

WORLD HEALTH
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉCONFERENCE SUR LE PALUDISME
EN AFRIQUEWHO/Mal/138
Lagos Conf./12
26 septembre 1955Lagos, Nigeria
28 novembre - 6 décembre 1955

ORIGINAL : ANGLAIS

Point 1.5 de l'ordre
du jour provisoire

Le Chef de la Section du Paludisme
a l'honneur de communiquer la note suivante :

DREPANOCYTOSE (SICKLEMIE)* ET PALUDISME EN AFRIQUE

par le

Dr G. M. EDINGTON
The Medical Research Institute, Accra (Côte de l'Or)

et le

Dr H. LEHMANN
St Bartholomew's Hospital, Londres

Au cours des dix dernières années, nos connaissances sur certaines
anémies hémolytiques héréditaires se sont beaucoup enrichies.

Thalassémie

Dans la thalassémie majeure (microcytémie, anémie méditerranéenne),
la production de l'hémoglobine normale du type adulte (hémoglobine A) est insuf-
fisante. Ce phénomène paradoxal provient d'une anémie microcytaire hypochrome,
du genre de celle qui est ordinairement causée par une carence martiale, avec

* Par "drépanocytose" il faut entendre la simple présence de drépanocytes dans
le sang, qui est parfois appelée "sicklémie" par opposition à l'anémie
drépanocytaire ou "sicklanémie".

d'importants dépôts de fer dans la moelle osseuse. Cet état s'accompagne presque toujours d'une production de l'autre hémoglobine physiologique, l'hémoglobine du type foetal (hémoglobine F), peut-être pour compenser l'insuffisance d'hémoglobine A. L'hémoglobine F disparaît habituellement du sang dans les six premiers mois de la vie, mais, chez les individus atteints de thalassémie, elle peut s'observer en quantités variables à un âge auquel elle a cessé d'être présente chez l'individu normal. La production d'hémoglobine F ne semble pas être régie par un mécanisme génétique simple et elle n'est certainement pas déterminée par un allèle du gène responsable de la spécificité de l'hémoglobine A. La présence d'hémoglobine F dans les cas de thalassémie, comme d'ailleurs dans les autres anémies congénitales, n'indique pas qu'il y ait eu un remplacement génétique de l'hémoglobine A par l'hémoglobine F. Le gène de la thalassémie, bien qu'influençant la production d'hémoglobine A, n'est pas non plus un allèle du gène qui provoque la formation d'hémoglobine A.

Hémoglobines anormales

On connaît cependant aujourd'hui de nombreux cas où l'hémoglobine A elle-même est remplacée par des hémoglobines anormales : - hémoglobine des hématies falciformes (ou sicklémiqnes) (S), hémoglobines C, D, E ou G. Deux gènes, provenant respectivement des deux géniteurs sont responsables de la production de l'hémoglobine A et de ses variantes, et chaque gène détermine indépendamment la production de sa part d'hémoglobine correspondante, de sorte qu'il peut en résulter divers mélanges d'hémoglobines.

Hétérozygotes normaux et anormaux ("traits")*

Lorsqu'on observe une combinaison hétérozygote d'hémoglobine A et d'une hémoglobine anormale, cet état est habituellement qualifié de "trait" et est généralement considéré comme inoffensif. "AS" désigne le "trait" drépanocytaire

* Le mot anglais "trait" qui n'a pas d'équivalent en français a été conservé dans le présent document.

(sicklémie), "AC" le "trait" hémoglobine C, "AD", "AE" et "AG" les "traits" hémoglobines D, E et G respectivement.

Comme le gène de la thalassémie n'est pas un allèle du gène A, la composition de l'hémoglobine héritée dans la thalassémie est AA. Si un gène de la thalassémie est présent, c'est-à-dire si l'individu est hétérozygote en ce qui concerne la thalassémie, l'état qui en résulte est dénommé thalassémie mineure, et l'intéressé est porteur du "trait" thalassémique.

Homozygotes

L'héritage homozygote des gènes d'hémoglobines anormales est généralement pathogène. C'est la composition SS qu'on trouve dans la maladie à hématies falciformes, la composition CC dans la maladie à hémoglobine C et la composition EE dans l'état hémolytique modéré appelé maladie à hémoglobine E. L'unique cas de composition GG qui a été observé ne souffrait pas d'anémie; quant à la composition DD, elle n'a pas encore été constatée.

Dans la thalassémie majeure, les gènes responsables de la production d'hémoglobine A sont l'un et l'autre présents, mais le gène de la thalassémie est hérité à dose double, d'où suppression extrêmement prononcée de la formation d'hémoglobine A.

Hétérozygotes pour deux gènes anormaux

Il n'y a pas que l'héritage homozygote d'une hémoglobine anormale qui puisse conduire à la maladie, c'est aussi le cas de la combinaison hétérozygote de deux hémoglobines anormales différentes. En outre, chez les individus doublement hétérozygotes, parce qu'ils présentent un gène d'hémoglobine anormale et un gène de thalassémie, la combinaison des deux ne se traduira pas par la coexistence d'un "trait" hémoglobine inoffensif et d'une thalassémie mineure également inoffensive. On connaît, à ce jour, quatre états hétérozygotes de ce genre, dont trois provoquant une anémie drépanocytaire (sicklanémie) de forme moins grave.

AS + un gène de thalassémie	maladie micro-drépanocytaire
SC	maladie drépanocytaire à hémoglobine C
SD	maladie drépanocytaire à hémoglobine D
AE + un gène de thalassémie	trouble accusant les caractéristiques modifiées d'une maladie à hémoglo- gine E et d'une thalassémie.

Limites de la théorie génétique du trouble

Bien qu'il soit habituellement permis de supposer que l'héritage homozygote du gène drépanocytaire aboutit à une anémie hémolytique grave et que l'hétérozygote manifeste le "trait" inoffensif, cette théorie demande néanmoins à être quelque peu modifiée. Nous avons dernièrement exposé les exceptions qu'elle comporte,¹ et l'on est en droit d'affirmer que la combinaison SS peut ne pas toujours provoquer l'anémie et que la combinaison AS n'est pas toujours inoffensive. Nous ignorons encore quelle est la fréquence de ces exceptions. De leur côté, Singer et ses collègues² ont récemment décrit des degrés variables de gravité de la maladie micro-drépanocytaire. "La gravité d'une anémie ne dépend pas seulement du taux de désintégration des hématies, mais encore de l'aptitude de la moelle osseuse à compenser ce mécanisme." Le fait demeure cependant que la présence de ces gènes responsables de l'héritage d'hémoglobines anormales dans une population doit aboutir à un tableau général d'anémie hémolytique congénitale ou de maladie chez les homozygotes ainsi que chez les hétérozygotes doublement anormaux et que, conformément aux lois de la sélection naturelle, ces gènes ne devraient pas s'observer avec une fréquence élevée s'il n'existait pas un facteur compensateur.³

Hémoglobines anormales et dynamique de la population

Les enquêtes sur la fréquence des hémoglobines anormales ont révélé une fréquence très élevée de ces gènes dans de nombreuses populations. Dans la

zone tropicale africaine, notamment, le nombre des individus nés avec une anémie drépanocytaire doit être énorme et il a été évalué à un quart de million pour la seule Afrique occidentale britannique. Dans le sud de la Côte de l'Or, où il existe également une forte fréquence d'hémoglobine C, trois nouveau-nés sur cent devraient souffrir de quelque forme de maladie liée à une hémoglobine anormale. Force est donc bien d'admettre l'existence d'un facteur compensateur pour expliquer la persistance de ces hémoglobines.

Compensation par un taux de mutation élevé

L'un des facteurs auquel on a songé résiderait dans une élévation possible du taux de mutation pour S qui suffirait à compenser, dans chaque génération, la perte causée par la mort des homozygotes avant qu'ils n'atteignent l'âge de reproduction. Toutefois, on n'a pas réussi à établir de façon certaine qu'une telle augmentation du taux de mutation existe chez les populations intéressées;⁴ de plus, le taux de mutation nécessaire devrait être bien supérieur à celui dont on a connaissance pour tout autre gène humain.

Compensation par un état d'équilibre polymorphe ("balanced polymorphism")

Un autre facteur compensateur à envisager résiderait dans le "balanced polymorphism". Alors que la sélection joue contre la survie des homozygotes pour le gène anormal, l'hétérozygote à la fois pour le gène normal et le gène anormal possède, au point de vue de la survie, un avantage sur l'homozygote normal. En ce qui concerne la composition génétique de l'ensemble de la population, la perte de gènes anormaux due à la mort des homozygotes est donc compensée par la perte de gènes normaux due à la plus grande mortalité des homozygotes normaux. Dès le début, on a pensé que cet avantage des hétérozygotes sur les homozygotes normaux se traduisait par une résistance accrue à l'égard du paludisme. C'est l'explication que Haldane a avancée en parlant de la dynamique de la population dans ses rapports avec la thalassémie. "Professor Haldane ha suggerito in comunicazione verbale che gli individui microcitemici, i quali fra l'altro hanno resistenza

globulare aumentata, possono essere più resistenti all' infezione malarica."* (Montalenti, 1949).⁵ Des suggestions similaires ont été faites par Raper,⁶ Beet,⁷ Brain⁸ et Mackey & Vivarelli⁹ pour le gène drépanocytaire. Beet a été jusqu'à examiner des frottis sanguins de drépanocytaires et de non-drépanocytaires pour y rechercher les parasites du paludisme, mais les résultats qu'il a obtenus étaient sans signification statistique. Sir Ernest Kennaway¹⁰ a récemment exprimé l'avis que ce serait peut-être une erreur que d'attacher une trop grande importance à la signification statistique quand on examine les mécanismes sélectifs chez l'homme. Il va de soi, à moins que les processus sélectifs ne se déroulent à une vitesse foudroyante et suffisante pour modifier la race humaine en quelques générations, qu'il sera impossible de réunir, par le moyen d'enquêtes portant uniquement sur la génération présente, des résultats aussi significatifs que ceux fournis par l'étude d'un grand nombre de générations de drosophiles.

Recherches d'Allison

On conçoit dès lors toute l'importance de l'annonce faite par Allison¹¹ qu'il avait obtenu des indications statistiquement valables concluant à une corrélation négative entre le "trait" drépanocytaire et l'infection palustre. En comparant les indices parasitaires chez des enfants de moins de 5 ans dans la région de Kampala, il avait constaté que 43 enfants drépanocytaires présentaient un indice parasitaire de 27,9 pour cent alors que, pour 247 enfants non drépanocytaires cet indice parasitaire était de 45,7 pour cent. D'autre part, après avoir inoculé à des adultes est-africains fortement immuns une souche africaine ou malaise de P. falciparum, il a constaté que, sur 15 porteurs du "trait" drépanocytaire (c'est-à-dire hétérozygotes), 2 seulement accusaient du paludisme tandis que c'était le cas chez 14 sur 15 non drépanocytaires (c'est-à-dire homozygotes normaux)

* "Le professeur Haldane a suggéré dans une communication verbale que les anémiques microcytaires, qui possèdent, entre autres, une résistance globulaire accrue, peuvent être plus résistants vis-à-vis de l'infection paludéenne."

Autres recherches sur la relation existant entre
la drépanocytose (sicklémie) et le paludisme

Les résultats d'Allison ont suscité de vives controverses. Raper¹² a écrit que "cette différence paraît si frappante qu'on est en droit de s'étonner qu'elle n'ait pas été observée plus tôt". Allison¹³ a été jusqu'à émettre l'hypothèse que la distribution du gène drépanocytaire pourrait ne pas avoir de signification anthropologique et que la possession de ce gène pourrait dépendre du fait qu'une population donnée vit ou non dans une région fortement impaludée. La signification anthropologique du "trait" devra être étudiée à la lumière des indications concluant à un état d'équilibre polymorphe ("balanced polymorphism"), mais Roberts & Lehmann¹⁴ ont fait remarquer que les riverains du Bas-Nil et du Haut-Nil, quoique vivant les uns et les autres en milieu fortement impaludé, diffèrent en ce sens que la drépanocytose est totalement absente chez les premiers alors qu'elle accuse une forte fréquence chez les seconds. Ni Raper,¹² ni Moore, ni Brass & Foy¹⁵ sur deux échantillons, ni Edington¹⁶ sur deux échantillons, n'ont pu confirmer l'existence de la relation affirmée par Allison entre l'indice parasitaire et la drépanocytose. Lorsque Beutler, Dern & Flanagan¹⁷ ont inoculé le paludisme à des adultes drépanocytaires et non drépanocytaires, les uns aussi bien que les autres sont devenus infectés, et "quoique la parasitémie eût tendance à être un peu moins marquée chez les porteurs du "trait" drépanocytaire ... la différence observée était peu frappante et de signification douteuse". Néanmoins, Brass & al. ont été les seuls à rejeter catégoriquement les affirmations d'Allison, les autres auteurs estimant avec Raper qu'"Allison a donné trop d'importance à une différence réelle mais qui en fait était d'une importance moindre".

Allison lui-même avait déjà suggéré "que la protection conférée par le "trait" drépanocytaire est plus efficace contre P. falciparum que contre d'autres espèces de plasmodiums". Tous les résultats positifs recueillis ultérieurement émanaient de travaux portant essentiellement sur la tierce maligne plutôt que sur le paludisme dans toutes ses formes. Raper¹² a examiné plus de 2.000 individus à Kampala. En s'intéressant au degré de parasitémie plus qu'au

taux d'infection et au groupe d'âge où l'immunité n'est pas encore acquise, c'est-à-dire aux enfants de moins de deux ans, il a obtenu des indications statistiquement significatives mettant en évidence des densités de P. falciparum beaucoup moins élevées chez les drépanocytaires que chez les non drépanocytaires. Les premiers devaient donc courir moins de risques de succomber au paludisme. A Accra, Colbourne & Edington,¹⁸ qui, au début, n'avaient pas obtenu de résultats statistiquement significatifs, ont montré, en opérant sur un plus grand échantillon d'individus, que chez les enfants de moins de cinq ans, les drépanocytaires accusaient non seulement des densités mais également des indices parasitaires de P. falciparum sensiblement inférieurs à ceux qui étaient observés chez leurs frères non drépanocytaires. Aucune différence n'a été constatée chez les adultes. Cependant, dans une région holo-endémique, il semble que l'immunité acquise devrait protéger les non drépanocytaires aussi bien que les drépanocytaires et que seuls les enfants qui n'ont pas encore acquis leur immunité meurent de l'infection paludéenne.

Autres orientations des recherches

Si les travaux sur la corrélation entre le paludisme et le "trait" drépanocytaire ne font que commencer, ils posent déjà un certain nombre de problèmes. Il faudrait notamment déterminer si l'hémoglobine drépanocytaire confère une protection contre des maladies autres que le paludisme. De même, il est possible que des hémoglobines anormales autres que la variante S protègent contre la tierce maligne. Il se pourrait même que l'hémoglobine physiologique du type foetal ait un effet de ce genre. Elle est présente chez les hétérozygotes pour la thalassémie. Sa présence normale chez les nourrissons jusqu'à l'âge de six mois pourrait être l'un des facteurs expliquant le taux d'infection plus faible que l'on constate jusqu'à cet âge.

Répartition géographique de la thalassémie et des hémoglobines anormales

La répartition géographique de la thalassémie et des hémoglobines anormales peut nous aider à déterminer dans quel sens il y aurait lieu de rechercher le rôle immunologique qu'elles peuvent jouer.

La thalassémie se rencontre dans presque tous les pays méditerranéens, dans le Moyen-Orient, dans l'Inde, au Siam et peut-être aussi dans la Chine du sud.

L'hémoglobine D n'a été trouvée que dans trois cas, deux fois chez des familles caucasoïdes, aux Etats-Unis d'Amérique et en Grande-Bretagne respectivement, et une fois chez un Sikh, dans l'Inde.

L'hémoglobine C s'observe fréquemment dans certaines parties de l'Afrique occidentale, mais non dans l'Afrique centrale ni dans l'Afrique orientale. Quelques exemples ont été signalés dans le nord et dans le sud de l'Afrique, où le gène de l'hémoglobine C a probablement été importé par des esclaves ouest-africains. Mourant a émis l'hypothèse que ce gène pourrait résulter d'une mutation du gène de l'hémoglobine S et qu'il pourrait conférer des avantages analogues en ne présentant pas les inconvénients de S. L'hémoglobine C est peut-être, comme l'hémoglobine S, moins agréable à P. falciparum que l'hémoglobine normale, et la maladie à hémoglobine C est moins grave que la sicklanémie. Comme C ne provoque pas le phénomène drépanocytaire, les crises et autres accidents liés à l'apparition intravasculaire des croissants sicklémiques ne se produisent pas.

L'hémoglobine E a été observée, avec une fréquence élevée, au Siam et en Indonésie; elle semble également fréquente en Birmanie et elle a été signalée, dans des cas isolés, en Inde et à Ceylan.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Edington, G. M. & Lehmann, H. (1955), Brit. med. J. i. 1308
- 2) Singer, K., Singer, Lily & Goldberg, S.R. (1955) Blood, 10, 405

- 3) Neel, J. V. (1953) Amer. J. hum. Genet. 5, 154.
- 4) Vandepitte, J. (1954) Ann. Soc. belge Méd. trop. 34, 501
- 5) Montalenti, G. (1949) Ricerca sci., Suppl. 19, 75
- 6) Raper, A. B. (1949) E. Afr. med. J. 26, 281
- 7) (Beet, E. A. (1946) E. Afr. med. J. 23, 75
(- (1947) ibid 24, 212
- 8) Brain, P. (1952) Brit. med. J. ii, 880
- 9) Mackey, J. P. & Vivarelli, F. (1952) Annual Report of the Tanganyika Medical Laboratory
- 10) Kennaway, E. (1954) Brit. med. J. ii, 663
- 11) Allison, A. C. (1954) Brit. med. J. i, 290
- 12) Raper, A. B. (1955) ibid i, 1186
- 13) Allison, A. C. (1954) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 48, 312
- 14) Roberts, D. F. & Lehmann, H. (1955) Brit. med. J. i, 519
- 15) Moore, R. A., Brass, W. & Foy, H. (1954) ibid ii, 630
- 16) Edington, G. M. (1954) ibid, i, 871
- 17) Beutler, E., Dern, R. J. & Flanagan, C. L. (1955) ibid, i, 1189
- 18) Colbourne, M. J. & Edington, G. M. (1955) sous presse