

## Maladie à Sickle Cells en Afrique noire

PAR

L. van den BERGHE et P. JANSSEN (\*).

(Reçu pour publication le 21 octobre 1950.)

Les globules rouges d'un pourcentage de Noirs — variable d'après les groupements ethniques — présentent la curieuse propriété, après privation d'oxygène, d'affecter une forme en croissant ou en faucille (« sickle cells » des auteurs américains, « drépanocytes » des auteurs français et anglo-saxons, « méniscocytes » terme moins employé).

Si le phénomène n'a lieu qu'« in vitro », sans s'accompagner d'aucun signe clinique, l'on parle de sicklémie, le sang présentant une tendance à la formation in vitro de sickle cells (sickle cell trait).

Si, au contraire, cette anomalie globulaire s'accompagne d'un tableau symptomatologique, on emploie généralement le terme de « sicklanemia » ou sicklanémie. Il est cependant possible que la sicklémie ne soit qu'une forme latente de la sicklanémie, images extrêmes entre lesquelles tous les degrés de transition existeraient.

Les auteurs français englobant les deux formes (de sicklémie et de sicklanémie) emploient dans un but d'unité le terme d'anémie à hématies falciformes. Cependant, le symptôme oligocythémique ne dominant pas le tableau pathologique de la sickla-

---

(\*) Nous adressons nos remerciements au Docteur George André, qui a collaboré dans nos recherches au Kasai et l'Ituri et à MM. Chardome et van der Borgh, respectivement assistant technique de l'I.R.S.A.C. et agent sanitaire détaché à l'I.R.S.A.C., pour leur collaboration à Angumu et Astrida.

anémie et étant inexistant dans la sicklémie, il semble plus logique d'utiliser plutôt le terme de « maladie » à sickle cells.

Celle-ci ferait partie, avec la maladie hémolytique et la thalassanémie érythroblastique de Cooley, du groupe très homogène des érythropathies génotypiques, tout en constituant une entité morbide nettement distincte des deux autres affections. La malformation globulaire dans les érythropathies génotypiques est une tare héréditaire familiale et transmise suivant le mode dominant. C'est ainsi que l'un des deux ascendants du patient atteint, présentera toujours la tare morbide.

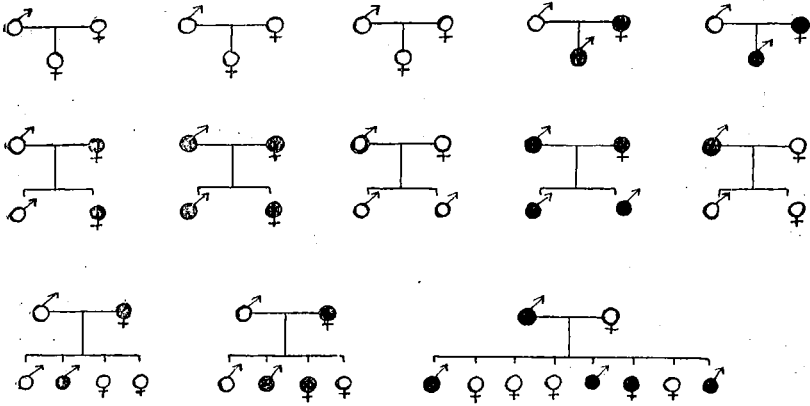
Suivant une première hypothèse, un gène fortement dominant causerait la sicklanémie tandis que la sicklémie serait caractérisée par un gène faiblement dominant. Une autre hypothèse suggère l'existence d'un gène qui dans la condition « hétérozygote » provoque une sicklémie et dans la condition « homozygote » une sicklanémie. Dans cette hypothèse, les sangs des deux parents d'un patient atteint de sicklanémie devraient nécessairement produire des sickle cells. La grande majorité des individus sicklémiques proviennent d'un mariage entre deux personnes sicklémiques « hétérozygotes » car la plupart des homozygotes meurent jeunes ou sont stériles.

La répartition des phénotypes ressort du tableau suivant qui relate la sicklémie chez les parents et enfants de treize familles de Pygmées Efe de l'Ituri (Congo Belge) examinées par nous.

Dans la maladie hémolytique, l'anomalie globulaire est caractérisée par une microsphérocytose. Dans la thalassanémie de Cooley, ce sont les cellules en cible (target cells) qui constituent la malformation. Les hématies falciformes sont, elles, spécifiques de la « maladie à sickle cells ».

La sicklémie comme la sicklanémie ne se retrouvent pratiquement que parmi la race Noire. Quelques rares cas ont cependant été décrits dans la race Blanche, mais il semble qu'une immixtion de sang noir dans les ascendants ne puisse toujours être exclue d'une manière absolue.

Alors qu'un Noir sur quarante affectés de sicklémie serait atteint de sicklanémie aux États-Unis, la proportion exacte pour l'Afrique Noire n'a pu encore être précisée. Elle semble être, en



LEGENDE

- ♂ hommes
- ♀ femmes
- Sichlémie positive
- Sichlémie négative

tout cas, beaucoup plus faible et suivant certains même extrêmement rare (Lehmann, 1949).

Depuis la découverte par Herrick, en 1910, des sickle cells, divers travaux se sont succédé dans le but d'élucider le mécanisme présidant à la transformation morphologique des globules rouges en sickle cells.

En examinant du sang à frais en goutte pendante dans une cellule à gaz, Hahn et Gellespie ont montré que, chez les sicklémiques, la formation de sickle cells est conditionnée par la réduction de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. Il suffit de faire passer un courant d'azote ou de CO<sup>2</sup> dans la cellule pour voir les globules rouges prendre la forme en faucille dès que la tension partielle d'oxygène atteint 45 mm. de mercure

ou moins. Le phénomène est réversible car un apport d'oxygène fera à nouveau reprendre aux hématies leur forme normale de disque biconcave.

Examinant au microscope les différents aspects morphologiques que prennent les hématies pour devenir des sickle cells, Ponder a observé que tout d'abord le globule rouge sous l'effet d'une baisse de tension d'oxygène, devient plus malléable, plus flexible. Par la suite, un des côtés du globule rouge semble s'épaissir tandis que le côté opposé s'amincit.

En coupe verticale, l'hématie est devenue piriforme. Le bord étroit s'amenuisant davantage finit par se rompre. L'arc ainsi formé mais encore fortement replié sur lui-même se détend alors. Les deux extrémités s'écartant davantage l'une de l'autre étirent le stroma cellulaire englobé dans la concavité de l'arc. L'hématie a pris maintenant la forme en faucille dont les deux extrémités s'étirent en minces filaments. Si le sang est régénéré en oxygène, le mécanisme inverse se produit. Seuls les filaments se détachent des extrémités du sickle cell et se perdent.

Il existe cependant une différence importante entre les globules rouges d'une sicklémie et d'une sicklanémie. Les hématies provenant d'un cas de sicklanémie se transforment beaucoup plus vite en sickle cells, et sous une tension partielle d'oxygène plus élevée, que dans la sicklémie. Dans la sicklanémie, les sickle cells existent déjà *in vivo* tandis qu'il faut désoxygéner le sang d'un sicklémique pour voir apparaître les hématies falciformes.

La différence semble être liée à la structure physico-chimique de la molécule de globine (Pauling et coll., 1949). Soumis à des mesures électrophorétiques et après modification en carboxy-hémoglobine pour les besoins de l'analyse, l'hémoglobine d'un sang normal se meut dans le champ électrique comme ion négatif, tandis que l'hémoglobine provenant d'une sicklanémie se comporte en ion positif. Les hématies d'une sicklémie contiennent un mélange des deux hémoglobines : l'une identique à celle d'un sang normal, l'autre identique à l'hémoglobine d'une sicklanémie. Aucune différence décelable n'existe entre l'hémoglobine d'un sang normal de Noir et celui d'un Blanc.

Dans le sang d'un individu atteint de maladie à hématies falciformes, les molécules de l'hémoglobine pathologique contenue

· dans les globules rouges se mettraient en chaîne parallèlement les unes aux autres entraînant ainsi mécaniquement une modification structurale en sickle cell.

\* \* \*

Les techniques de mise en évidence des sickle cells sont basées sur la réduction de l'oxyhémoglobine en hémoglobine, ce qui entraîne la déformation des globules rouges en sickle cells. Pour la préparation microscopique, on applique soit une méthode rapide soit une méthode lente :

### 1° Méthode rapide.

#### a) *Technique basée sur la réduction opérée par microbes.*

1. Une petite noix de selles humaines moulées est mélangée à 5 cc. d'eau physiologique puis filtrée. 0,1 cc. du filtrat est transféré dans 5 cc. d'un bouillon ordinaire et mis dans l'incubateur à 37° pendant 24 heures. Une goutte du bouillon de culture ainsi obtenue est délicatement mélangée sur une lame à une gouttelette de sang et puis recouverte d'une lamelle couvre-objet.

Dans les cas positifs, les globules rouges sont sous forme de faucille en moins d'une heure. Le bouillon de culture peut être conservé à la température ordinaire ou à la glacière mais doit être repiqué après quelques jours.

2. D'une culture sur gélose de bacilles *coli* (ou *subtilis*) inoculer sur eau peptonée (4 cc.) une ose.

Cette eau peptonée doit être conservée la nuit à l'étuve à 37° et le jour suivant à la température ordinaire du laboratoire afin d'éviter que la culture ne se développe trop fort. Il faut repiquer 2-3 gouttes de la culture journallement en milieu peptoné frais.

Pour que la culture soit utilisable, elle doit présenter un trouble net, être indemne de toute pellicule ou de précipité, les microbes doivent être très mobiles.

Mélanger une goutte de sang à une goutte de culture, recouvrir d'un couvre-objet et examiner endéans les quinze minutes en plaçant la lamelle de préférence à une température de 37°. Le résultat sera considéré comme négatif s'il n'y a pas de sickle cells à la quinzième minute.

#### b) *Utilisation de réducteurs chimiques.*

Une goutte de dithionite ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) en solution isotonique et à pH. 6,4 (solut. aq. à 2,1 %) agissant comme réducteur puissant, est aspirée dans une pipette Pasteur.

On aspire dans la même pipette une quantité de sang équivalente

au cinquième du volume de solution puis le tout est expulsé sur une lamelle. Recouvrir le mélange d'un couvre-objet et examiner endéans la quinzième minute.

## 2° Méthode lente.

Le métabolisme des globules blancs et des globules rouges en consommant l'oxygène du milieu, réduit l'hémoglobine de ces mêmes globules rouges.

Prélever une goutte de sang sur une lame porte-objet près du bord. Recouvrir la goutte d'une lamelle couvre-objet par glissement en évitant la moindre bulle d'air. Paraffiner les bords de la lamelle de paraffine solide liquéfiée à la chaleur, à l'aide d'un pinceau.

La rapidité de la transformation en sickle cells est fonction de la température. Nous avons pris l'habitude d'examiner les échantillons de sang 24 heures après le prélèvement. Si le sang provient d'un sicklémiq il sera toujours positif endéans les 24 heures dans les conditions d'examen telles qu'elles se présentent en Afrique Centrale.

Afin de standardiser nos méthodes de recherche, nous avons opté pour cette dernière méthode qui nous a donné toute satisfaction. Pour des examens de masse de groupements de population, nous pratiquons les prélèvements de sang le premier jour pour examiner les plaques scellées le jour suivant.

Remarquons que dans le sang désoxygéné de sicklémiq, tous les globules rouges ne prennent pas la forme classique en faucille. Un certain nombre adoptent une forme en grain d'avoine (« oat-cell » ou « holly wreath ») qui pourraient être confondus à première vue avec des globules rouges crénelés. Dans les oat cells, les spicules sont plus longs et les dimensions plus irrégulières que dans les hématies crénelées.

Le corps de l'oat cell est d'ailleurs déformé, allongé et ne correspond pas au globule rouge crénelé qui conserve encore sa forme grossièrement sphérique. Ce diagnostic différentiel se pose surtout à l'emploi des méthodes rapides utilisant des liquides de dilution.

\* \* \*

L'importance de la sicklanémie en Afrique Noire ne peut encore être estimée : une meilleure connaissance de la patho-

logie de la sicklanémie nécessite de nouvelles recherches et fixera la place qu'elle prendra en pathologie exotique.

Aux Etats-Unis, l'une ou l'autre forme de maladie à sickle cells se retrouve dans plus de 5 % des autopsies pratiquées sur des noirs; parmi ces cas, 1 % présente une sicklanémie (Pratt et alii).

Si donc apparemment la sicklémie simple est sans importance clinique, elle peut néanmoins être à la base de manifestations pathologiques. Pour une cause quelconque d'anoxémie locale les globules rouges se transforment en sickle cells. Devenant plus visqueux, ils s'agglutinent, bloquant ainsi mécaniquement les capillaires internes avec toutes les conséquences tissulaires que cet arrêt de la circulation sanguine comporte.

Dans une première approche du problème de la Maladie à Sickle cells en Afrique Centrale, nous avons voulu déterminer le pourcentage de sicklémie dans quelques groupes ethniquement différents du Congo Belge et du Ruanda-Urundi.

Lehmann et Raper suggèrent en effet qu'une proportion plus ou moins faible de sicklémie est un indice d'un plus ou moins grand mélange de sang hamitique dans la population examinée (communication verbale).

L'anémie dans la sicklanémie est hémolytique, s'effectuant par poussées. L'ictère y est associé. L'hyperbilirubinémie est généralement indirecte. Le signe essentiel est la présence *in vivo* de sickle cells.

On applique un brassard de tensiomètre au-dessus du pli du coude pendant 6 minutes en le gonflant suffisamment pour bloquer la circulation veineuse de retour. On aspire dans une seringue de la paraffine liquide stérilisée puis on l'expulse : l'espace mort de la seringue restera ainsi paraffiné. Prélever du sang à la veine. Expulser ensuite le sang dans une solution de formol à 10 % dans de l'eau physiologique, mis à l'abri de l'air par une couche d'huile superposée. On examine ensuite le sang formolé entre lame et lamelle.

En cas de sicklanémie, 30 à 60 % des globules rouges ont la forme de sickle cells. En cas de sicklémie, moins de 1 % des globules rouges sont en faucille (Sherman).

A noter qu'il n'est pas nécessaire de paraffiner préalablement la lumière de l'aiguille utilisée pour la prise de sang.

L'anémie est généralement hypochrome. Des normoblastes sont présents dans le sang périphérique. La réticulocytose est marquée. La moelle osseuse est le siège d'une importante érythroblastose due à l'augmentation considérable du nombre de normoblastes. La rate peut être ou augmentée de volume ou atrophique.

L'hyperplasie médullaire causant des réactions d'ostéoporose et d'ostéosclérose donne parfois au niveau du crâne une image de « poils en brosse » (hair-on-end). Ces lésions radiologiquement décelables ne sont pas spécifiques de la sicklanémie. Elles se retrouvent aussi dans les autres érythropathies génotypiques, particulièrement dans la maladie de Cooley. Ces lésions osseuses sont même rares dans la sicklanémie.

Dans la sicklanémie, l'hémolyse est attribuée à la fragilité plus grande des hématies falciformes qui, en étant plus rigides se brisent plus aisément durant leur passage à travers les fins capillaires. La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est normale cependant, ou même augmentée. Cette constatation est un important facteur du diagnostic de la sicklanémie.

La sicklanémie s'accompagne fréquemment de douleurs articulaires, présente même parfois un syndrome abdominal aigu, et des troubles neurologiques. Ceux-ci sont surtout à localisation méningée et corticale.

Si l'on admet que les sickle cells se bloquent dans les plus fins capillaires des organes internes, l'on comprendra que la thrombose qui en résulte avec l'anoxémie tissulaire, les hémorragies et les infarctus sont à la base de la pathologie si variée de la sicklanémie.

Dans les syndromes abdominaux aigus le diagnostic peut d'autant plus aisément s'égarer que dans la sicklémie il y a généralement une leucocytose élevée.

\* \* \*

Nous avons estimé utile de représenter sur une carte les résultats obtenus en Afrique Centrale par différents auteurs ainsi que les chiffres personnels relatés dans les tableaux suivants :



Indigènes Bantus de race Baluba du Kasai (Kanda-Kanda).

Catégorie de population.	Nombre d'examens.	Cas de Sicklémie.	% de Sicklémie.
<i>Enfants :</i>			
Sexe masculin ... ..	122	20	16,4
Sexe féminin ... ..	23	4	17,4
<i>Adolescents :</i>			
Sexe masculin ... ..	199	51	25,6
Sexe féminin ... ..	175	38	21,7
<i>Adultes :</i>			
Sexe masculin ... ..	342	52	15,2
Sexe féminin ... ..	159	40	25,1
Sexe masculin (total)...	663	123	18,5
Sexe féminin (total) ...	357	82	22,9
TOTAL... ..	1.020	205	20,0

Pygmées Efe Ituri (Epu et Gombari), septembre 1949.

Catégorie de population.	Nombre d'examens.	Cas de Sicklémie.	% de Sicklémie.
<i>Nourrissons :</i>			
Sexe masculin ... ..	14	3	21,4
Sexe féminin ... ..	18	5	27,8
<i>Enfants :</i>			
Sexe masculin ... ..	49	9	18,4
Sexe féminin ... ..	38	10	26,3
<i>Adolescents :</i>			
Sexe masculin ... ..	29	11	37,9
Sexe féminin ... ..	17	3	17,6
<i>Adultes :</i>			
Sexe masculin ... ..	113	24	21,2
Sexe féminin ... ..	134	36	26,9
<i>Vieillards :</i>			
Sexe masculin ... ..	14	7	50
Sexe féminin ... ..	30	10	33,3
Sexe masculin (total)...	219	54	24,7
Sexe féminin (total) ...	237	64	27,0
TOTAL... ..	456	118	25,9

Noirs Bantus de race Mamvu (Epulu), septembre 1949.

Catégorie de population.	Nombre d'examens.	Cas de Sicklémie.	% de Sicklémie.
<i>Nourrissons :</i>			
Sexe masculin ... ..	néant	—	—
Sexe féminin ... ..	3	1	—
<i>Enfants :</i>			
Sexe masculin ... ..	17	4	—
Sexe féminin ... ..	18	2	—
<i>Adolescents :</i>			
Sexe masculin ... ..	néant	—	—
Sexe féminin ... ..	4	1	—
<i>Adultes :</i>			
Sexe masculin ... ..	71	12	16,9
Sexe féminin ... ..	92	23	25
<i>Vieillards :</i>			
Sexe masculin ... ..	2	0	
Sexe féminin ... ..	10	5	
Sexe masculin (total)...	90	16	15,5
Sexe féminin (total) ...	127	32	25,2
TOTAL... ..	217	48	22,1

Noirs de race Bantu du Katanga (Elisabethville).

Nombre d'examens :	Cas de sicklémie :	% de sicklémie :
78	12	15,4

Noirs de races Bantu Bakumu et Barumbi (Angumu).

Nombre d'examens :	Cas de sicklémie :	% de sicklémie :
552	31	5,6

Noirs Bahutu parfois mélangés de Batusi Hamitiques (Astrida).

Nombre d'examens :	Cas de sicklémie :	% de sicklémie :
1.000	25	2,5
dont :		
415 hommes	7	1,68
585 femmes	18	3,08

Voici d'autre part pour l'Afrique les pourcentages de Sicklémie établis par différents chercheurs parmi la population noire. Il ne nous a pas été possible de représenter sur la carte pour l'Uganda les trois pourcentages très différents qui paraissent liés à la race. Nous nous sommes bornés à en signaler les limites extrêmes :

Angola (Sarmiento 1944) ... ..	8,3 %
Angola (Teixeira, 1944) ... ..	27,95 %
Possessions anglaises Ouest Africain (Findlay et coll., 1948) ...	12,4 %
Rhodésie du Nord (Province de l'Est) (Beet, 1947) ... ..	11,9 %
Rhodésie du Nord (District de Balovale) ... ..	12,9 %
Gambie (soldats) (Evans, 1945) ... ..	28,3 %
Uganda : groupe hamitique : 0,8 à 3,9 % suivant les tribus	
nilotique : 21 à 28 %	
bantou : 2 à 30 %	
(Baomba : 46 %)	
(Lehmann, comm. pers.)	
Katanga (Parent, Jadotville) (Travailleurs U. M. H. K. Union Minière du Haut-Katanga) ... ..	7 %

*Conclusions.*

Le pourcentage de Noirs atteints de sicklémie fait l'objet d'un nombre croissant d'études. Ce pourcentage varie fortement suivant les groupements ethniques envisagés. Les techniques pour la mise en évidence de la sicklémie sont d'application aisée et devraient être incorporées dans les analyses médicales routinières de tout hôpital africain.

Pour la sicklanémie seule la mise en évidence de sickle cells *in vivo* permet un diagnostic précis. Nous ignorons encore

tout de l'importance de cette affection en Afrique Noire ainsi que du rôle pathogène de la sicklémie en général.

Seule l'association systématique de la recherche des sickle cells aux autres méthodes d'examen cliniques et de laboratoire permettra de faire progresser nos connaissances en la matière.

*Institut pour la Recherche Scientifique en Afrique Centrale,  
I. R. S. A. C.*

*Centre de Recherches du Tanganyika, Uvira, Congo Belge.*

*Samenvatting.* — Schrijvers hebben het bestaan van het « Sickle cell trait » verschijnsel onderzocht bij een zeker aantal inboorlingen behorende tot verschillende volkstammen, pygmëen inbegrepen.

De percentages schommelen voor Belgisch Congo tussen 5,6 en 37,9 %, voor Ruanda tussen 1,68 en 3,08.

De percentages vastgesteld door andere auteurs voor de negerbevolking van andere streken van Africa schommelen tussen 11,9 en 28,3 %.

Wat de eigenlijke sickle cell anemia betreft kunnen tot nu toe geen vaste cijfers gegeven.

#### BIBLIOGRAPHIE.

Il n'est fait mention, dans cette bibliographie, que des travaux ayant trait à la note ci-dessus.

Altmann, A. The survival of transfused erythrocytes in sickle cell anaemia.

Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 40 : 6, 1947.

Altmann, A. Sickle cell anaemia in a South African-born European. Clin. Proc., Cape Town, 4 : 1, Jan.-Mar., 1945.

Bauer, J., & Fisher, L. J. Sickle cell Disease with special regard to its nonanemic variety. Arch. Surgery, 47 : 6, Dec. 1943.

Beet, E. A. Sickle cell Disease in Northern Rhodesia. East. African Med. JI, 24 : 6, June 1947.

Dameshek William Taylor F. H. L. George R. minot Symposium on hematology Grune & Stratton, New York 1949 :

a) Watson J. A study of Sickling of young erythrocytes in sickle cell anemia, n° 17.

b) Guest G. M. Osmotic behavior of normal and abnormal human erythrocytes, n° 57.

- English, R. B. Sicklaemia occurring in Africans in N. Rhodesia. *S. Afr. Med. Jl.*, 1945.
- Evans R. W. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med and Hyg.* 39 : 111, Dec. 1945.
- Findlay G. M., Robertson W. Muir & Zacharias F. I. The incidence of sicklemlia in West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 40 : 1, Aug. 1946.
- Hahn E. & Gillespie E. B. Sickle cell anemia : experimental study of sickle cell formation. *Arch. Int. Med.*, 39 : 1927.
- Henderson, A. B. & Thornell, H. E. Observations on the effect of lowered oxygen tension on sicklemlia and sickle cell anemia among military flying personnel. *J. Lab. et Clin. Med.*, 31 : 7, July 1946.
- Herrick, J. B. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. Int. Med.*, 6 : 517, 1910.
- Lehmann, H. & Milne, A. H. The sickle cell trait in relations to hemoglobin level and anaemia. *The East African Medical Jl.*, 26 : 9 September 1949.
- Mc Gavack, T. H. & German, W. M. Sicklemlia in the Black Carib Indian. *Amer. J. Med. Sci.*, 208 : 3 Sept. 1944.
- Murphy, R. & Shapiro, Sh. Sickle cell disease : observations on the behavior of the erythrocytes. *Arch. Int. Med.*, 74 : 1 Jul. 1944.
- Napier, L. E. *Principles and Practice of tropical Medecine.* The Macmillan Company, New-York, 1946.
- Neel, J. V. Inheritance of sickle cell anemia. *Science*, 110 : 2846 Jul. 15 1949.
- Neuda, P. M. & Rosen, M. S. Preliminary report on a rapid method for diagnosing sickle cell disease. *J. Lab. and Clin. Med.* 30 : 5 May 1945.
- Pauling, L., Itano, H., Singer, S. J. & Wells, I. C. Sickle cell anemia, *Science*, 110 : 2865 Nov. 25 1949.
- Ponder, E. *Jl. of Experimental Biology.* 21 : 3-4 Aug. 1945.
- Raper, Alan B. *East Afr. Med. Jl.* 26 : 1 1949.
- Robertson, W. M. & Findlay, G. M. Sickle cell anaemia in West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 40 : 4 1947.
- Sarmento, A. Contribuição para o estudio da anemia de células falciformes nos negros de Angola. *An. Inst. Med. Trop. Lisbon.* I : 2 dec. 1944.
- Sherman, I. J. The sickling phenomenon, with special reference to the differentiation of sickle anemia from the sickle cell trait. *Bulletin of the Johns Hopkins Hosp.* LXVII 1940.
- Singer, K. & Robin, S. J. *A. M. A.* 136 : 1021 1948.
- Teixeira, W. G. Hematias falciformes nos indigenas de Angola. *An. Inst. Med. Trop. Lisbon.* 1 : 2 dec. 1944.
- Tomlison, W. J. & Jacob, J. E. Studies of sickle cell formation in normal saline, plasma and sera with carbonic anhydrase inhibitors. *J. Lab. & Clin. Med.* 30 : 2 1945.
- Tomlison, W. J. The incidence of sicklemlia and sickle cell anemia in 3,000 Canal Zone examinations upon natives of Central America. *Amer. J. Med. Sci.* 209 : 2 Feb. 1945.

- Tomlison, W. J. Abdominal crisis in uncomplicated sickle cell anemia. Amer. J. Med. Sci. 209 : 6 June 1945.
- Trowell, H. C. Sickle cell anaemia and Sicklaemia in Uganda. East African Med. Jl. 22 : 2 Feb. 1945.
- Trincão, C. O Mielograma na anemia de células falciformes. An. Inst. Med. Trop. Lisbon. 3 : dec. 1946.
- Trincão, C. The sickle cell trait in Saint-Thomas Island. An. Inst. Med. Trop. Lisbon. I : 2 1944.
- Williams, A. W. & Mackey, J. P. Jl. Clin. Path. 2 : 2 1949.
- Windsor, T. & Burch, G. E. Habitus of Patients with active sickle cell anemia of long duration. Arch. Int. Med. 76 : 1 July 1945.
- Parent, J. Sickle cell anemia. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 1950, T. XXX, n° 1, p. 47.
-