-cells in normal adult life : characterization of the Swiss type as hereditary persistence of fetal hemoglobin regulated dominantly by gene(s) on the X chromosome. *Blood* 1988 ; 72 : 1854-60.