

CASE REPORT



Fortuitous Discovery of a Heterozygous Hemoglobin S Disorder Associated with Hemoglobin G-Philadelphia S/G. A Case Report

Ahmed KHECHIBA^{1,5}, Nawel KENZAOU², Bouchra ZAGOUG³, Khadidja BENALLAL^{4,5}

1 Service d'hémobiologie-Banque du sang CHU Abdelkader Hassani, Sidi Belabbes, Algérie

2 Laboratoire central EHS mère enfant, Sidi Belabbes, Algérie

3 Laboratoire central CHU Abdelkader Hassani, Sidi Belabbes, Algérie

4 Service de pédiatrie CHU Abdelkader Hassani, Sidi Belabbes, Algérie

5 Faculté de médecine, Université Djilali liabes, SidiBelabbes, Algérie

ABSTRACT

The coexistence of two abnormal alpha and beta hemoglobin variants in the same individual is a rare and sparsely documented situation. We report the case of a diabetic child of Algerian origin, followed in the pediatric department for insulin-dependent diabetes. During a routine HbA1c check, an abnormal chromatographic profile was observed. Capillary electrophoresis of hemoglobin was performed on the patient as well as on all family members. After observing an abnormal HbA1c profile, capillary hemoglobin electrophoresis was performed on the patient and all family members. The results revealed that the patient carries a combination of two abnormal hemoglobin variants, one of which is a beta variant likely corresponding to hemoglobin S and the other is an alpha variant likely corresponding to hemoglobin G-Philadelphia [S/G-Philadelphia]. The patient is a member of a family composed of a mother with sickle cell trait [A/S], a father with an alpha variant of the G-Philadelphia type, and two children, one of whom is an infant carrying the G-Philadelphia variant. It is crucial to emphasize that all these members remained unrecognized for several years. This observation is explained by the asymptomatic nature and the absence of hematological consequences, even in the presence of a hybrid hemoglobin S/G, which had no impact on the clinical course of sickle cell disease. Therefore, it is important to highlight the significance of a systematic screening program for hemoglobinopathies to prevent the emergence of clinically severe forms.

ARTICLE HISTORY

Received 14 Dec 2023

Accepted 10 Feb 2024

KEYWORDS

hemoglobinopathies, Hemoglobin S, hemoglobin G-Philadelphia, HbA1c, Capillary Electrophoresis

CORRESPONDING AUTHOR

Ahmed Khechiba
ahmedpharm@hotmail.fr

1. INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies sont des affections congénitales définies par la présence d'anomalies qualitatives « hémoglobine anormale ou variante » ou quantitatives « thalassémie » affectant les chaînes de globine. Ces pathologies peuvent être invalidantes par leur gravité et l'absence de traitement à ce jour

et représentent un problème majeur de santé publique [1]. Les mutations peuvent se produire sur la chaîne alpha, la chaîne bêta ou les deux [2].

Parmi les nombreux mutants de l'hémoglobine répertoriés, plus de 1200 sont responsables de la synthèse d'une variante anormale et près de 500 sont associés à une anomalie

quantitative de synthèse ou thalassémie [3]. Les variantes de la chaîne bêta, les plus connues, sont l'hémoglobine S [$\beta 6(A3) \text{Glu} \rightarrow \text{Val}$] à l'origine de la drépanocytose, l'HbC [$\beta 6(A3) \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$] et l'hémoglobine E [$\beta 26(B8) \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$] principalement en raison des conséquences cliniques et biologiques qu'elles entraînent à l'état homozygote ou hétérozygote composite [1]. Les variantes de la chaîne alpha sont moins fréquemment répertoriées, tout comme pour la majorité des variantes bêta, en raison de leur caractère cliniquement et hématologiquement silencieux [1], [4]. Ces hémoglobinopathies sont généralement diagnostiquées de manière fortuite dans diverses circonstances, telles que lors du dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) où une fraction anormale peut être mise en évidence grâce aux techniques utilisées. La coexistence de deux variantes alpha et beta chez le même individu est une situation encore plus rare et très peu documentée [3].

Nous rapportons le cas d'une combinaison de deux variantes d'hémoglobines anormales, dont l'une est une variante bêta probablement l'hémoglobine S et l'autre est une variante alpha probablement l'hémoglobine G-Philadelphie, découverte fortuitement chez un enfant diabétique lors d'un contrôle régulier de l'HbA1c.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une patiente d'origine algérienne, âgée de huit ans, fille de deux parents non consanguins, âgés de 53 ans et 43 ans, dont la mère est atteinte d'hyperthyroïdie et le père sans antécédents médicaux particuliers, suivie au service de pédiatrie pour un diabète insulino-dépendant depuis l'âge de deux ans et sous insuline.

Dans le cadre de son suivi médical systématique, la patiente s'est présentée au service de biochimie pour une mesure de l'HbA1c. Le dosage a été fait sur un système ARKAY : c'est un analyseur automatisé conçu pour mesurer l'HbA1c [5], dont le principe de fonctionnement est l'HPLC (Chromatographie en phase liquide à haute performance). Le système peut également détecter les variantes communes de l'hémoglobine telles que l'Hb S, l'Hb C, l'Hb D et l'Hb E [6].

Lors de l'interprétation du résultat (HbA1c = 5,7 %), un pic d'une variante anormale a été identifié sur le chromatogramme en position de l'hémoglobine S. En collaboration avec le médecin traitant, un examen clinique avec un interrogatoire a été fait et n'a retrouvé aucun antécédent hématologique (notion d'anémie ou d'hémoglobinopathies) connu chez la patiente ou dans la famille.

Afin de procéder à l'exploration de l'hémoglobine, nous avons effectué un second prélèvement sanguin dans un tube EDTA. Les analyses suivantes ont ensuite été réalisées : une formule

sanguine (FNS), un frottis sanguin périphérique (FSP) et une électrophorèse d'hémoglobine sur un système CAPILLARYS 2. L'hémogramme, réalisé sur un automate d'hématologie SYSMEX XT2000i, et le FSP n'ont révélé aucune anomalie (tableau 1).

Tableau 1 . Résultats de l'hémogramme du patient.

Paramètre	Résultat
Hémoglobine (g/dl)	11,2
Nombre de Globules rouges ($10^6/\text{mm}^3$)	4,38
Hématocrite (%)	32,0
Volume globulaire moyen VGM (fl)	73,1
Teneur Corpusculaire Moyenne Hémoglobine TCMH (pg)	25,6
Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine CCMH (g/dl)	35,0
Taux de réticulocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	91,1
Nombre de Globules Blancs ($10^3/\text{mm}^3$)	3,95
Taux de Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	280
Etude du frottis sanguin	Sans particularité

L'électrophorèse de l'hémoglobine a été réalisée sur un système CAPILLARYS 2 (SEBIA, Lisses, France) en utilisant le kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E). Le CAPILLARYS 2 est un système entièrement automatisé qui utilise le principe du flux de liquide CE en solution libre. Avec cette technique, les molécules chargées sont séparées par leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin au pH spécifique. La séparation se produit également en fonction du pH de l'électrolyte et du flux électro-osmotique. La séparation des différentes fractions d'hémoglobine s'effectue dans huit

tubes capillaires en silice de 25 µm de diamètre interne, et la migration est effectuée à une haute tension de 9 800 volts sous un contrôle étroit de la température de 34° C à l'aide d'un dispositif Peltier. Les hémoglobines sont directement détectées à une longueur d'onde d'absorption spécifique de 415 nm à l'extrémité cathodique du capillaire. Le détecteur optique se compose d'une lampe à deutérium, d'un réseau optique, d'un CMOS (semi-conducteur à oxyde métallique complémentaire), d'un détecteur à barrettes de diodes et de fibres optiques [7].

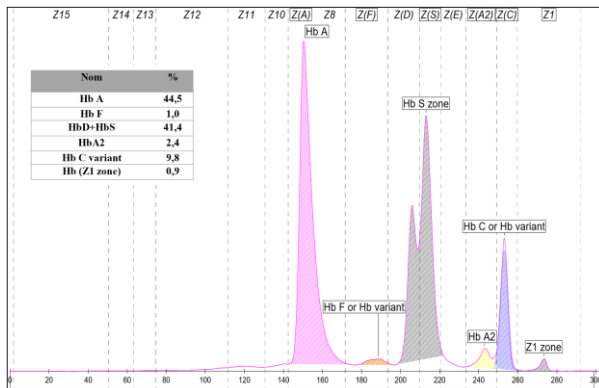


Figure 1. Profil électrophorétique du patient.

Interprétation du profil électrophorétique : le tracé électrophorétique montre un profil complexe avec la présence de sept (7) fractions différentes d'hémoglobine et leurs proportions respectives. Trois de ces fractions correspondent à des hémoglobines normales (HbA = 44,5 %, HbA2 = 2,4 %, HbF = 1 %), tandis que les quatre autres sont anormales. Parmi celles-ci, une fraction présente une migration en position de l'Hb D, collée à une autre en position de l'Hb S (Hb D+HbS = 41.4 %), une autre en position de l'Hb C (9,8 %), et une dernière, mineure, migre en position Z1 zone.

Ce profil correspond potentiellement à une variante bêta à l'état hétérozygote, probablement de type S($\alpha\beta$ S), associé à une variante alpha responsable de la production de trois hémoglobines anormales : une migrant en position de l'hémoglobine-D, probablement l'hémoglobine G-Philadelphie, composée d'une chaîne alpha mutée et d'une chaîne bêta normale ($\alpha\beta$) ; une migrant le plus cathodiquement en position Z1 correspondant à l'hémoglobine A2 variant « G-Philadelphie », composée d'une chaîne alpha mutée et d'une chaîne delta normale ($\alpha\delta$) ; une troisième hémoglobine anormale composée d'une chaîne alpha mutée et d'une chaîne gamma normale ($\alpha\gamma$), migrant en position E mais indétectable vu le taux faible de l'hémoglobine F. La quatrième fraction anormale correspond à une hémoglobine hybride SG, composée d'une chaîne alpha

mutée et d'une chaîne bêta mutée ($\alpha\gamma\beta$ S) migrant en position de l'hémoglobine C.

Face à ce profil, une enquête familiale a été menée en prélevant des échantillons biologiques auprès des autres membres de la famille, notamment le père, la mère et le frère.

L'investigation du frère, âgé de 12 mois, a révélé une discrète anémie microcytaire hypochrome avec un taux d'hémoglobine à 10,2 g/dl, un volume globulaire moyen (VGM) de 64,5fl, une teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) de 21,2 pg. Les taux de leucocytes et de plaquettes étaient dans les limites de la normale et le frottis sanguin n'a révélée aucune anomalies. L'électrophorèse a montré un profil électrophorétique caractérisé par la présence de six fractions d'hémoglobines distinctes (figure 2).

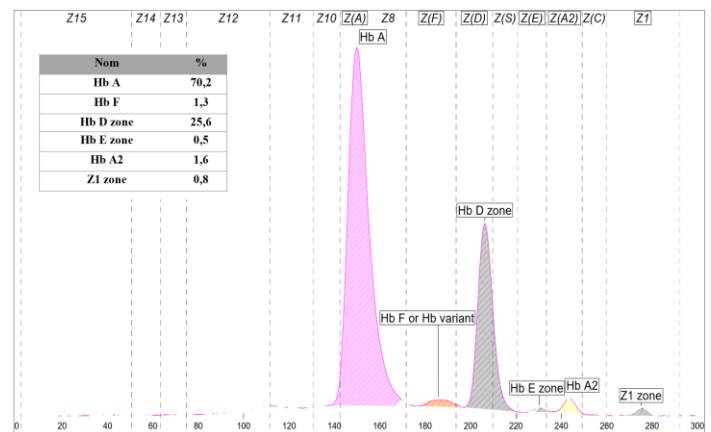


Figure 2. Profil électrophorétique du frère.

Parmi celles-ci, trois fractions sont normales (HbA = 70,2 %, HbA2 = 1,6 %, HbF = 1,3 %), tandis que les trois autres sont anormales avec une variante en position hémoglobine-D, une variante migrant en position hémoglobine-E et une troisième en position Z1. Ce profil suggère potentiellement une variante alpha type G-Philadelphie à l'état hétérozygote responsable de la duplication des trois hémoglobines normales en trois variantes mutées : un mutant de l'hémoglobine A ($\alpha\beta$) migrant en position D (25,6 %), un mutant de l'hémoglobine A2 ($\alpha\delta$) migrant en position Z1 (0,8 %) et le mutant de l'hémoglobine F ($\alpha\gamma$) en position E (0,5 %).

L'investigation du père, âgé de 53 ans, n'a montré aucune anomalie à l'hémogramme, cependant son profil électrophorétique (figure 3) a révélé la présence de quatre (4) hémoglobines différentes, dont deux normales (HbA = 70,2 %, HbA2 = 2,0 %) et deux anormales (une en position de l'hémoglobine-D et l'autre en position Z1) avec une hémoglobine F indétectable compte tenu de son âge. Un tel tableau clinique et

hématologique est typique d'un potentiel mutant alpha type G-Philadelphie à l'état hétérozygote.

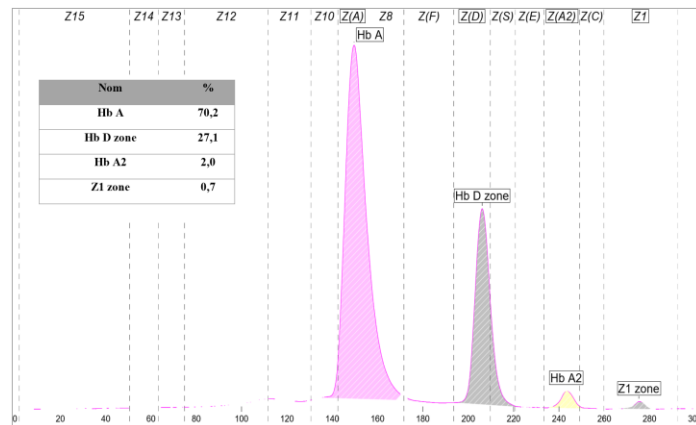


Figure 3. Profil électrophorétique du père.

L'exploration de la mère, âgée de 43 ans aux antécédents d'hyperthyroïdie, a montré une légère anémie microcytaire hypochrome avec un taux d'hémoglobine à 10,2 g/dl, un volume globulaire moyen (VGM) de 75fl, une teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) de 24 pg. Les taux de leucocytes et de plaquettes étaient normaux et le frottis sanguin n'a montré aucune anomalie des trois lignées. L'électrophorèse a montré un profil électrophorétique (figure 04) suggérant un trait drépanocytaire [A/S] caractérisé par la présence d'une potentielle hémoglobine S à un taux de 34,2 % associée à une hémoglobine A (63 %), une hémoglobine A2 (2,4 %) et une hémoglobine F indétectable.

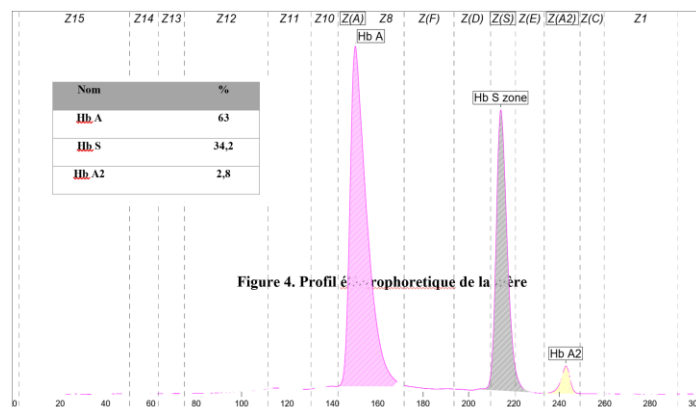


Figure 4. Profil électrophorétique de la mère.

Figure 4. Profil électrophorétique de la mère.

Au total, la famille est composée d'une mère porteuse d'un trait drépanocytaire [A/S], d'un père porteur d'une variante alpha de

type G-Philadelphie [A/G-Philadelphie] et de deux enfants dont un nourrisson porteur de la variante G-Philadelphie [A/G-Philadelphie] et une fille hétérozygote aux deux loci de l'hémoglobine alpha et bêta porteuse des deux variantes mutées α G et β S [S/G-Philadelphie] correspondant à notre propositus (cas clinique).

3. DISCUSSION

Selon les données de l'OMS, 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de la globine et dans certaines régions du monde, jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une hémoglobinopathie [3]. Ces pathologies sont fréquentes sur tout le pourtour du bassin méditerranéen. Le Maghreb, de par sa situation géographique (carrefour migratoire entre l'Afrique subsaharienne, les pays arabes et l'Europe), son histoire et son système socio-économique et culturel, est l'un des points chauds. La prévalence de ces maladies est plus ou moins connue et elle est estimée à environ 1,5 à 4,8 % dans la population générale [1]. Les trois variantes de la chaîne bêta qui ont diffusé avec une grande fréquence sont les Hb S, C et E qui représentent à l'échelle mondiale des problèmes de santé publique [3]. Parmi elles, la drépanocytose (HbS) est de loin la plus fréquente, elle touche principalement les personnes originaires d'Afrique, de Madagascar, de la Réunion, des îles des Caraïbes, d'Amérique centrale, du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient. En Tunisie, la fréquence moyenne de la maladie est de 1,89 % (8). Elle est comprise entre 0,8 et 3,5 % en Algérie et 1,2 % au Maroc [1]. Pour les variantes alpha, peu de données ont été retrouvées dans la littérature, car très peu documentées. Leur découverte demeure rare en raison de leur caractère cliniquement et hématologiquement silencieux. Parmi ces variantes, la mutation G-Philadelphie de l'hémoglobine [α 68(E17) Asn \rightarrow Lys] est la plus courante chez les africains et également présente dans certaines populations méditerranéennes [8] où elle a été décrite dans le nord de la Sardaigne, avec une prévalence d'environ 1 sur 1600 [9]. Cependant, aucun rapport publié n'a été retrouvé pour notre région.

Le diagnostic biologique des hémoglobinopathies requiert des méthodes de séparation et de quantification fiables et reproductibles. Les techniques couramment utilisées à cet effet sont l'électrophorèse sur support solide, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et l'électrophorèse capillaire qui est une technique située à mi-chemin entre l'électrophorèse et la HPLC [10]. Comme pour la HPLC, en raison du problème de temps de rétention similaire pour plusieurs hémoglobines distinctes, l'électrophorèse capillaire ne donne qu'une identification provisoire d'une variante d'hémoglobine et une confirmation, par d'autres techniques telles que l'analyse ADN, est nécessaire pour un diagnostic final, étape qui n'a pas

été réalisée pour notre cas en raison de la non disponibilité de ces techniques. Le diagnostic de la combinaison S/G a été retenu en se basant sur des critères épidémiologiques, cliniques et hématologiques et reste provisoire et représente l'une des limites de notre cas clinique.

Le taux de l'hémoglobine S chez le sujet hétérozygote est généralement compris entre 35 % et 45 % chez l'adulte avec des paramètres érythrocytaires normaux, sans anémie, ni microcytose ou hypochromie [3]. Dans notre cas, la mère du propositus a été diagnostiquée comme étant porteuse d'un trait drépanocytaire [A/S]. La discrète anémie observée peut être attribuée à son dysfonctionnement thyroïdien préexistant. Cependant, en l'absence d'investigation complète comprenant un bilan martial, un bilan thyroïdien, un bilan inflammatoire et un dosage de la vitamine B12, aucune conclusion définitive ne peut être formulée [11].

Pour la variante alpha G-Philadelphie, depuis sa première observation, il a été signalé à plusieurs reprises que quatre pourcentages différents de l'hémoglobine G caractérisent les hétérozygotes, soit environ 25 %, 35 %, 45 % et 100 %, en fonction du nombre de gènes α -globine normaux et mutants actifs. Le séquençage de l'ADN a permis de décrire que la substitution [Asn \rightarrow Lys] peut résulter soit du changement AAC \rightarrow AAA, soit du changement AAC \rightarrow AAG au codon 68. Le premier survient sur le gène $\alpha 2$ -globine d'un tandem $\alpha\alpha$ normal, tandis que le second se produit sur le gène hybride $\alpha 2\alpha 1$ sur un chromosome avec la délétion de 3,7 kb ($\alpha 3.7$) qui caractérise le type le plus courant de l' α -thalassémie. La proportion de la variante dans le sang périphérique est différente, avec une moyenne de 25 % lorsque la mutation (C \rightarrow A) se trouve sur le gène $\alpha 2$, et de 35 % lorsque la mutation (C \rightarrow G) se trouve sur le gène hybride $\alpha 2\alpha 1$. Les données de la littérature, tout en démontrant que le taux de l'hémoglobine G dépend à la fois du nombre de gènes de l'hémoglobine G et du nombre de gènes actifs de l' α -globine par chromosome, indiquent également un lien entre la mutation et le niveau de la variante [9]. Alors que cette variante est présente à environ 25 % chez les italiens du nord, son pourcentage chez les américains d'origine africaine peut être de 33 % ou de 50 %. En Italie du nord et en Sardaigne, le génotype $\alpha G\alpha/\alpha\alpha$ a été retrouvé, avec un niveau d'expression de 25 %, alors que chez les américains d'origine africaine, la mutation G-Philadelphie se trouve généralement sur un gène hybride $\alpha 2\alpha 1$ associé à la délétion α -thalassémie commune de 3,7 kb ($-\alpha G/\alpha\alpha$), avec un niveau d'expression d'environ 33 %. En cas de délétion α -thalassémie en trans ($-\alpha G/-\alpha$), comme prévu, le taux de l'hémoglobine G-Philadelphie serait d'environ 50 % [12]. Lors de la comparaison de ces données avec les résultats de notre enquête familiale, nous avons observé que le père et le frère du propositus, tous deux diagnostiqués en tant que porteurs hétérozygotes G-Philadelphie, ont présenté

respectivement des niveaux d'expression d'hémoglobine G-Philadelphie de 27 % et 25,6 %. Ces valeurs sont similaires aux résultats rapportés dans la population italienne, ce qui laisse suggérer que ces deux membres présentent le même génotype avec un seul gène alpha muté et trois gènes alpha normaux ($\alpha G\alpha/\alpha\alpha$). Cependant, cette hypothèse doit être confirmée par une analyse de l'ADN, une procédure qui n'a pas encore été effectuée.

Les combinaisons d'une chaîne bêta anormale d'hémoglobine avec une variante de la chaîne alpha ont été décrites depuis le début des années 1960. Au fil du temps, plusieurs rapports ont été publiés, fournissant des détails sur les compositions des chaînes des différents composants de l'hémoglobine dont la présence a été établie [13]. Une telle combinaison avec une variante bêta hétérozygote donne lieu à trois hémoglobines normales HbA ($\alpha\beta$), HbA2 ($\alpha\delta$), HbF ($\alpha\delta$), ainsi qu'à cinq hémoglobines anormales correspondant aux trois variantes alpha mutées ($\alpha\beta$, $\alpha\delta$, $\alpha\delta$) et à la variante bêta ($\alpha\beta$). Le 5e correspond à une hémoglobine hybride formée des deux chaînes alpha et bêta mutées ($\alpha\beta\gamma$). Cependant, la coexistence d'une telle anomalie alpha G-Philadelphie avec une variante bêta demeure une situation qui n'a été décrite que rarement [2]. En effet, notre cas fait partie d'une minorité de cas diagnostiqués et publiés dans la littérature médicale.

Dans notre cas rapporté, c'est à la suite d'un contrôle de l'HbA1c par HPLC que plusieurs porteurs de variante alpha (G-Philadelphie) et bêta (S) ont été repérés. Il est à souligner que le patient a subi plusieurs dosages de l'HbA1c par le passé, sans toutefois entraîner une investigation approfondie relative à une éventuelle hémoglobinopathie, et il est resté méconnu plusieurs années. Ce constat peut être attribué à plusieurs éléments dont le plus important est le caractère asymptomatique et l'absence de conséquences hématologiques même en présence d'une hémoglobine hybride S/G qui n'a eu aucun impact sur l'évolution clinique de la drépanocytose chez notre patient.

4. CONCLUSION

En conclusion, il est important de souligner que de nombreuses hémoglobinopathies sont souvent découvertes fortuitement en raison de l'absence d'expression clinique et hématologique même en présence d'une combinaison de deux variantes alpha et bêta. L'hémoglobine G-Philadelphie fait partie de ce groupe de variantes cliniquement silencieuses, même lorsqu'elle est combinée à une variante S qui est la variante bêta la plus importante sur le plan clinique, car pouvant être responsable de syndrome drépanocytaire.

D'autre part, il faut souligner que l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste méconnue, d'où l'intérêt d'instaurer

des programmes de dépistage systématique avec l'utilisation des techniques les plus résolutive et d'un diagnostic final par analyse d'ADN pour confirmer le diagnostic et établir une cartographie exacte. La détection des hétérozygotes, asymptomatiques dans la plupart des cas, a permis d'identifier les couples à risque et éventuellement de proposer un conseil génétique et prévenir ainsi la survenue des formes cliniquement graves.

DECLARATION D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

5. REFERENCES

1. A. Haj Khelil et al., « Hemoglobinopathies in North Africa: A Review », *Hemoglobin*, vol. 34, no 1, p. 1-23, janv. 2010, doi: 10.3109/03630260903571286.
2. C. M. Kirk, C. N. Papadea, et J. Lazarchick, « Laboratory Recognition of a Rare Hemoglobinopathy », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 123, no 10, p. 963-966, oct. 1999, doi: 10.5858/1999-123-0963-LROARH.
3. N. Mario et N. Sala, « Diagnostic biologique des hémoglobinopathies », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, no 481, p. 35-47, avr. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30127-7.
4. S. W. Strickland, S. T. Campbell, R. R. Little, D. E. Bruns, et L. A. L. Bazydlo, « Recognition of rare hemoglobin variants by hemoglobin A 1c measurement procedures », *Clin. Chim. Acta*, vol. 476, p. 67-74, janv. 2018, doi: 10.1016/j.cca.2017.11.012.
5. C. Weykamp, E. Lenters-Westra, H. Van Der Vuurst, R. Slingerland, C. Siebelder, et W. Visser-Dekkers, « Evaluation of the Menarini/ARKRAY ADAMS A1c HA-8180V analyser for HbA 1c », *cclm*, vol. 49, no 4, p. 647-651, avr. 2011, doi: 10.1515/CCLM.2011.096.
6. E. Urrechaga, « Analytical evaluation and quality assessment of the ARKRAY ADAMS A1c HA-8190V for Hb A1c », *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 83, no 2, p. 136-142, avr. 2023, doi: 10.1080/00365513.2023.2167231.
7. J. Riou et al., « Precision of CAPILLARYS 2 for the Detection of Hemoglobin Variants Based on Their Migration Positions », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 149, no 2, p. 172-180, janv. 2018, doi: 10.1093/ajcp/aqx148.
8. M. S. M. Khalil, A. Timbs, S. Henderson, A. Schuh, M. R. A. Hussein, et J. Old, « Haemoglobin (Hb) G-Philadelphia, Hb Stanleyville-II, Hb G-Norfolk, Hb Matsue-Oki and Hb Mizushi can form a panel of α -chain variants that overlap in their phenotype: the novel use of Styl to screen for Hb G-Philadelphia: THE USE OF STYI TO SCREEN FOR HB G-PHILADELPHIA », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 33, no 3, p. 318-325, juin 2011, doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01289.x.
9. B. Masala, L. Musino, M. Pirastru, et L. Manca, « The C→G transition in the $\alpha 2$ -globin gene of a normal $\alpha\alpha$ -chromosome is responsible for the Hb G-Philadelphia variant in Sardinians: Hb G-Philadelphia in Sardinians », *Eur. J. Haematol.*, vol. 72, no 6, p. 437-440, juin 2004, doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00251.x.
10. F. Cotton, F. Vertongen, et B. Gulbis, « Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 21, no 1, p. 45-50, févr. 2006, doi: 10.1016/j.immbio.2005.11.002.
11. E. Szczepanek-Parulska, A. Hernik, et M. Ruchała, « Anemia in thyroid diseases », *Pol. Arch. Intern. Med.*, mars 2017, doi: 10.20452/pamw.3985.
12. A. Kutlar, « LABORATORY DIAGNOSIS OF HEMOGLOBINOPATHIES », 2012.
13. F. Kutlar, A. Kutlar, E. Nuguid, J. Prchal, et T. H. J. Huisman, « Usefulness of HPLC Methodology for the Characterization of Combinations of the Common β Chain Variants HBS S, C, and O-ARAB, and the α Chain Variant HB G-Philadelphia », *Hemoglobin*, vol. 17, no 1, p. 55-66, janv. 1993, doi: 10.3109/03630269308998885.