

La drépanocytose, grande faucheuse du globule rouge

B. LEFRÈRE*

RÉSUMÉ

Première pathologie dite « moléculaire » identifiée, maladie génétique fréquente, la drépanocytose fut longtemps dissimulée, avant d'être entrevue, de manière assez fortuite, sous l'objectif d'un microscope chicaguan. Si la littérature médicale retient pour publication princeps celle d'Herrick, publiée en 1910, d'autres, tombées dans l'oubli, avaient, bien avant lui, subodoré l'existence de cette maladie. Un médecin militaire, dans le Ghana du milieu du XIX^e siècle, ne décrivait-il pas une forme de rhumatisme, ne touchant que les natifs, dont la description semble la décalcomanie des crises drépanocytaires ? Deux scientifiques français de l'Institut Pasteur d'Alger ne dessinèrent-ils pas, certes sans le savoir, le premier drépanocyte publié dans l'histoire de la médecine occidentale ? Mal invisible mais présent, la drépanocytose est également rapportée d'Anciens pour la douleur qu'elle engendre, et interprétée par certains d'entre eux comme la conséquence d'une réincarnation vengeresse. Le vingtième siècle, en matière de recherche sur la drépanocytose, sera résolument nord-américain, avec des avancées inscrites dans le contexte social et politique propre aux États-Unis. Au-delà du récit de ces épisodes, nous articulerons les miroirs biologiques, anthropologiques et historiques du kaléidoscope drépanocytaire pour refléter aussi la pression de sélection paludéenne de l'allèle βS et sa diffusion par les migrations. La présente synthèse, illustrée d'iconographies choisies et nourrie de références souvent originelles, souhaite proposer une esquisse colorée et contextuelle des découvertes – certaines fameuses, quoique le sujet soit peu abordé dans les publications périodiques francophones, d'autres plus obscures –, croquée de chaque côté de l'Atlantique, en commençant par l'Amérique, puis l'Afrique.

MOTS-CLÉS : drépanocytose, paludisme, anthropologie, paléobiologie, histoire.

I. - DU CÔTÉ DE CHEZ TEDDY

« Prends garde Chicago, nous voici ! »
Hergé, *Tintin en Amérique*.

Le jeune médecin Ernest Irons devait se souvenir longtemps de ce lendemain de Noël 1904. De service au *Presbyterian Hospital* de Chicago (Figure 1), il relit le compte-rendu de laboratoire accompagnant un hémogramme : « *many pear-shaped and elongated forms – some smalls* » (1). *By jove !* Des dacryocytes et des elliptocytes, traduirait-on ? Son patient est un jeune homme noir de vingt ans, natif de Grenade, île de

l'archipel caribéen. Il se nomme Walter Clément Noël – un prénom et un patronyme ne semblant pas étrangers à la rivalité séculaire entre la France et l'Angleterre dans les Antilles. Fraîchement arrivé par vapeur dans la jeune Amérique de Théodore Roosevelt, il se destine à l'odontologie, qu'il étudie dans la future ville du crime. Au lendemain du réveillon, Noël (ça ne s'invente pas), qui vacillait sous l'effet de

* Interne en Biologie médicale, Île-de-France, Université de Paris.
bertrand.lefrere@aphp.fr



Fig. 1 - Un ancêtre du CHU à Chicago.

Le piéton de 1917, situé au coin de *Wood Street* et de *Congress Parkway*, pouvait embrasser d'un regard la majestueuse façade, style victorien, du *Presbyterian Hospital in Chicago*. Construit à la fin du XIX^e siècle, l'hôpital (au centre), faisant face à son extension pavillonnaire privée (à gauche), s'adosse au *Rush Medical College* (immeuble de droite), structure universitaire dans laquelle se trouve le laboratoire de pathologie où, sur cette photographie datée de 1905, officient deux médecins. Cartes postale et photographie *Rush University Medical Center Archives*.

vertiges, atteint de pneumonie, a dû braver le froid rigoureux pour se rendre au cœur du *Medical District*. Irons note comme antécédents médicaux un ulcère de jambe, récemment traité à son débarquement à New York, une tendance à l'ictère et une sensibilité aux infections (2). Prescrit conformément aux recommandations médicales en vigueur à l'époque (1), l'hémogramme de routine, incluant un comptage des cellules et leur examen morphologique, intrigue le jeune docteur. Celui-ci rapporte le cas atypique à son senior et chef de service, le Pr Herrick, pionnier de la cardiologie américaine (Figure 2).

Quelques jours plus tard, l'anomalie sanguine du patient hospitalisé persiste et Irons aurait croqué sur le vif les hématies suspectes (Figure 3). Les deux médecins se heurtent d'abord à l'exclusion de multiples diagnostics différentiels – syphilis, parasitoses diverses, intoxication méthémoglobinisante à la houille – sans pouvoir poser un nom sur cette maladie. Noël, traité de façon probabiliste avec du thymol, guérit de son infection et sort après un mois de séjour dans le service (2). Intrigués par cette anomalie sanguine inconnue, les deux cliniciens suivront le patient durant plus de deux ans, au décours d'épisodes aigus émaillant ses études dentaires, notamment marqués par une bronchite, des douleurs musculaires et un calcul biliaire – autant de complications classiques d'un drépanocytaire. Tandis qu'Irons visite le malade à son chevet, tient à jour le dossier, le mentor commence son travail de limier scientifique pour expliquer cette découverte, presque une sérendipité.

Herrick marche sur la piste embroussaillée de l'hématologie moderne, défrichée notamment par Claude Bernard, dont les études biochimiques du sang contribuèrent d'ôter les limbes mystiques que

laissèrent van Leeuwenhoek (3), Harvey et les premiers transfuseurs du XVII^e siècle, pour achever de considérer le sang comme un fluide naturel, biologique, dans une démarche positiviste (4). Herrick mande l'avis de collègues, compulse la littérature, relève et adopte dans un article allemand le terme

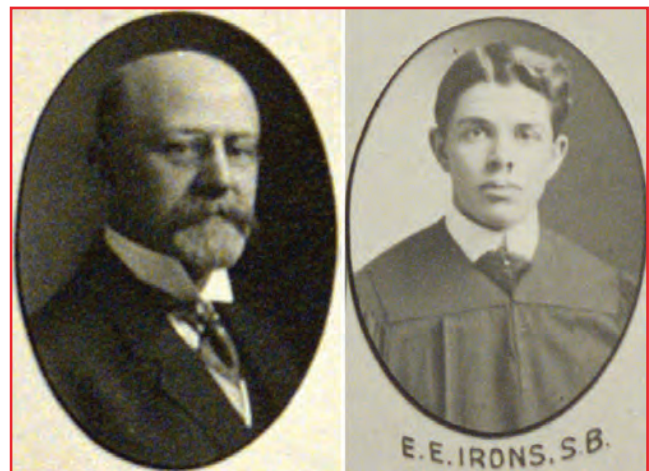


Fig. 2 - Le tandem (presque) gagnant.

Avec les faux airs d'un Freud, James Herrick (à gauche, en 1910) est professeur de médecine exerçant dans le privé, au *Presbyterian Hospital*, et dans le public, au *Cook County Hospital*. Auteur de plusieurs *case reports*, il marque un intérêt pour les techniques diagnostiques, dont l'hémomètre et le microscope. Intéressé par l'hématologie, il est correspondant de Cabot et se distinguera aussi par ses travaux importants sur l'occlusion coronaire. Le jeune Irons (à droite, en 1904, avec une houpette tintinesque) a été formé, comme son chef et ami Herrick, au *Rush Medical College*. En 1904, il suit un *internship*, c'est-à-dire un stage d'un ou deux ans après avoir été diplômé. Versé en bactériologie, il poursuivra par une brillante carrière : thèse de science, décanat et présidence de l'éminente *American Medical Association*. Photographies : captures du trombino-scope de la promotion *Rush Medical College Class photo*, de 1904. Leur devise ? *Virtute non Astutia*.

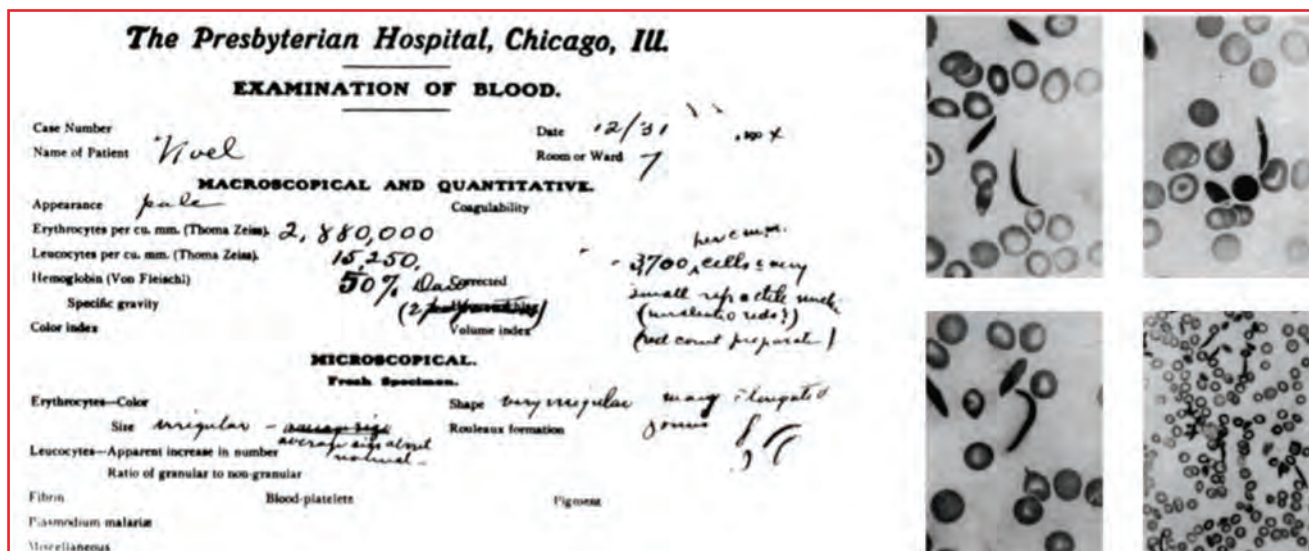


Fig. 3 - Une numération sanguine du début du XX^e siècle.

De façon étonnamment moderne, le compte-rendu de l'hémogramme (à gauche, qui aurait été rédigé par Irons) précise les techniques de dosage usitées. Le comptage manuel des éléments figurés se fait par l'hématocytomètre de Thomas (concepteur)– Zeiss (fabricant), technique la plus courante et jugée satisfaisante pour l'époque. Une goutte de sang est déposée dans un puits, contenant une chambre quadrillée et pavée de cellules de 1 mm de côté (Davis, 1995). Les « cu.mm » sont des mm³. Le comptage des réticulocytes pour cette maladie attendra les années 30, avec Sydensticker, premier descripteur de la « crise hémolytique ». Les microphotographies (à droite), certainement prises en chambre, ont capturé, en plusieurs champs de grossissement différents, les drépanocytes de Walter Clément Noël. Herrick note la propriété des cellules, anormales ou non, à s'agréger entre elles comme une colle. Photographies : papiers du Dr Herrick, *Chicago Library, Manuscript Division* ; *Arch Int Med* 1910 ; 6 : 517-21.

sichelförmiger – évoqué pour décrire un parasite sanguicole (5). Scientifique intéressé par la biochimie, il tente de mimer *in vitro*, avec l'aide de Hektoën, chef du laboratoire de pathologie de l'hôpital – une autre figure de la médecine américaine, connu plus prosaïquement pour la gélose éponyme –, le processus de falciformation, en jouant sur la force osmotique du milieu (1). Mais en vain. Il lui faudra attendre des années pour lire les travaux montrant le rôle déterminant de l'anoxie dans la falciformation et sa réversibilité ; celle-ci est explorée parfois *in vivo*, quand des auteurs serrent le doigt d'un enfant au moyen d'un élastique (protocole qui aurait pu être refusé par un comité d'éthique !), ou *in vitro*, par des agents réducteurs (6, 7). Cependant, malgré une anamnèse facilitée par le patient, parfaitement anglophone, et en dépit du concours d'autres examens, toute piste étiologique semble se dérober aux blouses blanches.

En 1910, devant ses pairs réunis lors d'un colloque national, le perplexe Herrick se résout à exposer ce cas original et pour le moins énigmatique. Il le publie dans la foulée – toutefois sans associer le nom de son jeune collègue – dans les *Archives of Internal Medicine*, sous le titre fameux : « *Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia* » (2). La description clinique claire et exhaustive, la prudence vis-à-vis de certaines hypothèses parasitaires, les divers examens biologiques, et surtout l'hypothèse intuitive d'une maladie de ces hématies en forme de

« *croissant* », une « *odd blood picture* », sont frappants. Herrick documente ainsi, du moins sur le plan clinique et microscopique, le premier cas de drépanocytose dans l'histoire de la médecine occidentale. Gageons que la rigueur de l'hiver de l'Illinois, en ce décembre 1904 – les bulletins météorologiques d'époque (8) rapportent de la neige et le thermomètre accuse une chute moyenne à -27°F (c'est-à-dire -3°C) –, a dû constituer chez Noël un facteur déclenchant de crise drépanocytaire.

Désormais, ce mal invisible est révélé par le potentiel du laboratoire dont les cliniciens Herrick et Irons détiennent les arcanes, étant versés dans la confection des lames, leur conservation ainsi que le mode de fonctionnement précis des appareils de mesure (1). La maladie reste cependant inclassable dans les cadres nosologiques, *sui generis* dirait un juriste. Des années ensuite, Noël, diplômé, semblera perdu de vue. Il pratiquera son art à l'île de Grenade, sans connaître la cause de ses complications médicales, mais conscient de sa fragilité. Il rédigera, un an avant son décès, un testament. Une pneumonie, peut-être d'origine bactérienne, l'emportera à l'âge de 32 ans (1), à une époque où la pénicilline n'a pas encore été découverte.

« *The strange phenomenon of a man having lived without a spleen* »
R. Lebbey.

Trois mois plus tard, dans l'État de Virginie, un cas similaire fait écho à cette première description (9). Une jeune femme noire, victime d'infections et de douleurs abdominales itératives, reste plus de neuf mois au *Medical College*. L'anomalie cytologique avait fait tiquer les cliniciens depuis un certain temps, mais l'avis des pathologistes du *Johns Hopkins University Hospital* était autre. Selon ces derniers, l'anomalie est due à une forme d'anémie pernicieuse (10). Parmi les médecins au chevet de cette malade, un jeune étudiant atypique, Benjamin Earl Washburn, quatrième année de médecine, passionné de littérature, vrai rat de bibliothèque et docteur ès lettres anglaises, semble faire le rapprochement entre ces cellules anormales et celles rapportées par le cas de Chicago. Il écrit, trois mois après la parution de l'article d'Herrick, ce *case report* rapportant aussi des « *poikilocytes (...) en forme de croissant* », avec, curieusement, le même titre d'article, mot pour mot (9). D'autres *case reports* éclatent sporadiquement dans les années 20 ; pour le quatrième, Mason forge le terme *sickle cell disease* désignant une entité troublante alliant des critères d'abord cliniques, puis cytologiques (7).

Une explication physiopathologique, liant hématie déformée et symptomatologie thrombotique, attend 1924 avec des descriptions pulmonaires, puis rénales (7). L'exemple de la rate est intéressant. Diggs, pathologiste et homme de laboratoire, dont la curiosité pour cette maladie avait été piquée très tôt, s'efforce de repenser de façon critique la nosologie attribuée à la drépanocytose, amenant un intérêt académique qui détonne à Memphis. Avec le Mississippi pour Nil et le commerce du coton pour richesse, cette ville, comptant une nombreuse communauté noire, sera le théâtre de la lutte pour les *Civil Rights* et de la mémoire de Luther King. Dans la faculté, parmi un amphithéâtre bondé d'étudiants en médecine, Diggs assiste à une des premières splénectomies d'un patient drépanocytaire à l'abdomen déformé. Peine perdue, le chirurgien, dépit, ne trouve pas l'organe ! À la recherche de la rate perdue, Diggs pratique une autopsie sur le patient, décédé peu après l'intervention du chirurgien (11). Aboutissement de ses recherches, il décrit en 1935 des cordons spléniques « *stuffed with entangled masses of greatly elongated, pointed, curved and bizarre shaped erythrocyte* ». Il note que la glande est d'abord appelée à une mégalie, puis à une atrophie fibreuse (12). La taille de la rate au cours de la maladie est en effet sujet de discussion. Les rapports d'autopsie des années trente relatent tantôt une atrophie, tantôt une splénomégalie chez les plus jeunes. Les observations cliniques notent une intermittence, avec splénomégalie durant les crises – autant d'observations cohérentes avec l'évolution naturelle de la maladie, de l'organomégalie à l'asplénie, d'abord fonctionnelle, puis organique au fur et à mesure des infarctus tissulaires. Diggs s'ancrera à Memphis avec la création d'une clinique inédite, le *Center for sickle cell disease*, dédiée à une prise

en charge globale de la drépanocytose, dont les murs abritent encore aujourd'hui les malades drépanocytaires du Tennessee.

Or cent ans auparavant, un journal américain consacrait, pour sa première édition, un intrigant article constatant l'absence de rate chez un homme décédé, pourtant de bonne constitution (13). Dans la Caroline du Sud – un des États confédérés de la première heure –, cet homme, un esclave noir, appelé Jack, arrêté après avoir commis un meurtre sur un compagnon d'échappée, fut condamné à mort par la *Magistrate's court*. À la demande d'étudiants en médecine, un chirurgien demande le corps. Il s'agit de Robert Leiby, un médecin militaire du génie basé sur le port de Charleston, verrou stratégique et future pomme de discorde entre unionistes et confédérés. Son compte rendu d'autopsie, publié une dizaine d'années plus tard dans le premier numéro du *Southern Journal of Medicine and Pharmacy*, fit état d'une découverte jugée « *extraordinaire* » et inexplicable : l'absence de rate chez un sujet suffisamment bien portant pour s'échapper de son lieu de détention. En 1846, la fonction de cet organe, longtemps débattue par les Anciens, restait en effet entière (14). L'héritage antique, déductif et vitaliste, y vit, selon Hippocrate et Platon, un tissu éponge, absorbant de mauvaises humeurs ; un « foie bâtard », simple auxiliaire de la sanguinofornation, selon Aristote ou Erasistrate ; ou encore un organe digestif complexe, selon Galien. Le bistouri d'un Vésale éclairé, mais conspué, et les conclusions d'un Harvey assez prudent n'y changeront guère (14). Quant aux résultats de la splénectomie, s'ils s'avèrent encourageants chez le chien, ils restent mitigés sur l'homme en raison des complications post-chirurgicales. Aussi la surprise de Leiby n'est-elle pas étonnante. Diagnostics différentiels d'asplénisme mis à part, cet homme noir, probablement jeune, atteint d'ictère et de fièvres récurrents, ne serait-il pas le premier drépanocytaire dont l'autopsie fit l'objet d'une publication ?

« *It is not the violence of the few that scares me ;
it is the silence of the many* »
M. Luther King.

Au-delà de leur contenu scientifique, les *case reports* précédents reflètent une part de la pratique médicale de l'époque et du regard porté sur les patients noirs. Ces louables efforts restent sporadiques et semblent tenir davantage de la curiosité intellectuelle aux yeux de la communauté médicale au regard de plusieurs éléments.

Pourquoi le chirurgien Leiby, future blouse grise (15), atermoie-t-il plus de dix ans pour faire connaître à ses pairs le cas de cet asplénisme jugé pourtant « étrange » ? Pourquoi Herrick, décideur majeur, attend-il cinq ans avant de publier son cas clinique ? L'hypothèse d'un artefact expérimental fut pourtant

certainement vite levée. Élément relevé par un historien (1), le lecteur moderne sera certainement choqué, dès la première ligne du *case report*, par l'épithète affublant le patient, qualifié de « *intelligent negroe* ». Selon des travaux historiques, ce dernier mot n'était pas, dans l'Amérique des années 20, empreint de la connotation très péjorative que nous connaissons (16). En revanche, qualifier un patient adulte de « *intelligent* », et plus loin de « *brillant* », est surprenant pour un *case report* lu par des yeux modernes. Notons que le patient Noël est issu d'un milieu assez aisé, doté d'une éducation solide, acquise sur les bancs du distingué *Harrison College*, fleuron britannique des Indes occidentales. Il étudie ensuite dans l'une des rares universités américaines qui, après la Guerre de Sécession, ouvrent leurs portes à quelques Afro-Américains issus des familles les plus aisées (1).

Le paternalisme n'épargnant pas non plus la jeune garde, Washburn, dans son article, ne manque pas d'écrire que sa patiente, âgée de 25 ans, « *looks intelligent* » (9)... De plus, pourquoi un simple étudiant, certes brillant, est-il laissé comme seul signataire d'un papier pourtant majeur, écho récent de la découverte cytologique de Herrick ? Choisi peut-être pour ses qualités littéraires, Washburn, certainement le premier à avoir relevé l'analogie avec la publication de Chicago, n'a pas associé d'autres praticiens, comme son estimé mentor, le Pr Davis. Ironie du sort, là où Irons semble avoir été quelque peu évincé de la publication par son mentor, ici, ne serait-ce pas l'étudiant qui aurait délibérément exclu son senior dans la publication ? Au biais de transposer à l'époque les canons actuels en matière de publication et d'auteurs, Davis, plus vraisemblablement, n'aurait-il pas jugé l'entité de trop peu d'intérêt pour daigner figurer parmi les auteurs ?

Ces paradoxes s'inscrivent en effet dans un contexte médical traversé en partie par un courant de pensée discriminatoire. Les travaux remarquables d'universitaires, comme K. Wailoo et T. Savitt, sont particulièrement précieux pour éclairer les aspects socio-culturels associés à la drépanocytose, ancrés dans le contexte ethnique et historique de l'Amérique du Nord contemporaine. Certains esprits scientifiques, égarés par le ressentiment de l'abolition de l'esclavage suite à la guerre de Sécession, vouent en effet la population noire à toutes les gémonies. Ne prophétisent-ils pas, en rançon de leur liberté, l'extinction de ces hommes, qu'ils jugent « de constitution naturellement imparfaite, voués au crime et à la débauche » (17) ? Ces absurdités, prolongées au XX^e siècle, trouveront des conséquences tragiques dans l'étude Tuskegee (17). L'imputabilité génétique de la drépanocytose, voire erronément « raciale », est évoquée. Fondée initialement sur la croyance d'un trait mendélien dominant, elle est récupérée par un petit noyau d'experts pour promouvoir une forme d'eugénisme, additionné de stéréotypes absurdes

d'un Afro-Américain vecteur de maladies infectieuses, tels que retrouvés dans nombre de discours de santé publique officiels (11).

Ces hypothèses, formulées pour expliquer ces incohérences de délai de publication et d'auteur, doivent être mises en perspective avec l'accueil assez distant que pouvait réserver la communauté scientifique au globule rouge en ce début de siècle, ce qui a pu enrayer l'enthousiasme à concrétiser sur le papier des observations. Pour preuve, en 1900, un certain Karl Landsteiner, médecin et biologiste autrichien, attestait, certes d'une simple note, éditée en bas de page – dans un journal de bactériologie ! – d'une découverte majeure : les hématies de différents sangs humains s'agglutinent, ou non, après mélange... Comme négligé par son propre auteur, ce bond de géant pour la médecine était pourtant passé quasi inaperçu dans la vieille Europe, mais avait traversé l'Atlantique (18). Et qui retrouve-t-on comme signataire d'un article reproduisant les constats de Landsteiner à large échelle ? Ludvig Hektoen, le même qui aide Herrick à reproduire *in vitro* la falciformation. Les pionniers de la transfusion américaine mirent trois longues années à appliquer ses conclusions sur les compatibilités, c'est-à-dire en 1910, précisément quand Herrick, sentant peut-être le vent en poupe, publie son cas fondateur, quinze avant la première description de thalassémie majeure par Cooley, lui aussi américain.

De 1910 à 1933, la littérature médicale s'enrichit d'une quarantaine de *case reports*, isolés ou en petite série. Les patients sont âgés de 6 mois à 38 ans et vivent tous, sauf exception, à l'est du Mississippi (19). Mais hormis pour une poignée de chercheurs et de médecins – qui prodiguèrent des soins énergiques à leurs malades – la maladie reste inconnue, en dépit des possibilités de découvertes offertes par le laboratoire et de diffusion par les journaux scientifiques (19). Malgré les efforts d'autorités académiques à contre-courant, basées notamment à Memphis, Chicago ou Houston, la réinterprétation des symptômes manifestés au regard de l'avancée scientifique s'avère lente et doit composer avec des systèmes de pensées particuliers. La drépanocytose, longtemps confondue avec l'appendicite, le paludisme, la syphilis, la diphtérie, est souvent vue, pour reprendre les termes de l'époque, comme une « maladie de Noir » dont la mortalité infantile, particulièrement élevée, apparaissait tristement « banale » (11). La visibilité sociale, notamment en milieu rural (comme en Alabama), sera longtemps décalée de la reconnaissance clinico-biologique, elle-même sujette à une prise de conscience nécessaire et de remise en question graduelle des connaissances par les praticiens. Les organes officiels, la grande presse ou les journaux afro-américains ne consacrent pas, sauf exception, de publication sur la drépanocytose jusqu'aux années 70 (20). Longtemps, les décisions publiques ne prêtent

rent une oreille distante à cette communauté libre, mais alors affaiblie sur le plan social et politique, qu'à l'évocation de pathologies infectieuses, transmissibles, comme la tuberculose ou la malaria. Des leaders des *Blacks panthers* se mobiliseront, créeront des cliniques et brandiront cette maladie en guise d'étendard de leurs revendications en matière de santé publique, parfois affirmées de façon très virulente dans certaines affiches (11).

La sémiologie des années 30-40 se consolide et systématise progressivement à la maladie ses symptômes typiques : lithiases biliaires, hyperplasies osseuses ectopiques, dactylites, ulcères de jambes, priapisme... Diggs fait partie de ces praticiens au regard plus éclairé sur la drépanocytose. Il gradue la maladie en distinguant *active sicklers* des *latent sicklers* porteurs du trait (7). De fins lettrés proposent même le terme générique de *drepanocytemia*, du grec *drepanon*, faucille. Ce qui aurait pu devenir un espéranto sera adopté uniquement par les Latins : drépanocytose pour la langue de Corneille, *drepanocytosis* ou *anemia de células falciformes* pour celle de Cervantès ; *anemia drepanocitica* au pays de Dante – autant d'appellations, tout comme *sickle cell disease*, englobant des expressions variées d'une maladie.

En 1949, dix ans après les premiers postulats du caractère génétique de la thalassémie, Neel, de l'Université du Michigan, clarifie, sur des analyses tant rétrospectives que prospectives, l'imputabilité mendélienne autosomique récessive de la maladie, en même temps que Beet, médecin de l'armée coloniale basée en Rhodésie (actuel Zimbabwe) et ayant étudié une famille de la tribu des *Kapokoso-chuni* (7). Beaucoup de scientifiques des années 50, baignés dans une théorie erronément « ethnique » de la drépanocytose, sont surpris que la prévalence du trait drépanocytaire en Amérique ne soit pas la même que celle signalée par leurs correspondants africains. La transmission autosomique récessive de la maladie ne semble pas vérifiée de façon absolue. Foy, étudiant en 1951 la tribu kényane des *Jauo*, avance l'hypothèse d'un biais, étayé par les décès précoces des jeunes enfants atteints de cette maladie, qui ne seraient ainsi pas comptabilisés ; hypothèse confortée par une étude réalisée au Congo, alors sous hégémonie belge. Les premières descriptions d'hétérozygoties composites, chez les sujets avec un parent thalassémique ou porteur de variants de l'hémoglobine (C, O Arab, Lepore, D...), constituent une deuxième hypothèse.

« *The molecular age* »

L. Pauling, *Reflections on the new biology: Foreword*.

Un paladin de la saga drépanocytaire américaine est Linus Pauling (Figures 4D et 5). L'anecdote voudrait que l'immunochimiste, entendant parler en 1945 de la drépanocytose par un professeur de médecine harvardien, à la faveur d'une discussion dans un wagon de train, à moins que ce ne fut au

cours d'un dîner mondain, ait eu une soudaine intuition. L'idée avait éclos d'un lien causal direct entre une anomalie moléculaire, intrinsèque de l'hémoglobine, et le phénotype de cette maladie, dépourvue à l'époque de traitements autres que palliatifs (21). La théorie est novatrice ; l'esprit, de finesse. À l'époque, les biochimistes viennent tout juste de démontrer la pérennité de l'ADN et s'interrogent sur les structures incomplètement élucidées des hémoglobines (22). Pauling avait tâté de l'hémoglobine, familier des structures cristallines. Sur la base de contributions antérieures – identification nobélisée de l'hémoglobine A par la biochimie structurale, identité entre les hèmes des chaînes de globines malades et drépanocytaires – Pauling met sur pied une petite équipe de post-doctorants. Avec Itano, Singer et Wells, il souhaite, par une démarche audacieusement inductive, étudier à fond les chaînes de globine des patients et de témoins (21). Pauling récupère son vénérable spectrophotomètre, dinosaure de biologie délocalisée, boudé par l'US Air Force pendant la Seconde Guerre mondiale. L'appareil permet de doser l'hémoglobine, sous forme oxygénée ou carboxylée. Malheureusement, après quelques expériences, Itano demeure bredouille : l'hémoglobine des patients, comparée à celles de témoins, génère le même spectre d'absorption. Après avoir conçu un petit test rapide de falciformation *in vitro*, grâce à un sel, Pauling souhaite approfondir l'étude de l'hémoglobine par l'électrophorèse de Tiselius (Figure 6). Il se rapproche de son ami désormais célèbre, Landsteiner, grand amoureux de cette technique alors relativement nouvelle. Les résultats de la bande, cornaquée par un mentor leur laissant de la latitude, sont concluants. Le papier, publié dans la prestigieuse revue *Science*, en 1949, signe l'aboutissement d'un labeur de plusieurs années. L'hémoglobine, cette essence du globule rouge – qui en a précédé l'existence au cours de l'évolution (23) –, présente une migration, et donc une structure différente chez les sujets drépanocytaires comparée à celle des témoins. *Blast it !* L'esprit de géométrie, servi par le potentiel de l'électrophorèse, avait conclu. La connaissance entre dans l'ère de la « maladie moléculaire », jalon important de l'épistémologie des sciences. Pauling et ses collègues ont prouvé que la migration de l'hémoglobine des sujets malades différait à pH neutre de celle des sujets témoins, à deux charges positives près, sans pouvoir en identifier les résidus responsables. Ces conclusions sont corroborées, la même année, par le postulat d'hérédité de Neel (évoqué plus haut), et nuancées par la découverte du rôle protecteur de l'hémoglobine fœtale HbF (7, 24). Au sein de la chaîne polypeptidique décryptée en 1956 par Ingram – qui classera plus tard les thalassémies – les futures techniques chromatographiques permettront de suggérer le remplacement d'une valine par un acide glutamique dans la chaîne de globine, confirmé dans les années 80 par le code génétique (substitution d'une thymine par une adénine) (7). Les descriptions morphologiques des hématies et de



Fig. 4 - Philatélie drépanocytaire.

Recueil international de timbres-poste. Leur nombre (nous ne parlons pas du tirage), de prime abord, assez faible d'après les catalogues de référence *Yvert & Tellier*; leur date de parution, postérieure aux années 2000, relativement tardive au regard des avancées médicales; la poignée de pays représentés, compte tenu de l'épidémiologie de la maladie, seraient-ils autant de marqueurs d'une moindre promotion sociale, comparée à celle de grandes maladies infectieuses? Une hypothèse à nuancer au regard de la rareté globale de timbre concernant les maladies génétiques. Le timbre **A** est le premier à avoir traité de drépanocytose (États-Unis, 2004), avec la thématique du dépistage néonatal dont le slogan (« *Test early for sickle cell disease* ») sera repris mot pour mot par la série kényane (**E**, 2009). Cette dernière mentionne en outre l'existence de la journée mondiale de la drépanocytose, qui promeut le besoin de recherche et l'impératif transfusionnel. Curieusement, hormis ce rappel indirect et discret, la thématique transfusionnelle est absente de ce corpus, à l'inverse de timbres dédiés aux thalassémies (**H**), hémoglobinopathies partageant pourtant, dans les formes sévères, cette thérapeutique substitutive indispensable. L'aspect rassurant des scènes familiales et champêtres représentées en **A** et **E**, renforcé par les coloris clairs et chaleureux, contraste avec la douleur poignante des crises (« *pain awareness* », traduite, non sans force suggestive, dans la série sombre et torturée **B** (États-Unis, 2006)). Cette série personnalisée – c'est-à-dire dont le dessin n'a pas été commandité de façon officielle, mais approuvé par la poste locale – est signée Nazaire, artiste haïtien et américain engagé dans la cause drépanocytaire. Ces trois timbres se détachent également par une déclinaison de distorsion d'échelle – astuce graphique classique des premières de couverture ou des affiches de cinéma – entre une main désespérément tendue vers une hématie discoïde, assimilée à une bouée, contrastant avec les formes en faucilles bleues, violacées, évanescentes (des drépanocytes, comme celui représenté plus classiquement en **D**)? Le même procédé est repris pour figurer le visage d'un enfant dont les sourcils fermés semblent épouser la forme de ces faucilles bleues qui le submergent. Mais à quelle métaphore attribuer le boulet (**B**), mis en perspective avec le dessin d'une mère penchée sur son enfant, à la lumière de bougies – seul signe d'espoir de la série –, et dont la chaîne se casse? Autre timbre américain personnalisé (**C**), la volonté imagée de « boxer » (« *Knock out* ») la maladie est assez classique des timbres consacrés aux maladies. Enfin, les noms d'un patient et celui d'un scientifique ont été retenus dans ce recueil : Walter Clément Noël, dont l'épithaphe dessinée rappelle la mort prématurée (**F**, Grenade), et Linus Pauling, double prix Nobel (**D**, États-Unis et Mozambique).

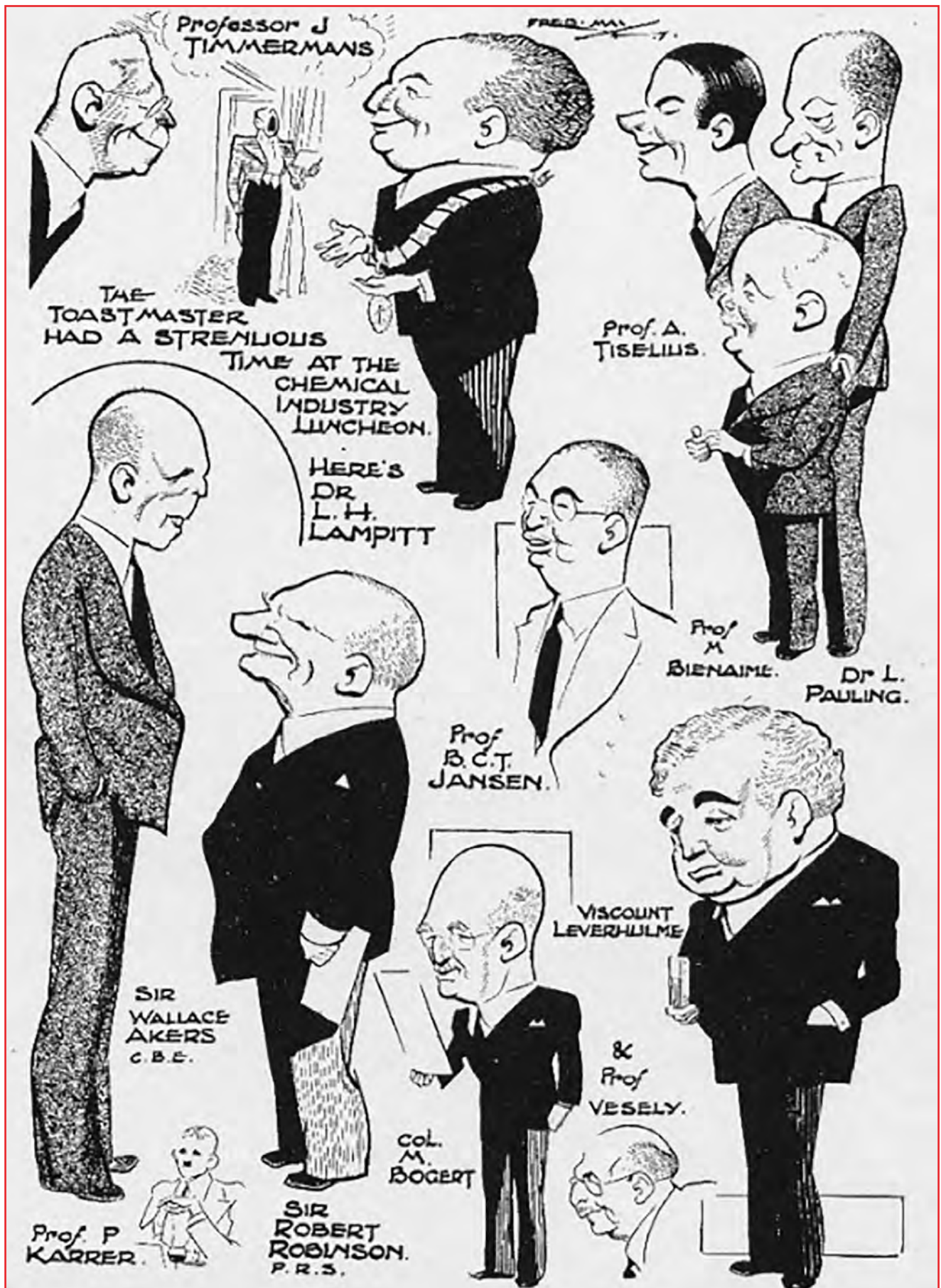


Fig. 5 - Caricature de célèbres biochimistes du XX^e siècle, dont Pauling (en haut à droite).
 Dessin de Fred May, pour la Society of Chemical Industry (XIth International Congress of Pure and Applied Chemistry), 1947, Londres.
 Image : Special Collections & Archives Research Center. The Valley Library, Oregon State University.

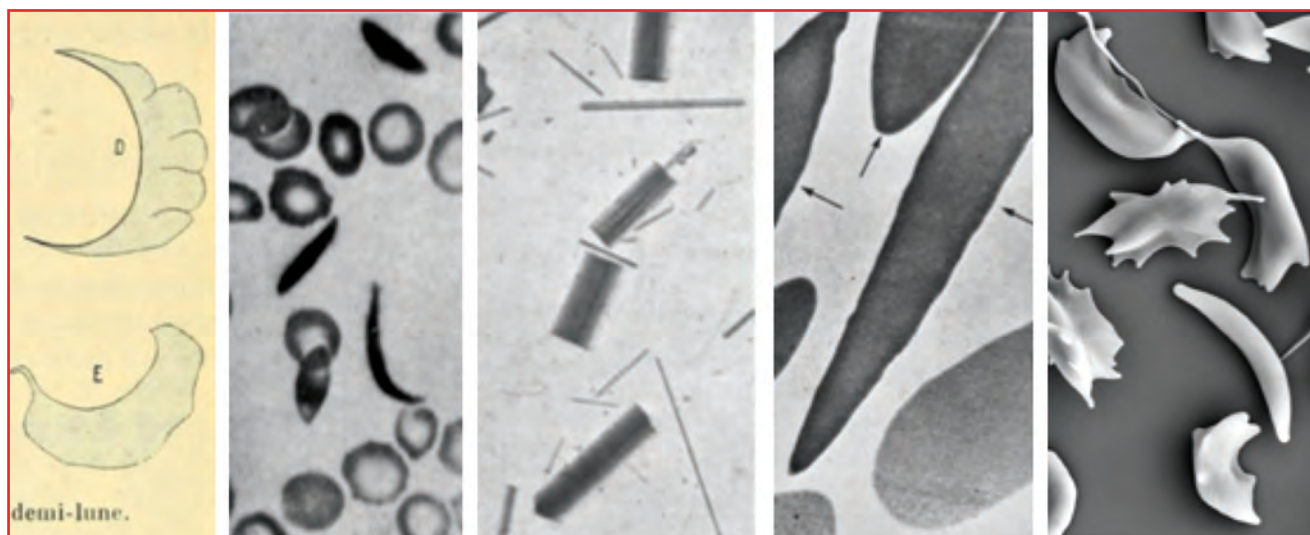


Fig. 6 - L'hématie falciforme passée au crible.

De gauche à droite : premier dessin publié (frères Sergent, 1905) ; première microphotographie optique (Herrick, 1910) ; première diffraction de l'oxyhémoglobine de patients drépanocytaires par rayons X (Perutz, 1951) ; première photographie par microscopie électronique (Döbler, 1967) ; récente vue par microscopie électronique à balayage (Abay, 2019).

la polymérisation des molécules d'HbS réduites se perfectionnent en parallèle par le développement des techniques d'imagerie (Figures 4G et 6). L'étude de Pauling ouvre également la porte aux futures découvertes des propriétés acido-basiques, métaboliques et allostériques de l'hémoglobine. Sautant à pieds joints au-dessus de l'étape préclinique, difficilement concevable à l'époque, Pauling et Itano proposent au Dr Burch, fournisseur des échantillons sanguins, un traitement pour ses patients au monoxyde de carbone (!) et au nitrate de sodium. L'essai est vite arrêté en raison de la trop forte toxicité (21).

Les applications de ces découvertes scientifiques et des techniques de dépistage posent en outre des questions éthiques. Dans une publication de 1968, Pauling se déclare favorable à un « tatouage » (!), ou quelque marque distinctive apposée sur le front (!) des hétérozygotes drépanocytaires ou phénylcétonuriques... censée écarter d'un autre hétérozygote la flèche de Cupidon ! (25). Il appelle à un encadrement législatif des modalités de dépistage, notamment anténuptial. Cette position pour le moins radicale, défendue de toute idée raciste par leur auteur, sera accueillie, logiquement, de façon virulente par les défenseurs des *Civil Rights*.

En 1972, le président Nixon fait voter au Congrès, alors majoritairement démocrate, une loi décisive : le *Sickle cell anemia Control Act*. Celle-ci libère des fonds pour la recherche, le soin et encadre le dépistage néonatal de masse de la drépanocytose. Le criblage s'opère grâce aux nouveaux buvards éponymes, les papiers Guthrie. Il est pratiqué initialement sur la base du volontariat, pris en charge par une douzaine

de laboratoires pionniers, puis se généralise progressivement, jusqu'à être « adopté » depuis 2006 de façon systématique aux États-Unis (26). L'avis paternel n'est, sauf exception, pas nécessaire, mais opposable. À partir des années 70, la cause drépanocytaire résonne dans les salles de cinéma (*To all my Friends on shore, A warm december*), fédère les patients en associations, rayonne par la poste (Figure 4). La constitution de grandes cohortes de malades permet de mieux comprendre la maladie et l'intérêt des premiers traitements qui provoquent une amélioration majeure de l'espérance de vie. En voici succinctement quelques jalons fondateurs, établis dans les années 70 et 80 (27). Les traitements sont d'abord épurateurs, avec la transfusion ; curatifs, avec la constatation d'une guérison post-greffe de moelle osseuse pour une leucémie aiguë associée, ou d'une élévation de l'HbF après hydroxyurée ; prophylactiques, avec les essais cliniques sur la pénicilline ayant permis d'endiguer les infections à pneumocoque notamment. Les premiers centres multidisciplinaires se mettent en place aux États-Unis, ainsi qu'en Europe. La drépanocytose n'entrera cependant officiellement sur le ring mondial des maladies à « priorité de santé publique » qu'en 2008, par la déclaration de l'Assemblée générale des Nations.

II. - LE GÈNE RETROUVÉ

La remontée du fil d'Ariane de la drépanocytose est disputée par plusieurs thésés de science. Selon les méthodologies employées, deux modèles se distinguent. Les partisans du modèle multicentrique défendent l'unité de temps : l'allèle β^S serait apparu dans

les mille ans précédant notre ère, chaque haplotype – défini par des sites de restriction chromosomiques canoniques – étant apparu *de novo*, de façon synchrone dans certaines régions d’Afrique, d’Arabie ou d’Inde. Les tenants du modèle unicentrique prônent l’unité de lieu, en concluant à l’apparition d’une mutation bien plus ancienne, sujette, au niveau d’un *hotspot* identifié, à des recombinaisons et des conversions du gène, générant plusieurs haplotypes. La plus récente étude publiée sur le sujet, fondée sur le séquençage pangénomique à grande échelle de populations africaines et arabes, a permis, par la modélisation phylogénétique *in silico* d’haplotypes, une autre estimation de la date et du lieu d’apparition de l’allèle βS (28). La mutation, selon cette méthodologie, serait apparue environ 7 300 ans avant notre ère, dans le Sahara – qui n’était pas un désert – ou dans l’Afrique de l’Ouest.

La distribution allélique actuelle pourrait être comprise comme la résultante d’un hasard et d’une nécessité dont nous connaissons la pression de sélection « positive » par le paludisme, « négative » par certaines thalassémies, que vient encore complexifier l’impact des grandes migrations historiques, volontaires ou forcées, ainsi que celui des flux mondialisés modernes.

Si l’Histoire se fait à coup d’épée, elle s’écrit aussi assurément à coup d’infections ; rarement les Parques auront cultivé un microbe aussi tranchant des fils de l’humanité que *Plasmodium falciparum*, si ce n’est *Yersinia pestis* ou *Mycobacterium tuberculosis*. Ce lien clé avec le paludisme, soulevé dès les années 60 avec le travail d’anthropologie biologique de Livingstone, est un exemple du concept éclairé et plus général de *pathocénose*, terme inventé et illustré par Grmek, épistémologiste des sciences de nationalité franco-croate (29), qui n’a pu disposer des plus récentes études génomiques que nous évoquerons. Dans la chaîne alimentaire de la Gaïa d’il y a 90 siècles, le Lion s’appelle *Homo Sapiens*, chasseur cueilleur visitant, d’après des preuves archéologiques, les environnements forestiers peuplés par son Moucheron, *Anopheles gambiae*, vecteur plasmodial (30). Une étude relativement récente a synthétisé les points de vue historiographiques assez polaires de l’origine du *P. falciparum* actuel pour statuer sur une origine remontant à 100 000 ans, avec une expansion majeure sur les derniers dix mille ans, soit avant l’apparition présumée de l’allèle βS , si on ose la comparaison de deux méthodologies différentes. L’hétérozygotie AS confère à son porteur un bouclier de taille dans la lutte pour la vie, par un avantage sélectif partiel sur le paludisme. Le trait drépanocytaire est assez bien connu désormais pour être favorable à un meilleur *fitness* rendant possible l’expansion de l’allèle, atteignant le stade de *balanced polymorphism*, sur une horloge moléculaire dont la grande aiguille a compté les milliers d’années. Cette hypothèse a

d’abord été formulée devant une superposition géographique dès les années 50, par Beet et Haldane (7), puis confirmée par la publication d’Alison, ayant souligné la moindre prévalence de *P. falciparum* sur des frottis d’hétérozygotes, avant d’être renforcée par des *cases reports* et systématisée par des modélisations bayésiennes géostatistiques. Les mécanismes moléculaires de cette résistance, certainement évolutifs, investigués depuis les années 70, sont multiples et complexes (31). L’expansion de l’allèle βS est aussi à mettre en perspective de considérations démographiques plus générales, comme le *boom* global depuis la révolution néolithique agricole de l’Afrique. La fréquence allélique de la maladie aurait atteint 12 % après 87 générations d’hommes préhistoriques (28) jusqu’à devenir, aujourd’hui, la maladie génétique la plus fréquente au monde, avec les thalassémies. Quant à l’identification formelle de l’allèle, une étude archéologique italienne a retrouvé, par biologie moléculaire, sa présence sur six momies égyptiennes potentiellement atteintes de drépanocytose, datées de l’époque prédynastique, soit vers 3 200 ans avant J.-C. À ce jour, il s’agit de la preuve *princeps* publiée la plus formelle (32). Pour anecdote, l’implication de la drépanocytose a été proposée, mais non testée en l’état, pour expliquer le décès prématuré du légendaire Toutankhamon. Cette hypothèse discutée, si elle s’avérait fondée, pourrait nuancer la pathogénicité attribuée au paludisme au regard de l’ADN plasmodial retrouvé sur sa dépouille, au profit d’autres témoins cliniques, comme ses atteintes osseuses (33). D’autres archéologues, ayant exhumé des squelettes de l’époque hellénistique dans une île du Golfe Persique, datés à 2000 ans av. J.-C., ont visualisé des cellules falciformes fossilisées (34). En parallèle, de l’ADN plasmodial a été également retrouvé sur d’autres momies égyptiennes datées presque à la même période – preuve directe, également *princeps*, étayée par de nombreuses sources écrites, dès l’Antiquité égyptienne, grecque ou même chinoise (33).

En plus de l’intrication avec la malaria, un modèle épistatique a été proposé (36), dans une vision plus holistique des hémoglobinopathies, afin d’offrir une explication au frein et à la disparité épidémiologique de l’allèle βS en Méditerranée, là où le paludisme sévit pourtant. Dans ce bassin, βS est en effet aujourd’hui quasiment absent, comme en Sardaigne, avec pourtant des enclaves grecques et siciliennes de haute fréquence. Selon ce modèle, les gènes mutés dans l’ α - et la β - thalassémie, surtout en cas d’hétérozygotie composite, limitent la fréquence de βS en Méditerranée (36).

La distribution de l’allèle βS est aussi certainement une résultante de diverses migrations. Le lien est complexe, incomplètement élucidé, dépendant surtout du modèle utilisé pour dater et localiser l’apparition de l’allèle. Même si l’on prend le modèle le

plus récent (30), supposant la mutation soit dans le Sahara, soit dans l'Afrique de l'Ouest d'il y a 9000 ans, corrélés sa diffusion par les migrations au cours de l'histoire est un défi incomplètement relevé. On sait néanmoins que les migrations bantoues n'ont pas dépassé le Sahara, pour aller vers le sud ou vers l'Éthiopie, en se métissant à d'autres ethnies. La rareté des sources écrites directes impose des raccourcis que les découvertes paléonto(bio)logiques comblent de façon parcellaire. Les signes cunéiformes sumériens et les hiéroglyphes égyptiens émergent vers le 4^e millénaire av. J.-C. et il n'existe pas, sauf exception, de transcription écrite connue des nombreuses langues subsahariennes (37). Les quelques études pangénomiques sur la drépanocytose recourent, dans l'interprétation de leurs données, à une ellipse monumentale pour expliquer la diffusion de l'allèle, éclipsant la préhistoire, pour se référer davantage aux migrations forcées, dont les preuves sont plus récentes et plus tangibles au regard de témoignages écrits.

D'après les sources antiques, certains historiens rapportent le travail forcé de Nubiens dans l'Égypte ancienne. L'exemple de la Sicile, disputée par plusieurs puissances esclavagistes, comme la Grèce ou Rome, pourrait contribuer à expliquer la prévalence actuelle plus élevée en allèle βS dans cette île (36). Peu connues, mais étayées par de récents travaux d'historiens et d'anthropologues, sont les traites orientale et transsaharienne (38, 39) : à partir du VII^e siècle, les flux d'esclaves noirs traverseront les terres, via le Sahara, et les mers, via l'Océan Indien et la Mer rouge, et ce pendant douze siècles (38, 39). Puis avec la découverte des « Indes » et la décimation des autochtones par le fer ou la maladie, est initiée au XV^e siècle la traite occidentale transatlantique, avant d'être abolie au XIX^e siècle. Une publication isolée, parue en 1929, a néanmoins suggéré la présence de drépanocytaires en Amérique, bien antérieure à la traite triangulaire, au regard d'analogies radiologiques constatées sur des crânes mayas (40). Ces arguments intéressants restent pour autant très friables, émis d'ailleurs à une période débutante de la sémiologie paraclinique de la maladie (7). L'hypothèse soulevée est en effet en contradiction avec les connaissances actuelles. Tout d'abord, parce que le détroit de Béring, par lequel l'Homme est passé pour coloniser le nouveau continent, fut traversé bien avant l'apparition supposée de l'allèle, telle que décrite par la plus récente étude sur le sujet. Par ailleurs, l'absence *a priori* de drépanocytose ou de thalassémie chez les descendants des Amérindiens du nord ou du sud s'expliquerait par celle du paludisme sur leur sol. Un séquençage génomique à la recherche de microsatellites et de polymorphismes du parasite, exprimé par des analyses phylogénétiques et bayésiennes, a en effet enrichi la question de l'origine américaine du *Plasmodium* (41). *P. falciparum*, selon ce modèle, arriva avec les caravelles por-

tugaises puis espagnoles. À leurs résultats, suggérant deux introductions itératives distinctes de *P. falciparum*, les auteurs ont corrélé les traites négrières de l'Empire portugais (depuis l'Amazonie jusqu'au sud de la côte orientale du Brésil actuel) et espagnol (Jamaïque, Cuba, Colombie), puissances séparées par les Andes dont la barrière aurait pu empêcher les deux clusters de *P. falciparum* de se mélanger (41). Ironiquement, c'est en Amérique que le Grand Jardinier avait semé les graines salvatrices du quinquina au vent équatorial... Typhoïde, rougeole, variole, lèpre sont d'autres maux de Pandore les plus meurtriers importés en Amérique, alors que la syphilis aurait gagné l'Europe en sens inverse. Quant à l'histoire épidémiologique plus récente de la drépanocytose, elle s'écrit depuis les années 60 avec les flux migratoires mondialisés générant un impact significatif sur la redistribution de la cartographie allélique (42). Gageons que l'éradication du paludisme en Europe méridionale, depuis les années 30, aura peut-être un impact à très long terme sur la fréquence allélique dans cette région du monde.

Poursuivons désormais par trois découvertes en matière de drépanocytose, respectivement clinique, cytologique et anthropologique.

« *I was continually in the vortex of Tropical Diseases* »
J.B Horton, *Disease of tropical and their treatment*.

Au milieu du XIX^e siècle, on retrouve sous la plume de James Beal Horton, dit « Africanus », la troublante description d'une maladie tropicale (43). Né dans la Sierra Leone, alors sous hégémonie victorienne, Horton part étudier la médecine à Édimbourg. Il s'y distingue par ses connaissances botaniques et ses convictions politiques, se baptisant, en quelque sorte, « Africanus » (44). Engagé dans la carrière militaire, il est chirurgien-major et l'un des seuls cadres de santé noirs de l'armée anglaise (Figure 7). Il retourne en Afrique en 1859 et prend part quelques années ensuite au deuxième conflit anglo-ashanti, en l'actuel Ghana. En charge d'un hôpital d'une centaine de malades, il est happé, au gré de mutations intempestives dans les colonies anglaises (Gambie, Lagos), dans le « vortex des maladies tropicales », selon son mot. Horton synthétise l'ensemble de ses observations dans un corpus intitulé *Disease of tropical and their treatment* (1874). Dans cet ouvrage nosologique, un syndrome se détache tout particulièrement : le *chronic rheumatism*, dont la description précise n'est pas sans rappeler la clinique de la drépanocytose. Horton est en particulier marqué par les douleurs dont souffrent les patients « *natives from the tropiques* », tour à tour aiguës, subaiguës et chroniques. Au caractère récurrent, il ajoute la composante migratoire classique de ces douleurs (résultat des multiples infarctus disséminés ?) qui, de cartilagineuses, peuvent s'étendre aux muscles, aux viscères et engager le pronostic vital. Observateur attentif, il



Fig. 7 - James Beal Horton, dit « Africanus ».

Sous l'uniforme d'officier de sa Gracieuse Majesté – la « tunique rouge » vif à galons jaunes des armées impériales – le médecin militaire est aussi un homme d'affaires et un avant-gardiste, portant un message humaniste et politique. Il prône activement des réformes sanitaires, une éducation populaire et un accès large à l'enseignement médical. Ses aspirations politiques et économiques, concentrées dans le remarquable *West African Countries and Peoples*, appellent, à l'époque en vain, à l'autodétermination des nations africaines modernisées et l'association d'un capitalisme anglais au développement local d'un capitalisme africain. Figure d'une nouvelle classe bourgeoise fragile, son souvenir ne sera dépoussiéré que dans les années soixante, lors de la décolonisation. Dessin des années 1860, *Centre of African Studies, University of Edinburgh*.

relève l'importance majeure de certains facteurs déclenchants, telle l'exposition au froid, à l'humidité, la déshydratation – tout à fait démontrés aujourd'hui. S'il note aussi judicieusement « la prédisposition héréditaire », il attribue, à tort, la maladie à un « poison sanguin », désigné par l'accumulation toxique d'acide lactique ou d'acide cholique. Horton semble se focaliser sur la composante rhumatologique de la maladie, citant à plusieurs reprises un certain Dr Ful-

ler, sémiologue de l'arthrite chronique (45). D'ailleurs, Horton considère pour seul diagnostic différentiel la goutte, qu'il distingue aussi par la classe sociale du patient. En complément d'un régime, le traitement médicamenteux administré par le médecin est à la fois antalgique et épurateur, censé « augmenter le pouvoir excréteur des reins ». Jugé « efficace et suffisant dans la plupart des cas » – les crises drépanocytaires sont souvent spontanément résolutive –, il consiste en l'ingestion d'une pilule de composition assez empirique. Ce médicament comprend pour principes actifs soit de la podophylline, soit une coformulation à base de calomel (c'est-à-dire du mercure...) et d'opium, administrée au coucher. S'ensuit, le lendemain matin, l'ingestion d'une « potion magique » à base de *soda tartarata* (un sel aux propriétés laxatives), *vinum colchici* (une solution de colchicine), *oleum carui* (une huile extraite du carvi, un fruit) et de *pulvis rhei compositus* (issu de la rhubarbe).

Les indices ne s'arrêtent pas là. En 1905, deux frères, Edmond et Étienne Sergent, travaillant à l'Institut Pasteur d'Alger (Figure 8), relèvent au microscope, chez des Noirs algériens impaludés, une anomalie cytologique inconnue (46). Cet outil de laboratoire, longtemps méprisé par des personnalités médicales éminentes, est, à cette époque, pleinement intégré à l'arsenal diagnostique. Coloré classiquement au « bleu de méthylène-éosine », le frottis, provenant d'un sang par ailleurs « hémolysé », montre des hématies en « demi-lune » (Figure 9). Les deux frères confessent buter sur l'étiologie de cette anomalie – « Nous n'avons aucune idée de leur origine » –, mais pencheraient pour un artefact de coloration, sans savoir être les premiers à avoir publié de telles hématies suspectes. Place insolite que celle de la recherche française, comparée à celle de sa consœur américaine depuis le XX^e siècle : du proto-drépanocyte en quelque sorte, elle passe par un relatif silence, brisé avec fracas par le récent succès de la thérapie génique.

« La langue est une raison humaine qui a ses raisons que l'homme ne connaît pas »
C. Lévi-Strauss, *La Pensée sauvage*.

Depuis les travaux de Livingstone, la recherche anthropologique, en matière de drépanocytose, a connu un essor notable. L'Afrique tropicale est marquée par une grande hétérogénéité linguistique avec une musicalité, c'est-à-dire une tonalité permettant à des homonymes de prendre une signification différente selon l'accentuation portée sur les voyelles (37). La vaste tradition orale de certaines ethnies subsahariennes, bien avant l'identification et la compréhension formelle de la maladie, est dépositaire d'expressions onomatopéiques, empruntées directement aux cris des enfants souffrants de crises. Certaines expressions dialectiques de tribus ghanéennes attestent de la reconnaissance empirique de ce mal : *Aho-*



Fig. 8 - Alger, l'Institut Pasteur et les frères Sergent.

Tout de blanc, l'Institut Pasteur apparaît sur cette carte postale de la même couleur que l'Alger décrite par la muse de George Duroy, sous la plume de Maupassant, dans *Bel-Ami* : « la porte blanche et charmante de l'Afrique ». Edmond, l'air lointain, siège à la paillasse aux côtés de son frère aîné, Étienne, au regard plus insistant. Nés en Algérie, repérés par Émile Roux, ces deux pastoriens de grand style s'illustrèrent notamment dans la lutte contre le paludisme. Carte postale delcamp.net, *Rendez-vous du collectionneur*, Nice ; photographie *Wellcome collections*.

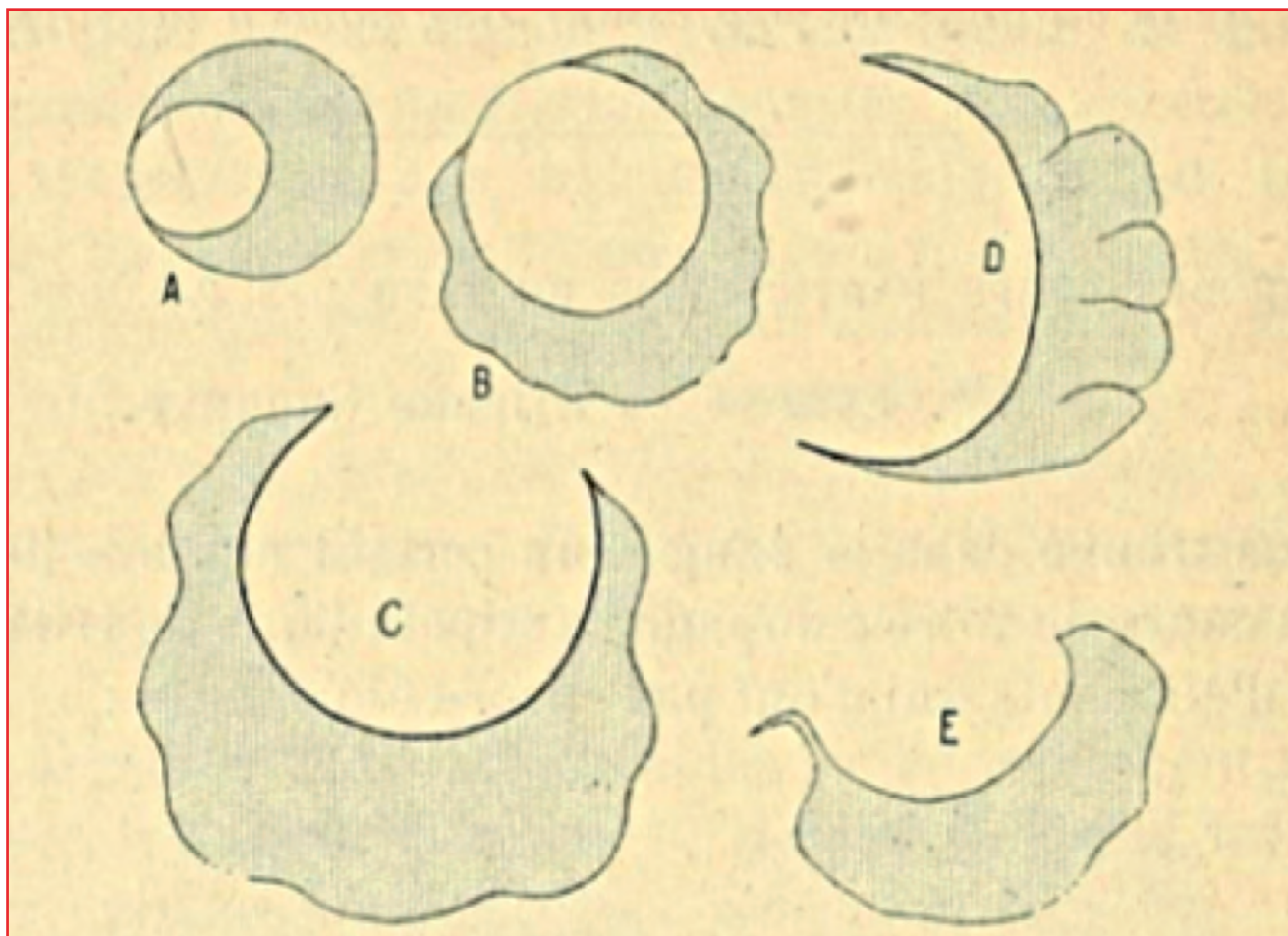


Fig. 9 - Le premier croquis de drépanocytes dans l'histoire ?

« Les seconds éléments (...) ont une forme semi-lunaire. La courbure interne est régulière et son rayon n'est jamais inférieur à celui d'un globule rouge, il lui est égal ou supérieur. La courbure externe est toujours irrégulière, et présente une série d'échancrures. Les pointes de la demi-lune sont très effilées ». Telle est la description cytologique des hématies par les frères Sergent, avec toutes les limites propres aux artefacts, plus ou moins conscients, d'un dessin. Ces hématies, tout particulièrement D et E, évoquent une déformation en faucille. L'hématie B, au contour membranaire continu, semble très hypochromique, presque annulocytaire, vidée de son contenu en hémoglobine. Rappelons que les patients sont dits « très cachectiques », donc peut-être carencés en fer. Dessin *C R Soc Biol* 1905 ; 57 : 51-3.

tuto, Nwiiwii, Nuidudui, Chwechweeche – autant de locutions idiomatiques traduisant le caractère rebelle et continu de la douleur (47), graduant même la sévérité de la maladie, entre trait hétérozygote (*Pi-gbagblaa*) et maladie homozygote (*Gbagblaa*) (48).

Dans le Niger, des Anciens de l'ethnie *Igbo*, conscients du caractère héréditaire de la maladie, ont été capables de remonter plusieurs générations atteintes par ce mal attribué à une croyance mystique en une réincarnation malheureuse (49). Particulièrement intriquée avec les aspects sociaux et religieux, la croyance en la réincarnation s'inscrit dans une vision cyclique d'une existence humaine. D'abord, la naissance, qui réunit corps et esprit ; puis la seconde est la mort, où l'esprit survit au corps ; enfin, la renaissance boucle ce cycle ternaire (49). Chez les *Igbo*, la filiation spirituelle par la réincarnation d'un ancêtre chez l'enfant est importante ; le nouveau-né ne connaît pas de repos tant que le sorcier n'a pas identifié l'ancêtre en question.

Le terme *Ogbanje* désigne une personne qui fait des voyages réguliers (32), tandis que chez les *Yoruba*, il s'attribue littéralement à l'« enfant destiné à mourir et à vivre répétitivement dans le monde », s'il parvenait à trouver dans le sol un puissant artefact déformé, connu de lui seul (48). Un *Malevolent Ogbanje*, selon l'expression anglo-saxonne, décrit un nouveau-né dont un membre de la fratrie, décédé prématurément, se réincarnerait en lui de façon vengeresse. Ces décès, volontaires croyaient-ils, étaient attribués à de mauvais traitements infligés dans une vie antérieure (50). La tragique récurrence de ces cas poussait certains *Igbo*, sous les prescriptions de sorciers, à mutiler leur enfant, ce qui était censé minimiser les chances pour l'*Ogbanje* d'accéder à l'au-delà. Ainsi n'était-il pas rare de voir les drépanocytaires adultes survivants victimes d'amputation. Le nom même donné par les parents était marqué généralement par le préfixe *onwu* (mort), suivi d'une prière, indiquant une mort attribuable à un *Malevolent Ogbanje* dans la fratrie. Un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (phénotypique de l'hémoglobine) et épidémiologiques, exposé par une étude prospective américaine, tend à prouver que ces enfants sont des drépanocytaires (50). Les praticiens *Igbo*s formés par la médecine occidentale sont les premiers à avoir évoqué l'hypothèse d'un lien entre les *Ogbanje* et l'anémie falciforme. La forte natalité de ces tribus, en regard de l'importante mortalité de sujets homozygotes, participe à la croyance ancrée en la réincarnation d'un enfant. La fréquence particulière de ces réincarnations correspond à la probabilité mendélienne d'être hétérozygote ou homozygote pour le gène βS . L'enfant, né de deux parents hétérozygotes, était, sans antibiotique, invariablement condamné dans un quart des cas. Les quelques mois de « lune de miel » du nouveau-né (grâce à la provisoire persistance

de l'hémoglobine fœtale) précèdent l'apparition d'une faiblesse, d'un ictère chronique, d'une susceptibilité très accrue pour toutes les infections de ces tropiques longtemps dépourvus d'antibiotiques. D'autres travaux offrent des résultats plus mitigés, peut-être en raison de grandes variabilités des pratiques dans le Nigéria, ou de la sensibilité des techniques de dépistage usitées alors. Les conclusions scientifiques s'avèrent accueillies par les plus Anciens, gardiens des traditions métaphysiques, de manière assez froide, comme assimilées à une menace et une dévaluation de leur rite, tandis que certains parents, à l'inverse, ont manifesté un intérêt pour les thérapeutiques (49). On ne trouve pas de trace recensée du *Malevolent Ogbanje* outre-Atlantique, peut-être en raison de la dispersion des Nigériens dans la masse des esclaves déportés, et de la conséquente fragilité de la transmission de leurs traditions. Les noms mêmes de ces enfants, qui rappellent cette croyance mystique, s'effacent avec la christianisation.

III. - CONCLUSION

De l'observation, presque fortuite, d'une hématie falciforme, découlèrent en moins d'un siècle, grâce au développement des techniques indispensables au progrès de la connaissance, une compréhension accrue de la physiologie du globule rouge et la base d'un nouveau paradigme, la « maladie moléculaire ». L'allèle βS , tantôt polymorphisme avantageux pour le paludisme, tantôt délétère à l'état homozygote, colore la théorie pathocénique que viendra enrichir plus récemment les découvertes permises par le séquençage pangénomique, comme le rôle épistatique des gènes thalassémiques ou les origines de *Plasmodium*. Les histoires intriquées de la drépanocytose, des hémoglobinopathies en général, ainsi que du paludisme ne sont pas monolithiques ; plusieurs interprétations, dépendantes du modèle de l'étude génomique auront demain, peut-être, raison d'avoir eu tort.

Au-delà du cercle d'initiés, l'hémoglobine est sans doute, avec les collagènes, l'albumine, les anticorps ou même l'insuline, la protéine la plus connue du profane. Passée dans le langage, en quelque sorte courant, elle *incarne* une part de la symbolique complexe associée au sang. Si, à l'heure actuelle, la drépanocytose est une maladie fréquemment retrouvée en France métropolitaine, transverse à nombre de spécialités au regard de la variété des atteintes tissulaires liées aux thrombus et des complications infectieuses potentielles, elle semble rester néanmoins assez méconnue du « grand public ». La drépanocytose est une pathologie dont la découverte fut presque le fruit du hasard, autant que celui de la nécessité. Mais un hasard provoqué.

REMERCIEMENTS

Au Dr Laure Joseph (hôpital Necker-Enfants malades), praticien hospitalier en hématologie, pour sa relecture.

A Madame Nathalie Wheaton, (*Rush Medical Center*, Chicago), archiviste, pour ses renseignements et l'icographie des Figures 1 et 2.

Au Pr Todd Savitt (*East Carolina University*), spécialiste ès histoire de la drépanocytose aux États-Unis, pour ses précieuses indications.

À Henri-Pierre Garnier, pour son amicale traduction d'une publication allemande empoussiérée.

CONFLIT D'INTÉRÊT : aucun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Savitt TL, Goldberg MF. Herrick's 1910 case report of sickle cell anemia. The rest of the story. *JAMA* 1989 ; **261** : 266-71.
- (2) Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Int Med* 1910 ; **6** : 517-21. Réimprimé dans le *Yale J Biol Med* (2001 ; **74** : 179-84).
- (3) Lesesve JF. Antonie van Leeuwenhoek, le découvreur des globules rouges. *Rev Biol Med* 2020 ; **354** : 51-9.
- (4) Garraud O, Lefrère JJ. Blood and blood-associated symbols beyond medicine and transfusion: far more complex than first appears. *Blood Transfus* 2014 ; **12** : 14-21.
- (5) Lowit M. Der nachweis sichelförmiger gebilde im myelamischen blute bei Giemsa-Färbung. *Zentralbl Bakteriol* 1905 ; **39** : 274-6.
- (6) Scriver JB, Waugh TR. Studies on a case of sickle cell anemia. *Can Med Assoc J* 1930 ; **23** : 375-80.
- (7) Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2001 ; **112** : 3-18.
- (8) Burns WG. U.S. Department of agriculture, Illinois section of the climate and crops service of the weather bureau. Report for December, 1904.
- (9) Washburn RE. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Virginia Med* 1911 ; **15** : 490-3.
- (10) Savitt T. The second reported case of sickle cell anemia. Charlottesville, Virginia, 1911. *Va Med Q* 1997 ; **124** : 84-92.
- (11) Wailloo K. Dying in the City of the Blues: Sickle Cell Anemia and the Politics of Race and Health. *The University of North Carolina Press*, Chapel Hill (NC); 2001 : 80-1.
- (12) Diggs LW. Siderofibrosis of the spleen in sickle cell anemia. *JAMA* 1935 ; **104** : 538-41.
- (13) Lebby R. Case of absence of the spleen. *South J Med Pharm* 1846 ; **1** : 481-3.
- (14) McClusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Tribute to a triad: history of splenic anatomy, physiology, and surgery—Part 1. *World J Surg* 1999 ; **23** : 311-25.
- (15) Sibley Jr. FR. Confederate Artillery Organization. An Alphabetical Listing of the Officers and Batteries of the Confederacy, 1861-1865. *Savas Beatie LLC*, El Dorado Hills (CA) ; 2014 : 62.
- (16) Smith TW. Changing racial labels: from "Colored" to "Negro" to "Black" to "African American". *Public Opin Q* 1992 ; **56** : 496-514.
- (17) Berche P, Lefrère JJ. L'enquête Tuskegee sur la syphilis. *Presse Med* 2010 ; **39** : 1324-9.
- (18) Berche P, Lefrère JJ. Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins. *In Gloires et impostures de la médecine. Perrin*, Paris ; 2011 : 198-219.
- (19) Savitt TL. Learning about sickle cell: the patient in early sickle cell disease case reports, 1910-1933. *J Natl Med Assoc* 2014 ; **106** : 31-41.
- (20) Savitt TL. The invisible malady: sickle cell anemia in America, 1910-1970. *J Natl Med Assoc* 1981 ; **73** : 739-46.
- (21) Gormley M. The first 'molecular disease': a story of Linus Pauling, the intellectual patron. *Endeavour* 2007 ; **31** : 71-7.
- (22) Berche P. Histoire de la biologie moléculaire. *Feuilles de Biologie* 2016 ; **333** : 41-51.
- (23) Wajcman H, Kiger L. L'hémoglobine, des micro-organismes à l'homme : un motif structural unique, des fonctions multiples. *C R Biol* 2002 ; **325** : 1159-74.
- (24) Neel JV. The inheritance of sickle cell anemia. *Science* 1949 ; **110** : 64-6.
- (25) Pauling L. Reflections on the new biology: foreword. *UCLA Law Rev* 1968 ; **15** : 267-72.
- (26) El-Haj N, Hoppe CC. Newborn screening for SCD in the USA and Canada. *Int J Neonatal Screen* 2018 ; **4**, 36.
- (27) Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: the last 40 years. *Am J Hematol* 2016 ; **91** : 5-14.
- (28) Shriner D, Rotimi CN. Whole-genome-sequence-based haplotypes reveal single origin of the sickle allele during the holocene wet phase. *Am J Hum Genet* 2018 ; **102** : 547-56.
- (29) Coste J, Fantini B, Lambrichs LL. Le concept de pathocénose de M. D. Grmek. Une conceptualisation de l'histoire des maladies. *Librairie Droz*, Genève ; 2016 : 346 p.
- (30) Sallares R, Bouxman A, Anderung C. The spread of malaria to Southern Europe in Antiquity: new approaches to old problems. *Med Hist* 2004 ; **48** : 311-28.
- (31) Gong L, Parikh S, Rosenthal PJ, Greenhouse B. Biochemical and immunological mechanisms by which sickle cell trait protects against malaria. *Malar J* 2013 ; **12** : 317.
- (32) Marin A, Cerutti N, Massa ER. Use of the amplification refractory mutation system (ARMS) in the study of HbS in predynastic Egyptian remains. *Boll Soc Ital Sper* 1999 ; **75** : 27-30.
- (33) Timmann C, Meyer CG. Malaria, mummies, mutations: Tutankhamun's archaeological autopsy. *Trop Med Int Health* 2010 ; **15** : 1278-80.
- (34) Maat GJ, Baig MS. Microscopy electron scanning of fossilized sickle-cells. *Int J Anthropol* 1990 ; **5** : 271-5.
- (35) Nerlich AG, Schraut B, Dittrich S, Jelinek T, Zink AR. *Plasmodium falciparum* in ancient Egypt. *Emerg Infect Dis* 2008 ; **14** : 1317-9.
- (36) Penman BS, Gupta S, Buckee CO. The emergence and maintenance of sickle cell hotspots in the Mediterranean. *Infect Genet Evol* 2012 ; **12** : 1543-50.
- (37) Eldenstein SJ. Biologie d'un mythe. Réincarnations et génétique dans les tropiques africains. *Éditions Sand*, Paris ; 1988 : 244 p.
- (38) Heers J. Les négriers en terre d'Islam. VII^e-XVI^e siècles. *Perrin*, Paris ; 2007 : 318 p.
- (39) N'Diaye T. Le génocide voilé : enquête historique. *Gallimard*, Paris ; 2008 : 272 p.
- (40) Moore S. Bone changes in sickle cell anemia with a note on similar changes observed in the skulls of ancient Mayan Indians. *J Mo State Med Assoc* 1929 ; **26** : 561-4.

- (41) Yalcindag E, Elguero E, Arnathau C, Durand P, Akiana J, Anderson TJ, *et al*. Multiple independent introductions of *Plasmodium falciparum* in South America. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; **109** : 511-6.
- (42) Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health* 2014 ; **2** : e80-9.
- (43) Horton JA. The Diseases of Tropical Climates and their Treatment. J. & A. Churchill, London ; 1874 ; 520-39.
- (44) Michel M. Africanus Horton (1835-1883), West African scientist and patriot. *Rev Fr Hist Outre-Mer* 1973 ; **60** : 691-3.
- (45) Storey GO, Comer M, Scott DL. Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994 ; **53** : 557-60.
- (46) Sergent E, Sergent E. Sur des corps particuliers du sang des paludéens. *C R Soc Biol* 1905 ; **57** : 51-3.
- (47) Konotey-Ahulu FID. The sickle cell disease patient: natural history from a clinico-epidemiological study of the first 1550 patients of Korle Bu Hospital Sickle Cell Clinic. *Tetteh-A'Domeno Co*, Watford (UK) ; 1996 : 643 p.
- (48) Konotey-Ahulu FID. The sickle cell diseases: clinical manifestations including the "sickle crisis". *Arch Intern Med* 1974 ; **133** : 611-9.
- (49) Nzewi E. Malevolent *Ogbanje*: recurrent reincarnation or sickle cell disease? *Soc Sci Med* 2001 ; **52** : 1403-16.
- (50) Onwubalili JK. Sickle-cell anaemia: an explanation for the ancient myth of reincarnation in Nigeria. *Lancet* 1983 ; **27** : 503-5.