



Université Claude Bernard



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **27 Novembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **JOLY Philippe**

Titre de la thèse : « **Variants et gènes modificateurs des hémoglobinopathies et du déficit en alpha-1 anti-trypsine : bilan et perspectives de 10 années de routine diagnostique et de recherche clinique.** »



Ce manuscrit d'habilitation à diriger les recherches (HDR) présente les travaux menés avec mon équipe sur les maladies du globule rouge et le déficit en alpha-1 anti-trypsine (A1AT) pendant un peu plus de dix ans au CHU de Lyon. Comme le laboratoire de diagnostic dans lequel je travaille est spécialisé dans le diagnostic biochimique et/ou génétique de ces deux pathologies, la première partie de ces travaux est l'émanation directe de notre routine diagnostique avec principalement la description de nouveaux variants de l'hémoglobine ou de l'A1AT. Cette description s'accompagnait, chaque fois que cela était possible, d'études fonctionnelles permettant de préciser la physio-pathologie des variants décrits et d'étayer les corrélations phénotype-génotype. Celles-ci étaient parfois facilitées par le regroupement plusieurs patients (Hb Groëne-Hart, variant M-malton de l'A1AT), rendu possible par notre statut de laboratoire de recours régional pour ces pathologies. Certaines études épidémiologiques ont également pu être conduites sur des cohortes de drépanocytaires, en France mais aussi en Guyane ou au Sénégal via des collaborations extrêmement enrichissantes. Enfin, des formes génétiques extrêmement rares et atypiques de drépanocytose ou de trait drépanocytaire ont pu être décrites. La seconde partie de notre travail est relatif à la recherche clinique sur ces deux pathologies, principalement sous le prisme des gènes modificateurs. Ce sont ces travaux qui ont donné lieu à quasiment tous mes encadrements de thèses et de Masters depuis mon Doctorat. Pour la drépanocytose, nous avons étudié de façon extensive les effets biologiques et cliniques de l'alpha-thalassémie, du déficit en G6PD et des polymorphismes inducteurs d'HbF. L'arrivée de Philippe Connes à Lyon fin 2014 nous a permis de d'évaluer en plus les paramètres de la rhéologie sanguine et du stress oxydant, ce qui a grandement contribué à expliquer d'un point de vue physiopathologique les effets des gènes modificateurs (principalement l'alpha-thalassémie) dans cette maladie.

Nous avons également beaucoup travaillé, en collaboration avec les autres laboratoires hospitaliers français spécialisés dans le globule rouge, sur la prédiction de sévérité des bêta-thalassémies homozygotes et sur la rédaction de recommandations professionnelles pour le diagnostic phénotypique et génotypique des maladies du globule rouge.

Un travail similaire a été mené sur le déficit en A1AT pour trouver des modificateurs génétiques favorisant la survenue de troubles hépatiques sévères et précoces (hypertension portale) chez les enfants atteints. Ce travail a été réalisé sur une cohorte nationale d'enfants déficitaires en A1AT baptisée Polygen et mise en place par le Professeur Alain Lachaux (CHU de Lyon) tandis que l'aspect fonctionnel était assuré par le Docteur Marion Bouchecareilh (CNRS de Bordeaux). Les gènes modificateurs déjà proposés dans la littérature (*SERPINA1*, *MAN1B1*) ont été étudiés, de même que d'autres gènes candidats avec des résultats particulièrement prometteurs pour le polymorphisme *H63D* du gène *HFE* et un micro-haplotype du gène *SORL1*.

Mots-clés: maladies du globule rouge, alpha-1 anti-trypsine, variants, gènes modificateurs, recommandations.