

La drépanocytose : problème de l'Afrique

Labie D¹, Elion J²

1. Inserm, UMR 1016, Institut Cochin, Paris, France

2. Inserm, UMR 763, Hôpital Robert Debré, Paris, France; Université Paris Diderot, Faculté de médecine, Paris, France; Université des Antilles et de la Guyane, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

Med Trop 2010; **70** : 449-453

RÉSUMÉ • La drépanocytose est une maladie génétique due à la substitution d'un acide glutamique par une valine dans la chaîne β de l'hémoglobine. Elle a été mise en évidence initialement aux USA où ont été menées une grande partie de recherches, sur des sujets d'origine africaine, mais est devenue ubiquitaire. C'est en Afrique subsaharienne que se constatent l'épidémiologie la plus importante, et les formes les plus sévères souvent mortelles pour les enfants de moins de 5 ans. L'évolution clinique est comparable aux descriptions faites dans les pays industrialisés, marquée par un trépied symptomatique, anémie hémolytique, crises douloureuses et susceptibilité aux infections. Des variables, tant génotypiques que phénotypiques, ont été constatées en Afrique d'une zone à l'autre. L'aggravation est due à la conjugaison de divers facteurs. La coexistence permanente avec le paludisme à *Plasmodium falciparum* est un de ces facteurs, avec l'omniprésence de pyogènes auxquels s'ajoutent une structure démographique favorisant l'endogamie, l'insuffisance des systèmes de santé et des conditions socio-économiques de pauvreté. Cent ans de recherche ont permis de comprendre les mécanismes physiopathologiques, qu'améliore un premier traitement rationnel par l'hydroxyurée. La drépanocytose reste, cependant, en Afrique un problème majeur dont les conditions de prise en charge ne peuvent, au moins à l'heure actuelle, être les mêmes que dans les pays industrialisés.

MOTS-CLÉS • Drépanocytose. Afrique. Paludisme. Pyogènes. Santé publique.

THE PROBLEM OF SICKLE CELL DISEASE IN AFRICA

ABSTRACT • Sickle cell disease is a genetic blood disorder caused by a glutamic to valine acid substitution in the beta chain of the hemoglobin protein. It was first reported in the United States where most research has been carried out on subjects of African descent. It is diffused throughout the world. Epidemiological data show that the highest incidence of sickle cell anemia is in sub-Saharan Africa where the severest forms are often fatal in children under the age of 5 years. The clinical course of the disease in Africa is comparable to that described in industrialized countries. The three cardinal symptoms are hemolytic anemia, painful episodes, and susceptibility to infection. Genotype and phenotype variations have been observed from one zone to another in Africa. Greater severity is due to a combination of various factors including constant coexistence with *Plasmodium falciparum* malaria and omnipresence of pyogenic factors as well as to the unfavorable demographic setting involving endogamy, poor healthcare facilities, and poor socio-economic conditions. A hundred years of research has provided a good understanding of the pathophysiological mechanisms that can sometimes be improved by to primary hydroxyurea therapy. Sickle cell disease remains a major health problem in Africa where patients do not currently benefit from the same treatment as in industrial countries.

KEY WORDS • Sickle cell disease. Africa. Malaria. Pyogenic factors. Public health.

La drépanocytose est une maladie génétique, probablement la plus fréquente au monde, que des migrations, contraintes ou spontanées, ont maintenant rendue ubiquitaire. Deux foyers majeurs d'origine restent dominants, l'Afrique subsaharienne d'une part, et un arc arabo-indien englobant sans doute l'Iran et le Pakistan (figure 1). C'est, cependant, en Afrique, dans une zone que l'on a définie comme s'étendant du Sahara au Zambèze, que la drépanocytose pose le problème le plus sévère. Elle y serait statistiquement plus grave qu'en Inde, et a été l'objet ces dernières années de travaux multiples. Certaines de ces études, centrées sur l'histoire naturelle et l'épidémiologie, ne pouvaient être faites que sur place. Un contexte particulier d'autre part, lié à l'intrication permanente de la drépanocytose avec le paludisme et des infections à pyogènes, ainsi qu'aux données socio-économiques et aux systèmes de santé, différencie ces études de celles qui sont menées dans les pays industrialisés d'immigration. Pendant quelques années au moins, cependant, les enquêtes et travaux ont été rythmés par de grandes étapes scientifiques. Ces étapes (milestones, bornes sur la route) correspondent à des découvertes faites en majorité aux USA où la popu-

lation immigrée d'origine africaine est abondante. Bien que des descriptions médicales anciennes prouvent que la maladie drépanocytaire - sans son nom - était connue en Afrique depuis longtemps (1), il n'est pas inutile de rappeler schématiquement les étapes de la connaissance.

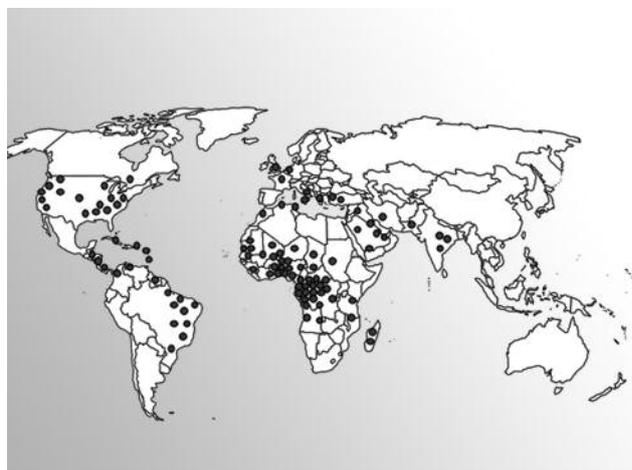


Figure 1. Répartition géographique de la drépanocytose.

• Correspondance : dominique.labie@inserm.fr

• Article reçu le 1/10/2010, définitivement accepté le 3/11/2010

Les grandes étapes historiques

La première date à retenir est 1910, un médecin de Chicago, le DR JB Herrick, constate sur le frottis sanguin d'un étudiant antillais venu de la Grenade l'existence de poikilocytes et de cellules déformées, dont certaines en faucille, d'où le nom de « sickle cell » (2). En 1917, Emmel démontre la possibilité d'un diagnostic sur lame séchée et scellée (3). On a ensuite mis en évidence le rôle de la désoxygénation et du pH. Les premières études épidémiologiques, en Amérique remontent à 1940 : des cellules falciformes inductibles par désoxygénation s'observent chez 7-10% des Afro-Américains, on différencie *in vivo* des sujets anémiques (SCA, sickle cell anemia) de ceux qui ne le sont pas (sickle cell trait). La protection des nouveau-nés a été constatée par les pédiatres en 1948, la maladie ne se développant que dans le courant de la première année (4). Une avancée majeure est ensuite la démonstration en 1949 par Pauling *et al.*, utilisant l'électrophorèse en phase liquide de Tiselius, d'une spécificité électrophorétique : l'hémoglobine (Hb) des sujets anémiques diffère de celle des témoins (HbS vs HbA), on constate l'existence des deux constituants chez les sujets porteurs du trait, introduisant ainsi le concept de « maladie moléculaire » (5). Presque simultanément diverses études familiales montrent que les parents d'un enfant SCA sont tous deux porteurs du trait (6). Les électrophorèses de zone, sur différents supports (papier, amidon, acétate de cellulose...) permettent des études de série et mettent en évidence une autre Hb anormale appelée HbC (7). L'étape fondamentale suivante est la démonstration par Ingram en 1956 de la différence de structure primaire de l'Hb responsable des anomalies fonctionnelles : remplacement d'un acide glutamique par une valine dans le cas de l'HbS (8), de ce même acide glutamique par une lysine dans celui de l'HbC (9). La publication en 1960 par Perutz *et al.* de la première étude cristallographique aux rayons X de l'hémoglobine permet alors de situer dans l'espace le changement induit par les hémoglobines anormales (10). Elle est suivie par un très grand nombre d'études physico-chimiques qu'on ne détaillera pas ici, qui ont progressivement permis d'approfondir et de comprendre les troubles fonctionnels de cette maladie drépanocytaire. La mise en évidence des différentes hémoglobines exprimées au cours de l'évolution ontogénique, la détermination de leur structure primaire expliquent pourquoi la maladie drépanocytaire n'apparaît chez l'enfant qu'au bout de quelques mois quand l'Hb fœtale (HbF) est remplacée par l'HbA (11). Cette revue sommaire est évidemment très incomplète. Elle présente, cependant, l'essentiel des données à partir desquelles ont été effectuées les études sur la drépanocytose en Afrique. Enfin de nombreux travaux, en particulier de l'équipe de Hebbel, ont exploré les désordres rhéologiques de la maladie drépanocytaire et leurs conséquences fonctionnelles (12).

Les premières enquêtes épidémiologiques en Afrique

Ces études ont été d'abord en majorité le fait de scientifiques occidentaux. Il n'est pas question dans cette courte revue de les citer toutes. On en retiendra quelques-unes particulièrement démonstratives. On peut ainsi citer les travaux de Lehmann et Raper en Ouganda et au Congo Brazzaville entre 1949 et 1964 (13), les enquêtes de Livingstone au Libéria en 1957-1950 (14), celles de Cabannes en Côte d'Ivoire et dans les pays limitrophes, Libéria, Ghana, ex-Haute-Volta (15). On retiendra une enquête de Thuilliez

au Gabon (16), d'autres travaux de Mafart, de Hiernaux, ciblés sur la Haute-Volta et le Congo (17, 18), et ceux de Sankale à l'hôpital de Dakar (19) ou de Konotey-Ahulu au Ghana (20). Presque toutes ces enquêtes ont été faites sur des séries courtes de quelques centaines d'individus et n'ont donc pas de valeur épidémiologique statistique. Une mention particulière doit être faite des travaux de l'équipe belge de Vandepitte et Stijns dans l'ex-Congo belge et au Rwanda-Burundi (21). Ces enquêtes ont concerné près de 20 000 sujets en milieu urbain et plus de 30 000 en milieu rural, elles montrent une fréquence du gène β^S de 25 à 30%, laissant présumer la naissance de 1 à 2% d'enfants SS.

Utilisant initialement le test d'Emmel sur lame, les premières explorations ne distinguaient pas les formes homozygotes des hétérozygotes. L'emploi de techniques discriminatives a, cependant, rapidement permis de constater le faible nombre de sujets homozygotes ayant survécu au delà des toutes premières années de vie ; les proportions observées ne respectaient pas la loi de Hardy Weinberg, rendant compte d'une ségrégation mendélienne équilibrée dans une population. Au Congo, sur 1 879 cas de sujets SS, 15 seulement avaient plus de 18 ans. Au cours d'une enquête faite en Haute-Volta (Burkina Faso) sur 1 000 échantillons, des taux similaires des gènes β^S et β^C ont été observés ((15%), mais on ne relevait qu'un seul homozygote SS de moins d'un an (22). L'histoire naturelle de la drépanocytose en Afrique révélait, cependant, d'un pays à l'autre, des inégalités de la fréquence du mutant et de la survie des homozygotes.

Confirmant le fait que la mutation drépanocytaire n'est pas qu'africaine, c'est dès 1952 que Lehmann avait constaté l'existence de sujets SS chez des Indiens védiques (23). Et c'est en 1970 qu'un criblage chez les travailleurs de la Standard Oil en Arabie Saoudite a montré une proportion non négligeable de sujets SS (42/270) de plus de 18 ans dont la plupart n'étaient pas malades et avaient un taux d'Hb >10g/L (24).

L'usage, depuis quelques années d'un criblage néonatal fournit, en matière d'épidémiologie, des données qui, sans être complètes, s'approchent davantage de la réalité. Il convient de signaler en particulier les enquêtes effectuées en République Démocratique du Congo (RDC, ex-Congo belge, ex-Zaïre) (25). Le criblage a ici porté sur 31 304 nouveau-nés ; effectué à Kinshasa, il a couvert une large proportion de groupes ethnolinguistiques, et peut être considéré comme une bonne approximation des données épidémiologiques. Avec des différences d'un groupe à l'autre qui pourront être précisées, ce criblage a montré 5 276 (16,9%) porteurs du trait drépanocytaire et 428 (1,4%) homozygotes SS. Dans la fréquence des homozygotes intervient de façon certaine un système endogamique encore très prégnant dans les villages.

Présentation clinique de la drépanocytose en Afrique

La maladie se présente majoritairement avec des signes comparables à ceux qui ont été décrits en Amérique. Il s'agit d'une anémie hémolytique chronique, émaillée de crises vaso-occlusives douloureuses ; plus qu'en Amérique, cependant ; il faut noter l'importance d'une sensibilité aux infections ; toutes les premières descriptions insistent sur leur importance comme cause précoce de mortalité, souvent même avant qu'un diagnostic de drépanocytose n'ait été formulé (26). La sévérité de la forme SCA est, cependant inégale d'un foyer à l'autre (27). Les études génotypiques ont, en parallèle, mis en évidence un contexte génétique variable, distin-

quant trois foyers majeurs nettement distincts et génétiquement homogènes : l'extrême Ouest Atlantique centré sur Dakar, l'ensemble des pays du golfe du Bénin, et l'Afrique Centrale Bantoue (28). Ces foyers correspondent sans doute à des mutations d'origine différentes, ou tout au moins à des conversions géniques très anciennes, remontant au temps où l'agriculture a remplacé la civilisation de chasse et cueillette. Au niveau statistique on observe une corrélation entre le terrain génétique et la gravité des signes cliniques et hématologiques, la maladie serait moins sévère en Afrique Occidentale Atlantique, et plus grave dans les pays d'Afrique Centrale. Ces corrélations statistiquement significatives présentent, cependant, un nombre considérable d'exceptions et ne permettent jamais de présumer de l'évolution d'un cas individuel. Les travaux multiples, menés depuis plus de 20 ans, cherchent à définir les facteurs modulateurs de gravité ; les phénomènes d'adhérence à l'endothélium vasculaire ont, en particulier, fait l'objet d'études approfondies, dues initialement à l'équipe de Hebbel (29), mais aussi à des équipes françaises (30).

Certains symptômes ont été décrits plus spécifiquement en Afrique qu'ailleurs ; une splénomégalie persistante, sans doute en rapport avec l'infestation palustre chronique, ainsi qu'une hépatomégalie fréquente. Des épistaxis abondantes avaient été signalées au Ghana (31), elles s'avèrent très fréquentes en RDC.

La notion de maladie drépanocytaire, initialement réservée aux sujets homozygotes SS, couvre également les hétérozygotes composites S/C ou S/Thal. L'origine du gène β^C a été localisée au niveau du plateau voltaïque et a diffusée de façon concentrique dans toute l'Afrique de l'Ouest où l'hétérozygote SC peut être aussi fréquent que l'homozygote SS. Ces formes, statistiquement moins sévères, auraient contribué à la diffusion du gène β^S . Elles présentent quelques signes plus spécifiques, en particulier au niveau de la rétine. Les formes composites S/C ont aussi diffusé vers l'extrême Ouest et existent au Sénégal. Elles sont en revanche très rares en pays Bantou, dues alors à des migrations individuelles. Les formes composites S/Thal, quoique moins fréquentes, s'observent principalement en Afrique Occidentale.

Deux facteurs modulateurs sont susceptibles de modifier l'expression phénotypique de la drépanocytose. Les α -thalassémies délétionnelles, en diminuant la concentration intra-érythrocytaire d'hémoglobine, peuvent atténuer la sévérité de la maladie ; elles sont de fréquence inégale selon les foyers, aux environs de 10 % dans l'Ouest sénégalais, mais pouvant atteindre 50 % dans certains foyers bantous. Un autre élément modulateur est une surexpression génétique de l'hémoglobine fœtale qui s'oppose au phénomène de falciformation (32). D'assez nombreux cas, individuels et familiaux, ont été signalés, surtout dans la région du golfe du Bénin.

Drépanocytose et paludisme à *Plasmodium falciparum*

Les premières observations remontent à 1949 et à l'hypothèse formulée par Haldane (33). Si la drépanocytose homozygote est une maladie grave qui permet rarement la survie jusqu'à l'âge de la reproduction, la fréquence du gène chez les hétérozygotes ne s'explique que par une pression sélective forte assurant leur survie préférentielle ; le paludisme est présenté comme le facteur sélectif le plus probable. Différentes études de populations et la quasi-superposition des zones d'infection palustre avec la fréquence endémique du gène β^S , justifie l'hypothèse d'un polymorphisme équilibré (balanced polymorphism) qui est également confortée par des études

cliniques (34). L'infection parasitaire a lieu chez le sujet AS comme chez le sujet AA, mais la densité parasitaire intracellulaire est nettement moindre, et les formes cliniques graves moins fréquentes. Il faudra, cependant, attendre quelques années pour que soit fournies des explications moléculaires et cellulaires. En 1970 Luzzatto fournit une première explication *in vitro* : en milieu réducteur la vitesse de falciformation des cellules AS infectées est 2 à 3 fois plus rapide que celle des cellules AA (35). L'extrapolation *in vivo* présume une falciformation en circulation profonde peu oxygénée, et le « suicide » des cellules AS séquestrées au niveau splénique. La mise au point de techniques de culture du *Plasmodium* a permis dans les années suivantes des études cellulaires *in vivo* (36). Les travaux de Roth, et de Friedman, mettant les cellules AS en oxygénation réduite, observent une falciformation, dans laquelle ils font intervenir une baisse du pH et une perte de potassium (37). Les équipes d'Oxford, enfin, Pasvol et Weatherall, travaillant dans des conditions plus physiologiques, en aérobie et en pression d'oxygène réduite à 5 %, observent une diminution et de la vitesse d'invasion et du taux de croissance du parasite dans les cellules AS (38). Une falciformation préalable n'est pas nécessaire, mais la microscopie électronique permet d'observer la formation de particules plus denses et une rigidification cellulaire. Ces travaux, complémentaires des études cliniques, confirment bien au niveau cellulaire l'existence d'une pression sélective en faveur de la survie des sujets AS. Ces données, universellement admises, sont intégrées depuis lors dans la prise en charge des sujets drépanocytaires dont la plupart vivent en zone d'endémie palustre.

Elles se compliqueraient du fait de travaux récents sur la comorbidité des hémoglobinopathies et du paludisme. La notion de protection, en effet, était centrée sur la transmission du *Plasmodium* à l'homme par l'anophèle. Une étude approfondie, menée au Burkina pendant 3 ans sous la coordination de l'équipe de Modiano, Université de la Sapienza, Rome, a ciblé le passage de retour de l'homme vers l'anophèle au cours d'un nouveau repas sanguin (39). On sait que la reproduction dans l'organisme humain est un cycle asexué qui, après épuisement, donne lieu à la formation de gamètes sexués. C'est le prélèvement de ces gamètes qui permet le développement chez l'anophèle du cycle sexué dont l'aboutissement permettra une nouvelle piqûre infectante. L'étude récente, menée *in vivo* et *ex vivo* dans des conditions très rigoureuses, a montré que la

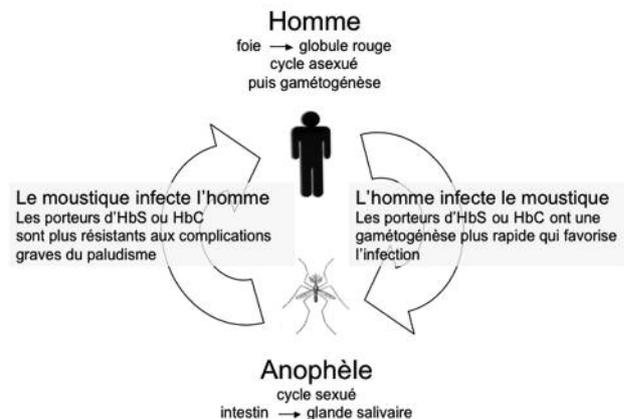


Figure 2. Le cycle du *Plasmodium falciparum*.

Interactions entre les hémoglobines anormales S et C d'une part avec la présentation de du paludisme chez les porteurs et d'autre part avec l'infection du moustique par l'homme.

gamétogénèse est nettement plus rapide chez les sujets porteurs d'une hémoglobine anormale, S ou C, accélérant par conséquent le cycle du parasite et favorisant sa survie (figure 2). Cette étude magistrale demande évidemment à être reproduite sur d'autres séries que celles du Burkina. Elle modifie, cependant, en profondeur la conception des rapports hémoglobinopathies/paludisme en Afrique.

Drépanocytose et infections à pyogènes

Le risque accru d'infections bactériennes chez les enfants drépanocytaires, comme cause de mortalité précoce, a été signalé dès les premières investigations. Des publications nombreuses sont, cependant, difficilement comparables : recrutement des séries étudiées, standardisation des techniques sont variables, il y a ou non une série de contrôle. Un travail récent, paru dans *Lancet Infect Dis* présente un recensement très complet des publications faisant état d'infections bactériennes, septicémie, méningite, pneumonie (40) Les auteurs relèvent celles qui paraissent les plus valables, en RDC, au Nigéria, au Kenya et au Sénégal. Toutes font état d'une susceptibilité accrue aux infections, et le calcul, sur la somme des données, aboutit à un risque accru environ 19 fois. Le pathogène le plus fréquemment en cause est le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), mais il n'est pas rare qu'une infection soit due à *Haemophilus influenzae*. Le risque de mortalité est trouvé maximal entre 6 mois et 3 ans. Les auteurs invoquent une déficience immunitaire sans en donner la nature exacte, et invoquent un déficit d'activité de l'opsonine sérique.

Perspectives

Une majorité de travaux a été menée sur les populations noires américaines, et on a souvent cherché à transposer telles quelles les observations à l'étude de sujets africains. Si ce raisonnement est au moins partiellement valable dans les grandes villes et concernant une classe sociale relativement aisée, il n'est pas applicable de façon générale. Il existe sûrement des différences génétiques, elles sont mal précisées ; les populations africaines sont des groupes ethnolinguistiques assez homogènes, mais non complètement identifiés, alors que les populations drépanocytaires américaines sont le résultat de croisements multiples entre les différentes origines africaines et des gènes potentiellement modulateurs d'origine européenne.

Mais les différences sont surtout liées à l'environnement : le système de santé américain assure de façon quasiment complète un diagnostic précoce et une prise en charge permanente comportant une variété de thérapeutiques, toutes dispositions qui n'existent que de façon très sporadique en Afrique. Ces différences du système de santé sont dues à des différences socio-économiques, mais aussi à l'implantation très dispersée des malades dans les villages.

La différence majeure, et irréductible à l'heure actuelle, reste la coexistence permanente du paludisme à *Plasmodium falciparum* dont on a vu plus haut les conséquences, à la fois survie sélective des hétérozygotes AS et accélération du cycle de gamétogénèse avec réinfection de l'anophèle vecteur. Cette comorbidité, quasiment universelle, n'existe pas chez les sujets drépanocytaires américains. Elle pose le problème d'une prise en charge simultanée des deux pathologies. Il faut y ajouter la fréquence des infections à pyogènes et la mortalité précoce qu'elle entraîne.

Seule une minorité de sujets SS bénéficie en Afrique de vaccinations, en particulier antipneumococcique, et d'une pénicillinothérapie orale systématique, et la transposition du suivi pratiqué aux USA reste sans doute une illusion.

Références

- Konotey-Ahulu FID. The sickle cell disease patient. Macmillan Education London 1991.
- Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern med* 1910; 6 : 517-21.
- Emmel VE. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Arch Intern Med* 1917; 20 : 586-98.
- Watson J. The significance of the paucity of sickle cells in newborn Negro infants. *Am J Med Sci* 1948; 215 : 519-23.
- Pauling L, Itano H, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia: a molecular disease. *Science* 1949; 110 : 543-8.
- Neel JV. The inheritance of the sickling phenomenon with particular reference to sickle cell disease. *Blood* 1951; 6 : 389-412.
- Itano HA, Neeel JV. A new inherited abnormality of human hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1950; 36 : 613-7.
- Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anemia haemoglobin. *Nature* 1956; 178 : 792-4.
- Hunt JA, Ingram VM. Abnormal human hemoglobins. IV. The chemical difference between normal human hemoglobin and hemoglobin C. *Biochem Biophys Acta* 1960; 42 : 409-21.
- Perutz MF, Rossmann MG, Cullis AF, Muirhead H, Will G, North AC. Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5,5-Å resolution, obtained by X-ray analysis. *Nature* 1960; 185 : 416-22.
- Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. The WB Saunders Co., Philadelphia; 1986.
- Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest* 1997; 100 : S83-6.
- Lehmann H, Raper AB. Maintenance of high sickling rate in an African community. *Br Med J* 1956; 2 : 333-6.
- Livingstone FB. The distribution of the sickle cell gene in Liberia. *Am J Hum Genet* 1958; 10 : 33-41.
- Cabannes R. Hemoglobin S en Afrique de l'Ouest (nouvelles données). *Anat Embryol Histol Arch* 1968; 51 : 107-15.
- Thuilliez V, Verin Y. L'importance de la drépanocytose dans un environnement pédiatrique au Gabon. *Santé Publique* 1997; 9 : 45-60.
- Mafart Y, Sagnet H, Thomas J, Revil H. Examen des données classiques et les données actuelles concernant la drépanocytose. *Med Trop* 1955; 26 : 191-214.
- Hiernaux J. Physical anthropology and the frequency of genes with a selective value : the sickle cell gene. *Am J Phys Anthropol* 1955; 13 : 455-72.
- Sankale M, Diop B, Fdament V *et al.* Etude de l'incidence de la drépanocytose dans la population hospitalière d'un service de médecine interne à Dakar. *Med Afrique Noire* 1967; 7 : 339-44.
- Konotey-Ahulu FI, Ringelmann B. Sickle-cell anaemia, sickle-cell thalassaemia, sickle-cell haemoglobin C disease, and asymptomatic haemoglobin C thalassaemia in one Ghanaian family. *Br Med J* 1969; 1 : 607-12.
- Vandepitte J, Stijns J. Les hémoglobinopathies au Congo (Léopoldville) et au Rwanda-Burundi. *Ann Soc Belg Med Trop* 1963; 43 : 271-81.
- Labis D, Richin C, Pagnier J, Gentilini M, Nagel RL. Hemoglobins S and C in Upper Volta. *Hum Genet* 1984; 65 : 300-2.
- Lehmann H, Cutbush M. Sickle-cell trait in southern India. *Br Med J* 1952; 1 : 404-5.
- Perrine RP, Pembrey ME, John P, Perrine S, Shoup F. Natural history of sickle cell anemia in Saudi Arabs. A study of 270 subjects. *Ann Intern Med* 1978; 88 : 1-6.
- Tshilolo L, Aissi LM, Lukusa D, Kinsiamia C, Wembonyama Sn Gulbis B *et al.* Neonatal screening for sickle cell anaemia in the Democratic Republic of the Congo : experience from a pioneer project on 31204 newborns. *J Clin Pathol* 2009; 62 : 35-8.

26. Ohene-Frempong K, Nkrumah FK. Sick cell disease in Africa. In Basic Principles and Clinical Practice.. Raven press Ltd ed, New york, 1994, pp 423-35.
27. Nagel RL, Fabry ME, Pagnier J, Zohoun I, Wajeman H, Baudin V *et al*. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa. The Senegal type and the Benin type. *N Engl J Med* 1985; 312 : 880-4.
28. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhdja O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL *et al*. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81 : 1771-3.
29. Heibel RP Adhesion of sickle red cells to endothelium: myths and future directions. *Transfus Clin Biol* 2008; 15 : 14-8.
30. Cartron JP, Elion J. Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease: effect of hydroxyurea. *Transfus Clin Biol* 2008; 15 :39-50.
31. Konotey-Ahulu FI. Torrential epistaxis with symmetrical facial-skin ulceration in sickle-cell anaemia. *Br Med J* 1965; 2 : 859-60.
32. Nagel RL, Bookchin RM, Johnson J, Labie D, Wajeman H, Isaac-Sodeye WA *et al*. Structural bases of the inhibitory effects of hemoglobin F and hemoglobin A2 on the polymerization of hemoglobin S. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76 : 670-2.
33. Haldane JBS. Disease and evolution. *Ric Sci* 1949; 19 : 68-76.
34. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Br Med J* 1954; 1 : 290-4.
35. Luzzatto L, Nwachuku-Jarrett ES, Reddy S. Increased sickling of parasitised erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait. *Lancet* 1970; 1 : 319-21.
36. Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 1976; 193 : 673-5.
37. Roth EF, Friedman M, Ueda Y, Tellez I, Trager W, Nagel RL. Sickling rates of human AS red cells infected *in vitro* with *Plasmodium falciparum* malaria. *Science* 1978; 202 : 650-2.
38. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against *P. falciparum* malaria. *Nature* 1978; 274 : 701-3.
39. Gouagna LC, Bancone G, Yao F, Yameogo B, Dabiré KR, Costantini C *et al*. Genetic variation in human HBB is associated with *Plasmodium falciparum* transmission. *Nat Genet* 2010; 42 : 328-31.
40. Ramakrishnan M, Moïsi JC, Klugman KP, Iglesias JM, Grant LR, Mpoudi-Etame M *et al*. Increased risk of invasive bacterial infection in African people with sickle-cell disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10 : 329-37.



médecine tropicale

IRBA antenne IMTSSA

Service abonnement

Allée du Médecin colonel Eugène Jamot

Parc du Pharo, BP 60109, Marseille cedex 7

Tel. : 04 91 15 01 23 • Fax : 04 91 15 01 29 • Courriel : medtrop@imtssa.fr

Bulletin d'abonnement

NOM et Prénoms :
.....
Profession :
(ou désignation de l'Etablissement)
Adresse :
(destinataire de la Revue) :
.....

Date et Signature

Les abonnements débutent à partir du premier numéro de l'année. Ils assurent le service de cinq numéros par an pour l'année 2011.

Tarif d'abonnement 2011 (*Tarif unique pour tous pays, frais de port inclus*)

50 euros

Prix d'un numéro

10 euros

Règlement

- Par chèque bancaire ou postal, à l'ordre de : **Régisseur d'avances et de recettes de l'IMTSSA**, Allée du Médecin colonel Eugène Jamot, Parc du Pharo, BP 60109, Marseille cedex 7
- Par virement à : Domiciliation : **TP MARSEILLE**, n° banque : **10071**, n° guichet : **13000**, n° compte : **00001005337**, RIB **38**