

Variations quantitatives des hémoglobines humaines à l'état pathologique

PAR

G. VAN ROS, J.-L. MICHAUX, J. FONTEYNE et P. G. JANSSENS

Résumé — Les proportions des trois hémoglobines physiologiques, quasi constantes chez le sujet sain, sont modifiées dans de nombreuses circonstances, que les auteurs classent en quatre groupes.

Après avoir précisé les taux d'hémoglobines normales obtenus chez des adultes sains par les techniques utilisées (alcalidénaturation, électrophorèse préparative en bloc d'amidon), les auteurs rapportent les modifications significatives de ces taux, caractéristiques de chacun de ces groupes, qu'ils ont eu l'occasion d'observer.

I. *Variations avec l'âge* : les taux des hémoglobines F et A₂ déterminés dans une large série d'échantillons de sang du cordon ombilical sont rapportés (voir table 2), ainsi que la présence d'hémoglobine Bart's à l'état de traces dans le sang de beaucoup de ces nouveau-nés.

II. *Modifications consécutives à des anomalies structurelles de la globine* : A l'état hétérozygote, les anomalies structurelles des chaînes α de la globine ont pour conséquence la présence d'une variante de chacune des hémoglobines normales; il en résulte qu'à l'état hétérozygote les anomalies α affectent les taux de toutes les fractions normales qui sont également présentes (exemples donnés : Hb G Philadelphia et Hb Stanleyville II, observées chez des immigrants); les anomalies structurelles des autres chaînes induisent la synthèse d'une seule variante anormale et le taux d'une seule des fractions normales est en principe affecté (exemples : N Baltimore, Hb A₂), mais il existe des exceptions à cette règle (exemple : Hb Lepore).

A l'état homozygote, les anomalies structurelles s'accompagnent de modifications du taux des hémoglobines normales présentes : dans la sicklanémie, étudiée sur une série d'enfants et d'adultes congolais drépanocytaires que l'examen des ascendants a démontré homozygotes pour le gène s, le taux d'hémoglobine foetale varie de 1 à 20 p. cent, celui de l'hémoglobine A₂ dépasse fréquemment le taux limite de 3,2 p. cent (taux moyen 3,4 p. cent), tant chez les enfants que chez les adultes (tables 3 et 4); les porteurs du « trait » sicklémiq ue présentent un taux d'Hb A₂ intermédiaire, significativement plus élevé que ceux de Congolais à hémoglobine A vivant dans les mêmes conditions (table 4).

Ces taux d'Hb A₂ plus élevés chez les porteurs de l'hémoglobine s que chez les sujets normaux paraissent bien attribuables à un taux de synthèse anormalement lent des chaînes polypeptidiques anormales β^s ; d'autres faits sont d'ailleurs rappelés qui sont aussi en faveur de cette hypothèse (taux d'hémoglobine s chez les hétérozygotes, influence des anémies ferriprives sur ce taux chez les hétérozygotes, présence de corps d'inclu-

sion dans les frottis de sang après élution acide, constatée par Kleihauer *et al.*, 1968). Il résulte également de ces constatations que les taux d'hémoglobine A₂ anormaux mais inférieurs à 5 p. cent ne sont pas un critère décisif de distinction entre la thalassodrépanocytose à Hb S + F et la sicklanémie.

III. *Modifications quantitatives dues à des anomalies affectant le taux de synthèse des chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine* : Il s'agit principalement des thalassémies; les auteurs résument les constatations faites sur des cas de thalassémie et de thalassodrépanocytose antérieurement rapportées par eux chez des Bantous congolais; une famille comprenant des patients thalassémiques à hémoglobines F et A₂ augmentées; le premier cas de thalassodrépanocytose présentant de l'hémoglobine A (32 p. cent) trouvé chez un Congolais adulte (De Broe *et al.*, 1968), un syndrome S + F avec taux très élevé d'hémoglobine foetale (32 à 40 p. cent) et peu ou pas d'expression clinique (Gatti *et al.*, 1967), considéré par certains comme un nouveau type de thalassodrépanocytose (Sagnet *et al.*, 1968), à côté des deux formes principales caractérisées par la présence ou l'absence d'un taux élevé d'hémoglobine A (formes SF et ASF).

IV. *Variations secondaires à des états héréditaires n'affectant pas directement la synthèse des hémoglobines ou à des facteurs d'environnement* : Il est rappelé que de nombreuses affections héréditaires et acquises influencent les taux des fractions de l'hémoglobine. Il est montré qu'il en est de même pour diverses affections fréquentes sous les tropiques (paludisme, bilharziose, anémies ferriprives, etc.). Ces affections augmentent fréquemment de manière modérée et parfois de manière très marquée le taux de l'hémoglobine F d'Européens qui en sont atteints (voir table 7). De ces constatations faites chez des Européens, il est déduit que les taux significativement plus élevés d'hémoglobine foetale trouvés chez des patients congolais par rapport aux Européens (table 6) sont vraisemblablement attribuables à des facteurs du milieu et n'ont pas d'origine génétique.

Les taux d'hémoglobine A₂ sont moins fréquemment modifiés par les affections tropicales (table 8) et leur détermination est de ce fait un moyen plus fidèle de détection de la tare thalassémique en régions tropicales que celle du taux d'hémoglobine foetale.

La production des quatre types de chaînes polypeptidiques qui contribuent à la formation des trois hémoglobines dites physiologiques est en équilibre chez le sujet sain, sauf en bas âge; les taux relatifs de ces hémoglobines sont de ce fait stables à l'état normal et très semblables d'un individu à l'autre. Cet équilibre est soit perturbé, soit établi à un niveau différent, dans de nombreuses circonstances qui peuvent être réparties dans quatre grands groupes :

1. Variation avec l'âge.
2. Modifications consécutives à des anomalies structurelles des chaînes polypeptidiques des globines.
3. Modifications consécutives à des anomalies génétiques affectant le taux de synthèse de certaines chaînes polypeptidiques.
4. Variations secondaires à des états héréditaires sans effets directs sur la synthèse des globines ou à des facteurs d'environnement.

Après avoir précisé les taux que nous ont donné les techniques utilisées appliquées à des échantillons d'adultes normaux, nous rapporterons et commenterons dans ce travail les données quantitatives significatives que nous avons obtenues, choisies comme représentatives de chacun de ces groupes.

Taux des hémoglobines physiologiques chez l'adulte sain

La table 1 indique les taux obtenus chez l'adulte sain par alcalidénaturation d'une part, électrophorèse en bloc d'amidon, suivie d'élu-tion des fractions séparées et de leur dosage photométrique d'autre part. Cette dernière méthode de dosage est généralement considérée comme le moyen le plus précis de déterminer le taux de l'hémoglobine A_2 (Weatherall, 1965; Wintrobe, 1967). Le taux de l'hémoglobine foetale, très faible chez l'adulte, est généralement déterminé par alcalidénaturation; la technique qui fut utilisée est celle préconisée par Betke *et al.* (1959), car elle donne, pour les taux faibles d'hémoglobine F, des résultats plus exacts et plus reproductibles que la méthode classique de Singer *et al.* (1951); chez le sujet sain elle nous a donné des taux égaux ou inférieurs à 0,82 p. cent; pour les auteurs qui ont proposé cette technique et d'autres (Horton *et al.*, 1965), le taux limite est également voisin de 0,8 p. cent.

TABLE 1

Taux relatifs des hémoglobines physiologiques chez l'adulte sain

Hémoglobine A ($\alpha_2 \beta_2$) :

plus de 96 %.

Hémoglobine F ($\alpha_2 \gamma_2$) :

100 sujets : moyenne : 0,61 %

écart-type : 0,107 %

limites : 0,40-0,82 %

alcalidénaturation suivant Betke *et al.*, 1959.

Hémoglobine A_2 ($\alpha_2 \delta_2$) :

75 sujets : moyenne : 2,56 %

écart-type : 0,320 %

limites : 1,92-3,20 %

électrophorèse en bloc d'amidon en système discontinu de tampons, suivie de photométrie (Van Ros, 1966).

I. Variations avec l'âge

A la naissance l'hémoglobine principale est l'hémoglobine foetale. La table 2 rapporte les taux que nous avons obtenus sur 100 échantillons de sang du cordon ombilical de nouveau-nés de tous poids, dont 10 p. cent de prématurés (moins de 2,5 kg) et 12 p. cent de nouveau-nés pesant plus de 4 kg; le taux moyen est de 75,4 p. cent; les écarts par rapport à la moyenne sont toujours très larges, même quand les dosages portent sur des échantillons de sang de nouveau-nés de poids moyen; la variation est néanmoins encore plus grande lorsque, comme c'est le cas ici, tous les poids sont représentés : les prématurés ont en général des taux d'hémoglobine F plus élevés et les postmatures des taux plus faibles que les enfants nés à terme (voir notamment Zipursky, 1966).

TABLE 2

Taux relatifs des hémoglobines physiologiques chez des nouveau-nés

Hémoglobine F :

100 sangs du cordon ombilical : moyenne : **75,46 %**
écart-type : 8,215 %
extrêmes : 55,20-91,55 %
alcalidénaturation suivant Singer *et al.* (1951).

Hémoglobine A₂ :

70 sangs du cordon ombilical : moyenne : **0,35 %**
écart-type : 0,178 %
extrêmes : traces (0,08 %) -0,82 %
électrophorèse en bloc d'amidon en système discontinu de tampons suivie de photométrie (Van Ros, 1966).

Hémoglobine A :

de $\pm 8\%$ à $\pm 45\%$.

N. B. : nouveau-nés de tous poids, dont 12 % de prématurés.

Cette synthèse d'hémoglobine à prédominance foetale (chaînes γ) à la naissance a comme corollaire, ainsi que le montre la table 2, la présence de taux variables mais réduits d'hémoglobine A (chaînes β) et d'hémoglobine A₂ (chaînes δ) : pour cette dernière nous trouvons un taux moyen correspondant à 1/7^e du pourcentage du taux de l'adulte.

Des taux d'hémoglobine F analogues à ceux de l'adulte sont souvent atteints vers le 4^e-5^e mois de la vie, mais des érythrocytes de

type foetal sont encore trouvés chez des enfants normaux à des âges beaucoup plus avancés (20 p. cent des enfants âgés de 3 ans) et des taux anormaux d'hémoglobine F sont encore constatés chez certains enfants âgés de 5 ans (Beaven *et al.*, 1960; Zipursky, 1966).

De faibles traces d'une hémoglobine à migration rapide identique à celle de l'hémoglobine Bart's d'un témoin étaient visibles à l'électrophorèse en gel d'amidon dans la majorité des sangs du cordon que nous avons examinés (figure 1); elle était très marquée dans 10 échantillons sur 128. Il est vraisemblable que le tétramère Bart's puisse être considéré comme un composant mineur normal; peut-être inconstant, du sang du nouveau-né normal; quand il est abondant (plus de 5 p. cent) sa découverte fait soupçonner une inhibition de la synthèse des chaînes polypeptidiques α (α -thalassémie); c'est probablement le cas des nombreux nouveau-nés d'origine asiatique ou de race noire qui présentent entre 5 et 10 p. cent d'hémoglobine Bart's; c'est sur cette base que l'incidence de l' α -thalassémie a été estimée de l'ordre de 2 à 5 p. cent chez le Noir américain (Weatherall, 1963).

II. Modifications quantitatives consécutives à des anomalies structurelles des chaînes polypeptidiques des globines

1° Cas des anomalies structurelles à l'état hétérozygote :

La présence de variantes de l'hémoglobine a pour conséquence une réduction du taux des hémoglobines normales qui sont également présentes. Les anomalies structurelles des chaînes α ont pour conséquence la présence chez les hétérozygotes d'une variante de chacune des trois hémoglobines physiologiques dont le taux est de ce fait abaissé.

Nous en donnons deux exemples trouvés chez des immigrants. L'un, un adulte marocain de race arabe était porteur des variantes G Philadelphia et G₂ (Atwater *et al.*, 1960), l'autre, une congolaise appartenant à une ethnie non bantoue (nilotique) était porteuse des variantes Stanleyville II et A₂ Stanleyville II (Dherte *et al.*, 1959).

Les hémoglobines G Philadelphia et G₂ (figure 2) sont caractérisées par la substitution en position 68 des chaînes α d'un résidu asparagyl par un résidu lysyl (Baglioni et Ingram, 1961), les hémoglobines Stanleyville II et A₂, Stan. II (figure 3) par la même substitution en position 78 (Van Ros *et al.*, 1968); cette substitution d'un résidu neutre par un résidu portant un groupe aminé chargé positivement confère aux molécules de ces variantes deux charges positives sup-

plémentaires et une mobilité électrophorétique réduite analogue à celle de l'hémoglobine s pour les fractions principales G Philadelphia et Stanleyville II; la variante foétale anormale correspondante n'a évidemment pu être mise en évidence chez les porteurs, tous deux adultes. Dans les deux cas les variantes de l'hémoglobine A et de l'hémoglobine A₂ étaient en proportion plus faible que l'hémoglobine normale correspondante :

Porteur de la variante G Philadelphia (Verhoeven et Van Ros, 1968) :

Hb A : 67,8 %	Hb G : 29,2 %
Hb A ₂ : 1,43 %	Hb G ₂ : 0,71 %

Porteur de la variante Stanleyville II (Van Ros *et al.*, 1968) :

Hb A : 72,5 %	Hb Stanleyville II : 24,2 %
Hb A ₂ : 2,60 %	Hb A ₂ Stanleyville II : 0,70 %

Les anomalies structurelles des chaînes β , γ ou δ à l'état hétérozygote ont pour conséquence la présence d'une variante d'une seule des trois hémoglobines physiologiques; la fraction normale correspondante est présente, mais son taux est réduit; elle est en général pourtant plus abondante que la variante anormale, bien qu'il existe des exceptions à cette règle (Thorup *et al.*, 1956); nous en avons trouvé un exemple chez un Guinéen âgé de vingt-trois ans hospitalisé à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, porteur d'une variante peu fréquente de l'hémoglobine A, l'hémoglobine N Baltimore (Gaffney et Lehmann, 1968). Ce patient ne présentait que 37 p. cent d'hémoglobine A et 60 p. cent d'hémoglobine N, avec taux normaux des hémoglobines F et A₂; il ne montrait aucun signe de la présence d'une tare β -thalassémique surajoutée susceptible d'expliquer le pourcentage réduit d'hémoglobine normale (« thalassémie interactive »). Anormale dans ses chaînes β (la substitution d'acide aminé caractéristique est de type glutamyl-lysyl en position 95 d'après Clegg *et al.*, 1965, cette variante présente une mobilité électrophorétique supérieure à celle de l'hémoglobine A.

Les porteurs hétérozygotes des anomalies structurelles des chaînes γ ou δ ne présentent qu'une hémoglobine supplémentaire, soit foétale, soit A₂, sans variante de l'Hb A; la fraction normale correspondante est réduite. Parmi les quatre variantes δ actuellement connues (Perutz et Lehmann, 1968), la plus fréquente est l'hémoglobine A'₂ ou B₂ : c'est une hémoglobine A₂ lente, qui a été observée chez des

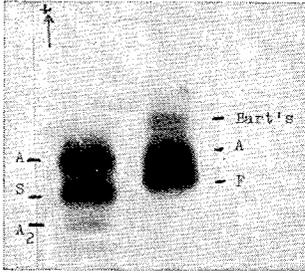


Figure 1
Hémoglobine Bart's (γ_4) dans un sang
du cordon ombilical.
Electrophorèse en gel d'amidon.



Figure 2
Hémoglobines G Philadelphia et G_2 (chaînes α anormales communes).
Electrophorèse en gel d'amidon.
N. H. P. : « non-haem protein ».

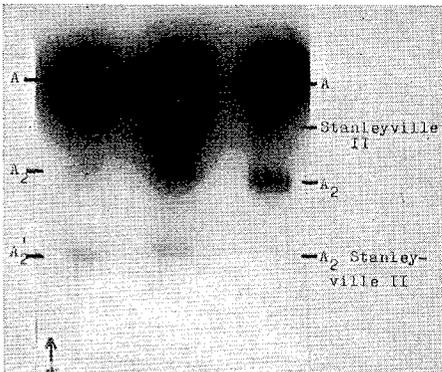


Figure 3
A gauche : hémoglobine A'_2 ou B_2 (chaînes δ anormales).
Noter le taux faible de l'hémoglobine A_2 normale.
Au centre : hémoglobines Stanleyville II et A_2 Stanleyville II (chaînes α anormales).
A droite : témoin normal.
Electrophorèse en gel d'amidon; fractions de l'hémoglobine révélées par la benzidine.

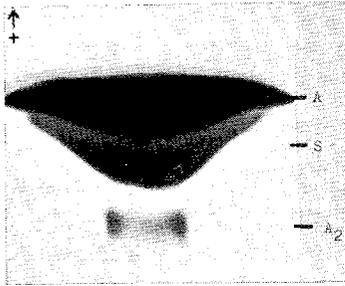


Figure 4

Electrophorèse préparative en bloc d'amidon pour dosage des fractions de l'hémoglobine. Sujet porteur du « trait » sickléémique. Noter la séparation des hémoglobines s et A_2 .

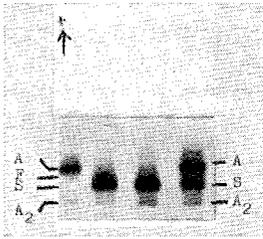


Figure 5

Fractions de l'hémoglobine de deux sicklanémiques adultes congolais : un cas à hb A_2 élevée, un cas à hb A_2 normale; homozygotie pour l'hb s confirmée par l'examen des parents.

De gauche à droite :

1. Sujet normal.
2. Sicklanémique à taux d'hb A_2 normale (2,8 %).
3. Sicklanémique à taux d'hb A_2 élevée (4,2 %).
4. Porteur du « trait » sickléémique.

Electrophorèse en gel d'amidon.

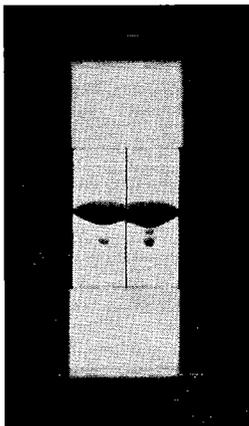


Figure 6

Electrophorèse en bloc d'amidon. Augmentation des taux d'hémoglobine foetale et A_2 dans un cas de thalassémie mineure (à gauche : sujet normal).

Italiens et des Noirs américains; sa mobilité électrophorétique spécifique résulte du remplacement d'un résidu glutamyl négatif par un résidu arginyl positif en position 16 des chaînes δ (Ball *et al.*, 1966); chez trois adultes congolais non apparentés nous avons constaté la présence d'une hémoglobine A_2 anormale lente apparemment identique (figure 3); les porteurs ne présentaient pas de variante de l'hémoglobine A et le taux de leur fraction A_2 normale était très faible, ce qui confirme que ces sujets étaient hétérozygotes pour une anomalie structurelle δ .

Les hémoglobines Lepore sont la conséquence d'un crossing-over non-homologue ayant affecté les gènes structurels δ et β ; ces hémoglobines possèdent des chaînes α normales, tandis que les chaînes non- α présentent une partie aminoterminal de structure δ et une partie carboxyterminale de structure β ; elles constituent donc des anomalies δ - β . Il existe au moins trois variantes Lepore différentes suivant la localisation du crossing-over le long des gènes affectés (Lepore Boston ou hb Pylos, Gerald et Diamond, 1958; Lepore Hollandia, Barnabas et Müller, 1962; Lepore Augusta ou Washington, Labie *et al.*, 1966). Ces hémoglobines migrent comme l'hémoglobine s à l'électrophorèse et représentent entre 6 et 13 p. cent de l'hémoglobine totale des porteurs. Chez ces derniers toutes les fractions normales sont présentes : l'hémoglobine A constitue plus de 80 p. cent du total, l'hémoglobine foetale est normale ou augmentée, le taux d'hémoglobine A_2 est faible du fait de la présence d'un seul gène δ normal.

Nous avons trouvé chez un adulte d'origine grecque (patient du Dr Vandeveld, Hôpital Universitaire Saint-Pierre, Bruxelles) une hémoglobine anormale ayant ces caractères : sa migration électrophorétique était identique à celle de l'hémoglobine s et son taux, 9,9 p. cent, correspondait à celui d'une hémoglobine Lepore et non à celui d'une variante de l'hémoglobine A; le test de falciformation *in vitro* était négatif; le taux de l'hémoglobine foetale était élevé (3,37 p. cent) et celui de l'hémoglobine A_2 faible (1,87 p. cent); le porteur présentait de la microcytose sans anémie, avec hyper-réticulocytose et diminution de la fragilité osmotique, ce qui correspond aux données hématologiques décrites chez certains des rares porteurs de ces anomalies (Weatherall, 1965).

2° Cas des anomalies structurelles à l'état homozygote :

Les porteurs homozygotes d'une hémoglobine à chaînes β anormales sont dépourvus d'hémoglobine A et présentent en général un taux plus ou moins élevé d'hémoglobine foetale. Ils souffrent d'une anémie hémolytique chronique ou présentent une hyper-

hémolyse compensée; une exception à cette règle est l'hémoglobine G Accra qui, même chez les porteurs homozygotes, ne s'accompagne d'aucune anomalie et peut, de ce fait, être considérée comme une variante « normale » de l'hémoglobine.

Nous limitant à l'hémoglobine anormale la plus fréquente, l'hémoglobine S, nous envisagerons les aspects quantitatifs des hémoglobines F et A₂ dans la sicklanémie et comparerons les données obtenues à ce sujet chez des enfants et des adultes congolais.

Jusqu'à présent la sicklanémie était considérée comme très rare chez le Congolais adulte (Lambotte-Legrand, 1955; Delbrouck, 1955; Burke *et al.*, 1958; Vandepitte et Dherte, 1959); une statistique de Stijns portant sur 1.879 cas de maladie drépanocytaire à Kinshasa rapporte néanmoins la découverte de 15 patients âgés de plus de 18 ans, soit 0,8 % (statistique mentionnée dans une publication de Vandepitte et Stijns, 1963, sans détails complémentaires au sujet de ces patients). Dans le courant des années 1966 et 1967, 29 cas de maladie drépanocytaire chez des adultes ont néanmoins pu être observés aux Cliniques Universitaires Lovanium à Kinshasa, incitant à nuancer quelque peu le pessimisme de l'opinion généralement admise au sujet des chances de survie des sicklanémiques au Congo; les données cliniques et biologiques concernant ces patients, âgés de seize à trente-quatre ans, sont rapportées par Michaux *et al.* (1969); nous nous limiterons ici aux examens portant sur les fractions de l'hémoglobine. Ceux-ci furent effectués afin de vérifier si ces sujets étaient des drépanocytaires homozygotes ou des porteurs doublement hétérozygotes pour les tares sicklémique et thalassémique; ce double hétérozygotisme provoque en effet une maladie hémolytique, la thalassodrépanocytose, dont l'expression clinique est variable, généralement grave, mais parfois assez bénigne (Went et McIver, 1958); depuis la publication de Stijns et Charles (1956), il était connu que cette affection existait chez le Congolais et que tous les cas rapportés, à l'exception d'un seul de découverte récente (De Broe *et al.*, 1968) présentaient à l'électrophorèse sur papier le type d'hémoglobine S + F, identique à celui des drépanocytaires homozygotes. Il était supposé que la thalassodrépanocytose pourrait être démontrée dans certains de ces cas au moins par la mise en évidence de faibles quantités d'hémoglobine A à l'électrophorèse en gel de gélose à pH acide (Robinson *et al.*, 1957) ou par la présence de taux élevés d'hémoglobine foetale ou d'hémoglobine A₂; pour doser cette dernière, la méthode d'électrophorèse préparative en bloc d'amidon dont nous disposons permet de séparer aisément l'hémoglobine S de l'hémoglobine A₂ (Van Ros, 1966) (figure 4) ce que ne permettent pas d'obtenir les techniques dérivées de la méthode originale de Kunkel et Wallenius (1951).

Le phénotype s + F, sans hémoglobine A, fut constaté chez tous les sujets examinés à l'électrophorèse de l'hémoglobine en gel de gélose à pH 6,0.

Les résultats des dosages des hémoglobines F et A₂ sont donnés en table 3. Les taux d'hémoglobine foetale se distribuaient entre 1,0 et 19,5 p. cent, avec un taux moyen de 6,49 p. cent, ceux de l'hémoglobine A₂ allaient de 2 p. cent, taux normal, à des valeurs élevées, dépassant 4 p. cent dans 5 cas, avec un maximum de 5,11 p. cent et une moyenne également élevée de 3,43 p. cent; les taux les plus élevés étaient d'ailleurs confirmés par la constatation d'une fraction A₂ très marquée sur les phérogrammes d'hémoglobines obtenus en gel d'amidon (figure 5).

Ces taux pouvaient faire soupçonner la thalassodrépanocytose dans au moins une partie des cas, bien que les données de référence fussent quasi manquantes : en ce qui concerne la sicklanémie, Huisman (1963) mentionne 12 cas avec taux d'hb A₂ inférieurs à 3,2 p. cent; Serjeant *et al.* (1968) soixante cas avec taux inférieurs à 3,5 p. cent, mais dans cette série, à défaut de confirmation familiale, le taux d'hb A₂ constitua un des critères du diagnostic différentiel avec la thalassodrépanocytose, les cas à taux élevés étant considérés comme relevant de cette dernière affection; en ce qui concerne celle-ci, Weatherall (1965) dans une revue de la littérature portant sur quarante-et-un cas, ne peut rapporter que cinq taux d'hb A₂, situés entre 4,3 et 7,3 p. cent pour trente-huit taux d'hémoglobine foetale (taux maximum : 26,1 p. cent); l'auteur attribue cette insuffisance de données à la séparation incomplète des hémoglobines s et A₂ par les méthodes d'électrophorèse en bloc d'amidon disponibles.

Nous avons donc recherché nous-mêmes des éléments de comparaison et avons confronté ces résultats à ceux obtenus par les mêmes méthodes chez des enfants congolais sicklanémiques résidant en Belgique chez les parents de qui la présence de la tare sicklémique avait pu être contrôlée et âgée de plus de deux ans afin de limiter l'influence de l'âge sur les taux.

En ce qui concerne l'hb A₂ les distributions obtenues furent très analogues et les différences statistiquement non significatives, ainsi que le montre la table 3. La comparaison des taux d'hémoglobine foetale dans les deux séries fournit par contre des différences significatives, mais avec des taux plus élevés chez les enfants que chez les adultes (table 3), ce qui n'est évidemment pas en faveur de la présence d'une tare thalassémique chez ces derniers; il est vraisemblable que cette différence soit due au fait que l'hb F continue à baisser après l'âge de deux ans chez certains sicklanémiques, comme elle le fait encore dans une faible mesure chez certains enfants normaux de ce même groupe d'âge.

TABLE 3

Taux relatifs des hémoglobines foetale et A₂ chez des Congolais sicklanémiques
(Homozygotie pour le gène s contrôlée par l'examen des ascendants)

Hémoglobine foetale

A. 10 enfants congolais :

âgés de 2 à 6 ans : moyenne : **11,09** %
écart-type : 6,79 %
extrêmes : 3,00-20,50 %

alcalidénaturation suivant Singer *et al.* (1951).

B. 28 adultes congolais :

âgés de 16 à 34 ans : moyenne : **6,49** %
écart-type : 4,41 %
extrêmes : 1,00-19,54 %

différence significative.

t = 2,155 n = 38 P : entre 0,02 et 0,05

Hémoglobine A₂

A. 13 enfants congolais :

âgés de 2 à 6 ans : moyenne : **3,39** %
écart-type : 0,759 %
extrêmes : 2,03-4,54 %

électrophorèse préparative en bloc d'amidon avec système discontinu de tampons permettant de séparer les hémoglobines s et A₂.

B. 28 adultes congolais :

âgés de 16 à 34 ans : moyenne : **3,43** %
écart-type : 0,787 %
extrêmes : 2,00-5,11 %

différence non significative.

t = 0,902 n = 41 P : entre 0,30 et 0,40

Ces données et celles de l'électrophorèse à pH acide étaient donc en faveur de l'homozygotie chez les drépanocytaires adultes; l'étude familiale des cas permit de confirmer le fait : elle porta sur les familles de 21 de ces drépanocytaires, dont 103 membres furent examinés du point de vue hématologique, y compris les fractions de l'hémoglobine, avec contrôle des arbres généalogiques par comparaison des groupes sanguins; il s'agissait des ascendants et des collatéraux des patients et, dans certains cas de leur époux et de leurs enfants : 5 des patientes drépanocytaires avaient en effet donné naissance à 8 enfants en vie lors de l'examen. Dans aucune de ces familles il ne fut trouvé de porteur de la tare thalassémique; dans 12 cas les deux parents des patients étaient porteurs du « sickle-cell trait » avec prédominance de l'hémoglobine A sur

l'hémoglobine s, sans incompatibilité des groupes sanguins; dans les 9 autres cas, des données incomplètes par décès des deux parents (1 cas) ou de l'un d'entre eux (4 cas) ou par incompatibilité des groupes sanguins (4 cas) ne permirent pas d'inférer formellement que le patient était porteur homozygote de l'hémoglobine s; cependant la présence de la tare sicklémique chez la mère et la découverte de cas de sicklanémie parmi les frères ou sœurs plaident fortement en ce sens.

Les parents de ces drépanocytaires adultes ont de plus été examinés en détail du point de vue des fractions de l'hémoglobine, des taux de ces fractions et des autres données hématologiques afin de vérifier s'ils ne présentaient pas une particularité quelconque qui les distinguerait des porteurs communs du « trait » sicklémique et qui, transmise à leurs enfants sicklanémiques, aurait pu contribuer à expliquer la survie prolongée de ces derniers. Trente-deux parents furent examinés; aucune particularité significative ne fut trouvée : tous ces sujets présentaient un taux d'hémoglobine s inférieur au taux d'hémoglobine A et compatible avec le « sickle-cell trait » classique; ils présentaient des taux moyens et extrêmes d'hémoglobine foetale tout à fait analogues à ceux d'une série de Congolais sicklémiques adultes résidant en Belgique; il en était de même des taux d'hémoglobine A₂ (table 4); la constatation assez remarquable fut toutefois faite à cette occasion que le taux d'Hb A₂ de ces sicklémiques, qu'ils soient ou non parents de sicklanémiques adultes, est significativement plus élevé que celui de Congolais adultes à hémoglobine A vivant dans les mêmes conditions (p inférieure à 0,01 — voir table 4).

Les taux augmentés d'hémoglobine A₂ trouvés dans la sicklanémie, tant chez l'enfant que chez l'adulte, au point de se remarquer au simple examen des phérogrammes d'hémoglobine, ainsi que les taux intermédiaires des sicklémiques (table 4) paraissent difficilement explicables par des facteurs non génétiques : la déficience en acide folique, qui est une complication classique de la sicklanémie, peut peut-être être parfois invoquée, puisque la fraction A₂ est fréquemment augmentée dans les anémies mégaloblastiques, y compris les anémies folioprives (Beaven *et al.*, 1960) : ce point mériterait une recherche plus approfondie. Les sicklanémiques adultes de Kinshasa ayant fait l'objet d'un traitement préventif à l'acide folique, il semble néanmoins vraisemblable que ces élévations résultent plutôt de l'anomalie génétique à la base de l'affection, c'est-à-dire la synthèse de chaînes beta anormales, et cela par un mécanisme analogue à celui invoqué pour expliquer les élévations de l'hémoglobine A₂ caractéristiques de la β -thalassémie. D'après Lehmann et Huntsman (1966), ce mécanisme est le suivant : le locus chromosomique δ

TABLE 4

Taux d'hémoglobine A₂ chez des Congolais porteurs de l'hémoglobine s

Méthode : électrophorèse préparative en bloc d'amidon, élution et photométrie.

	Nombre	Hb A ₂	σ	$M \pm 2 \sigma$	« t »	n	Probabilité
1. Européens sains	75	2,56	0,320	1,92-3,20	0,495	125	0,70-0,60 Non significatif
2. Congolais — Hb à Sujets résidant en Belgique	50	2,47	0,476	1,52-3,42	3,014	87	moins de 0,01 Significatif
3. Congolais — Hb A + s							
a. Sujets résidant en Belgique	37	2,87	0,719	1,46-4,67	1,055	69	0,40-0,30 Non significatif
b. Sujets résidant à Kinshasa (parents de sicklanémiques adultes)	32	3,05	0,538	1,97-4,12			
4. Congolais sicklanémiques (sujets homozygotes)					0,903	41	0,40-0,30 Non significatif
a. Enfants de 2 à 6 ans résidant en Belgique	13	3,39	0,759	1,87-4,91			
b. Adultes âgés de 16 à 34 ans résidant à Kinshasa	28	3,43	0,787	1,86-5,01			

précède le locus β sur le chromosome porteur; or toute réduction de l'activité d'un gène tend à stimuler l'activité de ceux qui le précèdent et à réduire l'activité de ceux qui le suivent; il en résulte en présence d'une tare β -thalassémique inhibant l'activité au locus β une surproduction de chaînes polypeptidiques δ caractéristiques de l'hémoglobine A_2 .

Diverses constatations permettent de concevoir que dans la sicklanémie l'activité des gènes anormaux β^s est plus réduite que celle des gènes β des sujets normaux et que ceci stimule l'activité des gènes δ qui les précèdent, ce qui induit une synthèse plus active de l'Hb A_2 .

Ces constatations sont les suivantes : 1° Les hétérozygotes AS possèdent toujours plus d'hémoglobine A que d'hémoglobine s (en fait, ceci peut être dû soit à une lenteur relative de la synthèse de l'Hb s, soit à une élimination plus rapide des hématies les plus riches en Hb s); 2° les anémies ferriprives graves s'accompagnent chez les sicklémiques d'une réduction du pourcentage de l'Hb s au profit de l'Hb A (Leveré *et al.*, 1964); 3° le taux d'Hb A_2 est, comme nous l'avons montré, significativement plus élevé chez le Congolais sicklémique que chez le Congolais dépourvu d'hémoglobine s; la table 4 montre qu'au génotype β/β^s sont associés des taux intermédiaires à ceux des sujets possédant les génotypes β/β et β^s/β^s ; 4° des corps d'inclusion intraérythrocytaires sont régulièrement observés par Kleihauer *et al.* (1968) sur frottis de sang de sicklanémiques après élution acide suivant Betke et Kleihauer (1958); ces corps d'inclusion sont considérés par ces auteurs comme vraisemblablement constitués de chaînes α libres dénaturées, sur la base de l'hypothèse d'une activité réduite du gène β^s .

Des conséquences pratiques non négligeables résultent de la constatation que chez les enfants et adultes porteurs homozygotes de l'Hb s, le taux d'hémoglobine A_2 est situé entre 2 et 5 p. cent, avec une moyenne de l'ordre de 3,4 p. cent, donc différente de celle des sujets normaux : bien que le taux d'hémoglobine foetale soit souvent élevé dans la sicklanémie, on a souvent considéré que le taux de l'hémoglobine A_2 devait nécessairement y être normal, car l'élévation de cette fraction était supposée quasi spécifique de la tare thalassémique. La découverte de cas de maladie drépanocytaire à phénotype SF avec taux d'hémoglobine A_2 entre 3 et 5 p. cent incitait à classer ces cas dans les thalassodrépanocytoses, particulièrement quand les circonstances rendaient impossible la recherche du « trait » sicklémique chez les deux parents.

Les données que nous venons de rapporter nous font considérer que le dosage de l'hémoglobine A_2 dans les maladies hémolytiques à drépanocytes n'est pas à lui seul un critère valable du diagnostic

différentiel entre les deux affections, tout au moins quand les taux sont inférieurs à 5 p. cent.

III. Modifications quantitatives dues à des anomalies génétiques affectant le taux de synthèse des chaînes polypeptidiques de la globine

Il s'agit essentiellement des thalassémies (mutations à un locus régulateur) et de la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (mutation au locus opérateur δ - β). Elles sont caractérisées par des anomalies des taux relatifs des hémoglobines normales : il n'y a pas d'anomalies structurelles des chaînes polypeptidiques des globines.

Les formes de thalassémie sont multiples : leur classification est basée sur les variations quantitatives induites par des mutations dépressives de gènes régulateurs qui règlent l'activité de loci structurels α , β , γ ou δ et sur l'apparition éventuelle de tétramères à chaînes normales (hémoglobines Bart's et H).

Nous nous limiterons aux formes de thalassémie décrites jusqu'à présent chez le Congolais; toutes appartiennent à la catégorie caractérisée par une dépression de la synthèse des chaînes β de la globine (β -thalassémies); la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale, bien que présente chez les Bantous de divers pays d'Afrique, n'a pas été décrite jusqu'à présent chez le Congolais.

La présence de la tare thalassémique en Afrique Noire fut signalée en 1955 au Ghana par Edington et Lehmann et chez les Bantous du Congo en 1956 par Stijns et Charles et en 1958 par Lambotte Legrand, à l'occasion de la découverte de cas indiscutables de maladie thalassodrépanocytaire. Récemment De Broe *et al.* (1968) ont décrit une famille de race Mukongo dont trois membres, le père et deux enfants, présentaient une tare thalassémique avec expression clinique : c'est la première famille congolaise dans laquelle la symptomatologie présentée par un des porteurs fut à l'origine de la découverte de la tare, en l'absence de tout porteur d'hémoglobine s dans la famille, avec confirmation du diagnostic par le dosage des fractions de l'hémoglobine. Les sujets affectés présentaient une anémie hypochrome peu prononcée avec signes de régénération globulaire accélérée et taux de fer sérique normal; les taux des fractions de l'hémoglobine étaient les suivants :

	Hb F (%)	Hb A ₂ (%)
Père, 46 ans	2,48	4,50
Fils, 8 ans	3,08	5,16
Fils, 4 ans	5,54	5,29

Les données sont tout à fait comparables à celles obtenues chez des immigrants méditerranéens thalassémiques (table 5 et figure 6).

TABLE 5
Taux des hémoglobines A₂ et F dans 44 cas de thalassémie mineure

	Immigrants adultes en Belgique		
	Tous les cas 44 adultes	Cas confirmés par des données familiales, 27 cas, (Thalassémie majeure ou mineure chez un membre de la famille)	Sujets sains
<i>Hémoglobine F</i>			
Moyenne	1,41 %	1,27 %	0,61 %
Extrêmes	0,59-2,83 %	0,59-2,20 %	0,40-0,82 %
<i>Hémoglobine A₂</i>			
Moyenne	4,73 %	4,98 %	2,56 %
Extrêmes	2,40-9,24 %	3,40-9,24 %	1,92-3,20 %

Nationalités : 16 Grecs (10 familles), 15 Italiens (11 familles), 3 Marocains (2 familles), 4 Pakistanais (1 famille), 2 Indous (1 famille), 1 Turc, 1 Espagnol, 1 Belge.

La tare β -thalassémique étant présente chez les autochtones congolais, qui par ailleurs sont fréquemment porteurs du trait sicklé-mique (environ un sujet sur quatre dans la plupart des régions du Congo), il est normal que des cas de double hétérozygotisme y aient été décrits, car l'expression clinique de cet état est souvent grave, avec des symptômes simulant ceux de la sicklanémie. La thalassodrépanocytose a d'ailleurs été à l'origine de la découverte de cas de thalassémie mineure dans certaines familles congolaises. On sait que la maladie thalassodrépanocytaire se différencie en deux variétés suivant la présence ou l'absence d'une fraction importante d'hémoglobine A décelable à l'électrophorèse sur papier; dans la première variété on trouve de 15 à 30 p. cent d'hémoglobine A avec une fraction majeure d'hémoglobine S et des taux variables mais généralement élevés d'hémoglobine foétale et d'hémoglobine A₂ (phénotype ASF); dans la seconde variété la tare thalassémique inhibe complètement ou quasi complètement la synthèse de l'hémoglobine A et l'image obtenue à l'électrophorèse sur papier ne se différencie pas de celle qui caractérise la sicklanémie (phénotype SF). Jusque récemment seuls des cas relevant de la première variété avaient été décrits chez des Congolais (Stijns et Charles, 1956; Lambotte-

Legrand, 1958; Van Ros *et al.*, 1965); en 1968 un porteur de la variété ASF a néanmoins été trouvé et décrit par De Broe *et al.* Agé de 24 ans, originaire de Mushie (Equateur) ce patient ne présentait qu'une anémie hypochrome modérée sans hyposidérémie et avec signes de régénération globulaire accélérée; la symptomatologie était essentiellement ostéo-articulaire (ostéomyélite fémorale et crises douloureuses). Les taux des fractions de l'hémoglobine étaient les suivants : 32 p. cent d'hb A; 63 p. cent d'hb S; 1,54 p. cent d'hb F et 4,26 p. cent d'hb A₂.

Du fait de la relative bénignité de l'affection et de l'âge du patient, la question se pose de savoir si l'hémoglobine A a joué dans son cas un rôle protecteur contre les phénomènes d'hyperhémolyse et de falciformation *in vivo* qu'entraîne habituellement la présence de l'hémoglobine S à un taux élevé; dans l'ensemble des cas décrits il ne semble néanmoins pas y avoir de nette corrélation entre hémoglobine A et bénignité clinique : Went et McIver (1958) qui ont étudié à la Jamaïque une série de onze cas de thalassodrépanocytose, dont six SF et cinq ASF, rapportent des taux d'hémoglobine analogues dans les deux formes, sauf un cas qui décéda avec une anémie prononcée et qui présentait la forme ASF. En fait des cas graves sont trouvés dans les deux variétés et les revues récentes de cas ne font pas de distinction entre elles du point de vue du pronostic (Weatherall, 1965; Sagnet *et al.*, 1968).

Bien que la présence de la variété ASF au Congo soit indubitable depuis l'observation jusqu'à présent unique de De Broe, sa fréquence est certainement très faible, car son dépistage est plus aisé que celui de la variété présentant le phénotype SF, commun avec la sicklémie, du fait de l'aspect caractéristique des phérogrammes d'hémoglobine (S > A), inverse de celui des porteurs du trait sicklémique.

Au Congo les thalassodrépanocytoses SF ne se distinguent pas en général de la description classique du point de vue du taux des fractions de l'hémoglobine, de la symptomatologie et du pronostic, qui est celui d'une drépanocytose grave (Stijns et Charles, 1956). Gatti *et al.* ont néanmoins décrit en 1967 une famille congolaise exceptionnelle de ces points de vue. En effet dans chacune des trois générations étudiées un sujet présentait un phénotype SF comportant entre 32 et 41 p. cent d'hémoglobine foetale, avec taux d'hémoglobine A₂ modérément augmenté (2,90 à 3,87 p. cent). Ces taux d'hémoglobine foetale dépassent de beaucoup le taux le plus élevé de cette fraction rapporté à notre connaissance dans un cas de thalassodrépanocytose, soit 26,1 p. cent (Weatherall, 1964). Seul des trois sujets un adulte présentait des signes cliniques de

type hémolytique, avec splénomégalie, crises douloureuses abdominales, normoblastes et drépanocytes dans le sang périphérique; les deux autres sujets, la grand-mère âgée de cinquante ans et un enfant âgé de cinq ans, étaient en bonne santé; la troisième génération comportait en outre deux enfants sicklanémiques et un porteur du trait sicklémique.

Dans les trois cas SF de cette famille la distribution de l'hémoglobine fœtale parmi les hématies mise en évidence par la méthode d'élu-tion en tampon acide suivant Betke et Kleihauer (1958) était fortement hétérogène, excluant la combinaison de la sicklémie et de la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (syndrome s-« high F »).

Il existe donc chez le Congolais une combinaison génétique paraissant entrer dans le cadre des thalassodrépanocytoses, dont les porteurs sont complètement dépourvus de l'hémoglobine adulte normale, mais dont l'expression clinique est faible ou nulle; cette bénignité pourrait s'expliquer par les taux très élevés de l'hémoglobine fœtale protégeant les hématies des porteurs contre la falciformation *in vivo* et ses effets pathogènes; un argument à cet égard est le fait que des trois sujets porteurs de cette combinaison, un seul, celui présentant le taux le moins élevé d'hémoglobine fœtale, souffrait d'un syndrome hémolytique, d'ailleurs assez bénin.

Bref, seule la β -thalassémie a été décrite jusqu'à présent chez le Congolais, sous sa forme mineure; une seule famille comportant des thalassémiques a fait l'objet d'une description incluant des données quantitatives sur les fractions de l'hémoglobine: les données étaient analogues à celles constatées chez les thalassémiques méditerranéens.

La β -thalassodrépanocytose est présente au Congo sous ses deux formes caractéristiques, que l'on distingue par la présence ou l'absence d'hémoglobine A; la forme avec hémoglobine A semble très rare, un seul cas ayant été décrit jusqu'à présent (32 p. cent d'Hb A). Une forme sans hémoglobine A, mais avec taux d'hémoglobine fœtale très élevée, de l'ordre de 32 à 40 p. cent, a aussi été décrite; elle se caractérise par une grande bénignité clinique; elle est considérée par certains comme une troisième forme de β -thalassodrépanocytose (Sagnet *et al.*, 1968).

IV. Variations secondaires à des états héréditaires n'affectant pas directement la synthèse des globines ou à des facteurs d'environnement

Depuis que White et Beaven (1959) ont montré que la sphérocytose héréditaire peut s'accompagner de taux anormalement élevés

d'hémoglobine foetale, des taux anormaux de cette fraction ont été rapportés dans de nombreux cas d'affections héréditaires ou acquises influençant l'érythro-poïèse; mentionnons des leucémies aiguës, des anémies aplastiques, l'anémie pernicieuse de Biermer, des anémies mégalo-blastiques folio-prives, des anémies hypochromes ferri-prives, l'hémoglobi-nurie nocture paroxystique, des anémies sidéro-plastiques héréditaires et acquises, la trisomie D-1, le saturnisme, etc. (voir notamment Weatherall, 1965; Chernoff, 1966; Gerald, 1966).

Certaines de ces affections acquises induisent aussi des modifications de taux de l'hémoglobine A_2 : augmentations dans des anémies mégalo-blastiques de Biermer (Josephson *et al.*, 1958) ou par déficience en acide folique (Beaven *et al.*, 1960); diminutions dans des anémies hypochromes ferri-prives (Josephson *et al.*, 1958).

Comme l'indique la table 6 des taux légèrement ou moyennement augmentés d'hémoglobine foetale sont fréquemment constatés chez le Noir, en l'absence de toute hémoglobino-se. Ces augmentations entraînent par rapport aux taux trouvés chez l'Européen adulte sain des différences statistiquement significatives (table 6). Les taux d'hémoglobine A_2 par contre, dosés dans des séries analogues de sujets, ne sont pas significativement différentes (table 6).

TABLE 6

Taux d'hémoglobine foetale et d'hémoglobine A_2 chez des patients congolais adultes à hémoglobine A

Hémoglobine foetale (%)

A. 38 patients congolais (Anvers) :

moyenne : 0,81 %.
écart-type : 0,264 %.
limites : 0,28-1,34 %.

méthode : alcalidénaturation (Betke *et al.*, 1959).

Témoins (100 Européens sains) :

moyenne : 0,61 %.
écart-type : 0,107 %.
limites : 0,40-0,82 %.

différence significative.

t = 2,777

n = 138

P : moins de 0,01

Hémoglobine A_2 (%)

B. 50 patients congolais (Anvers) :

moyenne : 2,47 %.
écart-type : 0,476 %.
limites : 1,92-3,42 %.

électrophorèse en bloc d'amidon.

Témoins (75 Européens sains) :

moyenne : 2,56 %.
écart-type : 0,320 %.
limites : 1,92-3,20 %.

différence non significative.

t = 0,495

n = 125

P : entre 0,60 et 0,70

Compte tenu de la variété des états pathologiques acquis susceptibles d'augmenter l'hémoglobine foetale, il paraît vraisemblable que ces modifications trouvent leur origine dans des facteurs pathogènes d'environnement, à l'exclusion de différences génétiques. La majorité des Congolais dont les taux sont rapportés dans la table 6 présentaient effectivement des helminthiases ou d'autres parasitoses, des anémies hypochromes, d'autres affections encore, acquises dans leur milieu tropical d'origine.

Pour vérifier cette supposition, nous avons étudié l'influence de certaines de ces affections tropicales sur les taux des fractions F et A₂ de l'hémoglobine chez des Européens adultes.

TABLE 7
Influence d'affections acquises fréquentes en régions tropicales
sur le taux d'hémoglobine foetale de l'Européen adulte

Sujets de nationalité belge

Méthode : alcalidénaturation (Betke *et al.*, 1959).

	Moyennes	
	—	
1. Sujets sains : (100 sujets)	0,60 %	Limites : 0,40-0,82 %
2. Anémies ferriprives non traitées (5 sujets) (Fer sérique : moins de 50 mcg %)	0,90 %	Extrêmes : 0,61-1,57 %
3. Paludisme non traité (11 sujets) (Plasmodiums dans le sang périphérique)	1,80 %	Extrêmes : 0,63-7,52 % 6 sujets sur 11 à taux anormal (plus de 0,82 %)
4. Bilharziose intestinale non traitée (55 sujets) (Œufs de schistosomes dans les selles)	0,85 %	Extrêmes : 0,24-1,53 % 24 sujets sur 55 à taux anormal (plus de 0,82 %) Ecart-type : 0,291 % Différence significative avec les sujets sains : $t = 7,020$ $n =$ 155 p : moins de 0,01
5. Distomatose hépatique non traités (5 sujets) (Œufs de Fasciola dans la bile ou les selles)	2 sujets sur 5 à taux anormal :	1,12 % et 1,53 %
6. Fièvre typhoïde (2 sujets)		
	A	B
Avant traitement	0,88 %	0,98 %
8 jours	1,02 %	—
13 jours	—	1,06 %
21 jours	1,18 %	0,82 %

Les résultats sont rapportés aux tables 7 et 8; ils montrent que ces affections augmentent effectivement dans de nombreux cas le taux de l'hémoglobine foetale des Européens affectés; il s'agissait de cas d'anémies ferriprives, de paludisme aigu, de bilharziose intestinale, de distomatose et de fièvre typhoïde. Dans la bilharziose des taux anormaux ont été trouvés dans 24 cas sur 55; nous avons d'ailleurs montré antérieurement (Van Ros *et al.*, 1967) que les élévations les plus marquées du taux d'hémoglobine F mesuré par alcalidénaturation suivant Betke *et al.* chez les patients atteints de bilharziose s'accompagnent de l'apparition d'hématies contenant de l'hémoglobine foetale dans les frottis de sang soumis à l'épreuve d'élu-tion en milieu acide de Betke et Kleihauer (1958). La table 7 indique que c'est dans des cas de paludisme aigu que les taux les plus élevés ont été constatés.

TABLE 8
Influence d'affections acquises fréquentes en régions tropicales
sur le taux d'hémoglobine A₂ de l'Européen adulte

Sujets de nationalité belge

Méthode : électrophorèse en bloc d'amidon

	Moyennes —	
1. Sujets sains 100 sujets	2,56 %	Limites : 1,92-3,20 %
2. Anémies ferriprives non traitées (6 sujets) (Fer sérique : moins de 50 mcg %)	1,97 %	Extrêmes : 1,71-2,72 % 4 sujets sur 6 à taux bas (moins de 1,92 %)
3. Paludisme non traité (12 sujets) Plasmodiums dans le sang péri- phérique	2,46 %	Extrêmes : 1,94-2,90 % Taux normaux chez tous les sujets
4. Bilharziose intestinale non traitées (55 sujets) (Œufs de schistosomes dans les selles)	2,77 %	Extrêmes : 1,68-4,74 % 10 sujets sur 55 à taux élevé (plus de 3,20 %) 4 sujets sur 55 à taux bas (moins de 1,92 %) Ecart-type : 0,607 % Différence significative avec les sujets sains : t = 3,860 n = 130 P : moins de 0,01
5. Distomatose hépatique non traitée (5 sujets) (Œufs de Fasciola dans la bile ou les selles)	1 sujet sur 5 à taux anormal : 3,51 % 1 sujet sur 5 à taux limite : 3,20 %	
6. Fièvre typhoïde (2 sujets à Hb F augmentée; voir table 7)		Taux normaux avant traitement (2,79 % et 2,30 %) et pendant le traitement.

Le taux de l'hémoglobine A_2 est moins souvent affecté (table 8) : le paludisme aigu est resté sans effets dans les 11 cas étudiés; des taux inférieurs au taux normal limite ont été constatés dans quatre cas d'anémies ferriprives sur six; des augmentations et des diminutions en dehors des limites de la normalité ont été trouvées dans respectivement 10 et 4 cas de bilharziose sur 55; en fait des taux anormalement élevés sont constatés dans plus de la moitié des bilharzioses récentes sans anémie (Van Ros *et al.*, 1967).

Bref, les influences pathogènes provenant de l'environnement tropical suffisent à expliquer l'augmentation significative du taux moyen de l'hémoglobine foetale trouvée chez l'Africain; ces facteurs pathogènes modifient moins souvent le taux de l'hémoglobine A_2 et elles le font soit dans le sens d'une diminution, soit en l'augmentant : c'est pourquoi chez les Noirs non-thalassémiques et dépourvus d'hémoglobine anormale la moyenne des taux d'hémoglobine A_2 n'est pas significativement différente de celle trouvée chez l'Européen.

Du fait de la fréquence des élévations dues à l'environnement le dosage de l'hémoglobine foetale par alcalidénaturation semble d'un intérêt limité dans les enquêtes sur la fréquence de la thalassémie en régions tropicales. La détermination du taux de l'hémoglobine A_2 devrait donner des indications beaucoup plus significatives à certaines conditions :

1. La méthode de dosage adoptée devrait être suffisamment précise; notamment les méthodes électrophorétiques avec densitométrie des phérogrammes ont donné des résultats décevants et sont en fait semi-quantitatives; ainsi Neel *et al.* (1961), cherchant à estimer la fréquence de la thalassémie au Libéria, ont trouvé sur 570 échantillons de sang étudiés par électrophorèse sur papier et densitométrie 46 cas d'élévations de l'hémoglobine A_2 au-dessus de la limite de la normale, soit 8 p. cent des cas; le taux de 33 de ces 46 sujets à Hb A_2 élevée put être déterminé ultérieurement par dosage photométrique après électrophorèse préparative en bloc d'amidon et élution des fractions : seuls 12 d'entre eux fournirent effectivement un taux anormal.

2. Il y a lieu de tenir compte de ce que les anémies hypochromes ferriprives, si fréquentes en milieu tropical, abaissent très fréquemment le taux de l'hémoglobine A_2 ; de ce fait des thalassémiques atteints d'une affection anémiantique comme l'ankylostomose peuvent présenter temporairement un taux normal, qui redevient élevé après traitement martial efficace de l'anémie (Flatz *et al.*, 1965).

3. Le diagnostic de thalassémie posé après dosage ne devrait être considéré comme définitif que si des constatations analogues

sont faites chez des membres de la famille du sujet, de préférence les parents et si d'autres investigations biologiques concordent avec le diagnostic (morphologie globulaire caractéristique sur frottis, taux d'alcalidénaturation augmenté, fragilité osmotique diminuée, taux de fer sérique normal ou augmenté, etc.).

BIBLIOGRAPHIE

- Atwater, J., Schwartz, I. R. et Tocantins, C. M., A variety of human haemoglobin with four distinct electrophoretic components. *Blood*, 1960, **15**, 901.
- Baglioni, C. et Ingram, V. M., Abnormal human haemoglobins; v. Chemical investigation of haemoglobins A, G, C, X from one individual. *Biochim. biophys. Acta*, 1961, **48**, 253.
- Ball, E. W., Meynell, M. J., Beale, D., Kynoch, P., Lehmann, H. et Stretton, A. O. W., Haemoglobin $A_2 : \alpha_2 \delta_2$ 16 Glycine \rightarrow arginine. *Nature*, 1966, **209**, 1217.
- Barnabas, J. et Müller, C. J., Haemoglobin Lepore Hollandia. *Nature*, 1962, **194**, 931.
- Beaven, G. H., Ellis, M. J. et White J. C., Studies on human foetal haemoglobin II. Foetal haemoglobin levels in healthy children and adults and in certain haematological disorders. *Brit. J. Haemat.*, 1960, **6**, 201.
- Beaven, G. H., Gratzner, W. B., Stevens, B. L., Shooter, E. M., Ellis, M. J., White, J. C. et Gillespie, J. E. O., An abnormal haemoglobin (Lepore/Cyprus) resembling haemoglobin Lepore and its interaction with thalassaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1964, **10**, 159.
- Betke, K. et Kleihauer, E., Fœtaler und bleibender Blutfarbstoff in Erythrocyten und Erythroblasten von menschlichen Fœten und Neugeborenen. *Blut*, 1958, **4**, 241.
- Betke, K., Marti, H. R. et Schlicht, I., Estimation of small percentages of fetal haemoglobins. *Nature*, 1959, **184**, 877.
- Burke, J., De Bock, G. et De Wulf, O., La drépanocytose simple et l'anémie drépanocytaire au Kwango. *Mém. Acad. roy. Sci. colon. Cl. Sci. nat. méd.*, 1958, **7**, 1.
- Chernoff, A. I., Fetal Hemoglobin in hemoglobinopathies other than thalassemia. in « Fetal Hemoglobin », Report of the Fifty-second Ross Conference on Pediatric Research, Fomon, S. J., éd., Columbus, 1966, p. 55.
- Clegg, J. B., Naughton, M. A. et Weatherall, D. J., An improved method for the characterization of human haemoglobins mutants: identification of $\alpha_2 \beta_2$ ^{95 Glu} Haemoglobin N (Baltimore). *Nature*, 1965, **207**, 945.
- Cook, C. D., Brodie, H. R. et Allen, D. W., Measurements of fetal hemoglobin in newborn infants. *Pediatrics*, 1959, **20**, 272.
- De Broe, M., Van Ros, G. et Michaux, J. L., Etude de deux formes de thalassémie chez des Congolais: tare β -thalassémique simple dans une famille et premier cas de β -thalassodrépanocytose avec taux élevé d'hémoglobine A. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1968, **48**, 541.
- Delbrouck, J., Contribution à la génétique de la sicklémie. Maintien de la fréquence élevée de la sicklémie au Congo Belge. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1958, **38**, 103.
- Dherte, P., Vandepitte, J., Ager, J. A. M. et Lehmann, H., Stanleyville I and II. Two new variants of adult haemoglobin. *Brit. med. J.*, 1959, **1**, 1328, **2**, 282.
- Edington, G. M. et Lehmann, H., Expression of the sickle cell gene in Africa. *Brit. med. J.*, 1955, **1**, 1308.

- Flatz, G., Pik, G. et Springam, S., Haemoglobinopathies in Thailand; II. Incidence and distribution of elevations of haemoglobin A_2 and haemoglobin F: a survey of 2.790 people. *Brit. J. Haemat.*, 1965, **11**, 227.
- Gaffney, P. J. et Lehmann, H., Communication personnelle., 1968.
- Gatti, F., Nicolas, J., Van Ros, G. et Vandepitte, J., Trois cas de β -thalassodrépanocytose avec taux très élevés de l'hémoglobine alcalirésistante dans une famille congolaise. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1967, **47**, 313.
- Gerald, P. S., Fetal hemoglobin in hypoplastic and aplastic anemias. In «Fetal Hemoglobin», report of the fifty-second Ross Conference in Pediatric Research, Fomon, S., éd., Columbus, 1966, p. 64.
- Gerald, P. S. et Diamond, L. K., The diagnosis of the thalassemia trait by starch block electrophoresis. *Blood*, 1958, **13**, 61.
- Horton, B. F., Hahn, D. A. et Huisman, T. A. J., Slight increase of fetal hemoglobin in apparently healthy Negroes. *Acta haemat.*, 1965, **33**, 312.
- Huisman, T. H. J., Normal and abnormal human hemoglobins, in *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 6, Sobotka, H. et Stewart, C. P., éd., New York, 1963, p. 300.
- Josephson, A. M., Masri, M. S., Singer, L., Dworkin, D. et Singer, K., Starch-block electrophoretic studies of human hemoglobin solutions. II. Results in cord blood, thalassemia and other hematologic disorders; comparison with Tiselius electrophoresis. *Blood*, 1958, **13**, 543.
- Kleihauer, E., Huisman, T. H. J. et Brown, A. K., Non publié; communication personnelle de E. Kleihauer, 1968.
- Kunkel, H. G. et Wallenius, G., New hemoglobin in normal adult blood. *Science*, 1955, **122**, 285.
- Labie, D., Schroeder, W. A. et Huisman, T. H. J., The amino-acid sequence of the δ - β chains of hemoglobin Lepore Augusta = Washington. *Biochim. biophys. Acta*, 1966, **127**, 428.
- Lambotte-Legrand, J. et Lambotte-Legrand, C., Notes complémentaires sur la drépanocytose (sicklémie). III. Les salmonelloses dans l'anémie drépanocytaire et microdrépanocytaire. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1958, **38**, 535.
- Lehmann, H. et Carrell, R. W., Variations in the structure of human haemoglobin, with particular reference to the unstable haemoglobins. *Brit. med. Bull.*, 1969, **25**, 14.
- Lehmann, H. et Huntsman, R. G., Man's haemoglobins, including the haemoglobinopathies and their investigation. North-Holland Publ. Co, Amsterdam, 1966.
- Levere, R. D., Lichtman, H. C. et Levine, J., Effect of iron-deficiency anaemia on the metabolism of the heterogenic haemoglobins in sickle-cell trait. *Nature*, 1964, **202**, 498.
- Michaux, J. L., Les immunoglobulines des Bantous à l'état normal et pathologique. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1966, **46**, 558.
- Michaux, J. L., De Broe, M. et Van Ros, G., La sicklanémie de l'adulte au Congo-Kinshasa. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1969, **49**, sous presse.
- Neel, J. V., Robinson, A. R., Zuelzer, W. W., Livingstone, F. B. et Sutton, H. E., The frequency of elevations in the A_2 and fetal hemoglobin fractions in the natives of Liberia and adjacent regions, with data on haptoglobin and transferrin types. *Am. J. hum. Genetics*, 1961, **13**, 262.
- Perutz, M. F. et Lehmann, H., Molecular pathology of human haemoglobins. *Nature*, 1968, **219**, 902.
- Robinson, A. R., Robson, M., Harrison, A. P. et Zuelzer, W. W., A new technique for differentiation of hemoglobins. *J. Lab. clin. Med.*, 1957, **50**, 745.
- Sagnet, H., Levourch, C., Delprat, J., Revil, H., Thomas, J. et Mafart, Y., Les thalasso-drépanocytoses. *Médecine tropicale*, 1968, **28**, 591.

- Serjeant, G. R., Richards, R., Barbor, P. R. H. et Milner, P. F., Relatively benign sickle-cell anaemia in 60 patients aged over 30 in the West Indies. *Brit. med. J.*, 1968, **3**, 86.
- Singer, K., Chernoff, A. I. et Singer, L., Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle-cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali-denaturation. *Blood*, 1951, **6**, 413.
- Stijns, J. et Charles, P., La tare thalassémique chez les Bantous d'Afrique Centrale. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1956, **36**, 763.
- Thorup, O. A., Itano, H. A., Wheby, M. et Leavell, B. S., Hemoglobin J. *Science*, 1956, **123**, 889.
- Vandepitte, J. et Dherte, P., Enquête sur les hémoglobines anormales à Stanleyville. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1959, **39**, 711.
- Van Ros, G., Méthode de séparation et de purification des fractions de l'hémoglobine par électrophorèse en bloc d'amidon; application au dosage de l'hémoglobine A₂. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1966, **46**, 355.
- Van Ros, G., Beale, D. et Lehmann, H., Haemoglobin Stanleyville II (α 78 asparagine \rightarrow lysine). *Brit. med. J.*, 1968, **4**, 92.
- Van Ros, G., Janssens, P. G. et De Muynck, A., Sicklanémie ou interaction sicklémiq-ue-thalassémique? Les moyens actuels du diagnostic et leur application à un cas de beta-thalassodrépanocytose. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1965, **45**, 211.
- Van Ros, G., Janssens, P. G. et Fonteyne, J., Episodes d'hyperhémolyse et variations des taux des hémoglobines foetale et A₂ au cours de schistosomiasis humaines. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1967, **47**, 67.
- Verhoeven, L. et Van Ros, G., Variants G Philadelphia et G₂ de l'hémoglobine chez un immigrant marocain en Belgique. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1968, **48**, 225.
- Weatherall, D. J., Abnormal haemoglobins in the neonatal period and their relationships to thalassaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1963, **9**, 265.
- Weatherall, D. J., The relationship of haemoglobin Bart's and H to α -thalassaemia. *Problems in Cooley's anemia*. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1964, **119**, 463.
- Weatherall, D. J. *The thalassaemia syndromes*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.
- Went, L. N. et McIver, J. E., Sickle-cell anaemia in adults and its differentiation from sickle-cell thalassaemia. *Lancet*, 1958, **2**, 824.
- Went, L. N. et McIver, J. E., An unusual type of hemoglobinopathy resembling sickle-cell thalassaemia in a Jamaican family. *Blood*, 1958, **13**, 559.
- White, J. C. et Beaven, G. H., Foetal haemoglobin. *Brit. med. Bull.*, 1959, **15**, 33.
- Wintrobe, M. M., *Clinical Hematology*. Philadelphia, Sixth ed., 1967, p. 732.
- Zipursky, A., Fetal hemoglobin levels in the fetus and the newborn and the postnatal decline of fetal hemoglobin levels. In «Fetal Hemoglobin», report of the fifty-second Ross Conference on Pediatric Research, Fomon, S., éd., Columbus, 1966, p. 14.