

Hémoglobines anormales et anthropologie

par

André LEGUEBE

C'est aux travaux de Quételet que l'anthropologie est redevable de l'idée de variabilité qui a joué un rôle primordial dans son développement. La découverte des groupes sanguins a décidé de l'orientation de cette discipline vers la génétique des populations et un autre pas devait être franchi quand génétique et biochimie s'associaient pour donner l'essor à la biologie moléculaire ou mieux biologie ultrastructurale : à tout phénotype on peut non seulement faire correspondre un génotype bien déterminé mais, de plus, chaque allèle s'exprime par une structure moléculaire bien définie. Chose étonnante à première vue, c'est la biochimie humaine qui devait illustrer de la façon la plus frappante ces phénomènes entièrement nouveaux. Chose plus étonnante encore, le premier rôle échoit, parmi toutes les molécules protéiniques, à l'une des plus étudiées et supposée, jusque ces toutes dernières années, l'une des mieux connues : l'hémoglobine.

De nouvelles recherches sur cette protéine, analysée depuis plus d'une centaine d'années (Drabkin, 1957, Fed. Proc. 16 : 740-747), nous ont révélé que ce constituant qu'on trouve à travers tout le monde vivant, animal et végétal, mais plus particulièrement dans les globules rouges des vertébrés et qu'on avait tendance à considérer comme étant d'une composition relativement constante, ce constituant manifeste en réalité une singulière hétérogénéité, d'abord entre les espèces, ensuite à l'intérieur de l'espèce et même chez un seul individu. Les conséquences de cette observation dépassent de très loin, comme nous allons le voir, les limites de la physiologie et ses répercussions se font sentir en anthropologie non seulement sur le plan de l'explication des faits mais bien plus encore par les aspects méthodologiques nouveaux qu'elle nous découvre.

Propriétés de l'hémoglobine.

Pour nous limiter aux propriétés essentielles, nous dirons que l'hémoglobine est contenue dans les hématies où sa fonction consiste à transporter l'oxygène, fonction qu'elle accomplit grâce à sa propriété de pouvoir fixer ou s'ajouter l'oxygène de l'air, de s'oxygéner réversiblement sans qu'il y ait oxydation. L'hémoglobine provient de l'association d'une globine, partie protéinique avec quatre hèmes, groupe prosthétique. Chaque hème résulte de la combinaison d'un atome de fer (ion ferreux), avec une molécule de porphyrine, constituée de quatre noyaux pyrrol reliés par des groupes $=CH-$, où il y a eu substitution d'hydrogène sur les carbones 1, 3, 5, 8 par des groupes méthyl, 2 et 4 par des groupes vinyl, 6 et 7 par de l'acide propionique. Dès 1935 déjà, Roché a cru pouvoir affirmer « que c'est dans la partie protéinique de la molécule qu'elles (les bases biochimiques de la spécificité des hémoglobines) doivent être recherchées », opinion que devaient confirmer les travaux de Hans Fischer (1937) sur la structure de l'hème. L'étude de l'hémoglobine, transporteur d'oxygène, s'est poursuivie parallèlement avec celle d'une molécule très proche, la myoglobine, réservoir d'oxygène.

Le poids moléculaire.

Les premières déterminations du poids moléculaire ont été obtenues par osmométrie ou par détermination du pourcentage de fer (0,338 à 0,340 %) : elles conduisent à admettre une valeur comprise entre 65.700 et 66.100. Alors que par ultracentrifugation ou par mesure de la constante de sédimentation (Svedberg et Pedersen, 1940, p. 356) on obtient un poids moléculaire plus bas, les méthodes cristallographiques (Bragg et Perutz, 1952, Acta Cryst. 5 : 323) donnent une valeur de 68.000. Un poids moléculaire de 66.000 à 67.000 (Schroeder, 1959) semble être actuellement la valeur la plus probable. La comparaison de diverses hémoglobines humaines, adulte et foetale (Jope et Brien, 1949, réf. 14), A et S (Perutz et al., 1951) n'a révélé aucune différence de poids moléculaire entre ces diverses formes.

Sans pouvoir entrer dans le détail, soulignons l'importance du concours apporté à la résolution des problèmes de structure par la cristallographie : le Cavendish Laboratory de Cambridge publie régulièrement des modèles de plus en plus précis et de plus en plus fins de cette molécule (Perutz et al., 1960, Nature, 185 : 416).

Méthodes d'identification des hémoglobines

L'étude de l'hémoglobine humaine normale et de ses différentes variantes a été poursuivie au moyen des techniques habituelles de la chimie des protéines : composition en acides aminés, détermination des

acides aminés *N*-terminaux et *C*-terminaux, nombre de groupes *SH*, étude de la solubilité ont joué un rôle important mais ce sont surtout la dénaturation alcaline, l'électrophorèse sur différents milieux, la chromatographie dans des conditions variées et l'électrochromatographie des produits de digestions protéolytiques qui ont apporté les résultats les plus marquants (Prins, 1959, réf. 13).

La notion de dénaturation est assez mal définie puisqu'elle englobe un nombre considérable de modifications de la protéine qui ont pour résultat essentiel de provoquer une diminution de la solubilité du produit. Dans le cas de l'hémoglobine, il faut distinguer ces modifications, dont sont bien entendu exclues les ruptures de liaisons peptidiques, d'autres transformations qui n'impliquent pas nécessairement un changement au niveau de la globine, comme la transformation en méthémoglobine ou la réduction en choleglobine. L'hémoglobine humaine du fœtus résiste beaucoup mieux à l'action dénaturante de la soude que l'hémoglobine du sang maternel : cette constatation due à Körber en 1866, a donné lieu à un grand nombre de travaux en vue d'évaluer, à différents âges, la quantité d'*Hb F* (hémoglobine foetale) se trouvant en présence d'*Hb A* (hémoglobine adulte). On peut suivre la réaction par plusieurs méthodes, soit la méthode optique (Jonxis et Huisman, 1956) soit par précipitation de la fraction dénaturée après un temps déterminé (Singer, Chernoff et Singer, 1951). On s'est principalement efforcé de doser de minimes quantités d'*Hb F* (Jonxis et Visser, 1956, Betke et coll. 1959, *Nature*, 184 : 1877-1879) et de mesurer la résistance à la dénaturation alcaline sur des solutions diluées d'hémoglobine (Huisman et Meyering, 1960, *Clin. chim. Acta* 5 : 106). Les pourcentages qu'on parvient à évaluer sont inférieurs au pour cent. Certains auteurs sont enclins à admettre que toute fraction alcalino-résistante n'est pas nécessairement constituée par de l'hémoglobine foetale. Chini et al. (1954) ont utilisé la dénaturation en milieu acide pour différencier l'*Hb F* de l'hémoglobine alcalino-résistante qu'on observe chez les thalassémiques. La guanidine, la nicotinamide, l'urée, le salicylate et le benzoate de sodium ont également été employés comme agents dénaturants. (White et Kerr, 1957, *Can. J. Biochem. Physiol.* 35 : 273-279).

Pour séparer les constituants d'un mélange de protéines, l'électrophorèse se base sur les différences de déplacement que subissent des particules différemment chargées, lorsque, mises en suspension dans un liquide, elles sont soumises à l'action d'un champ électrique. L'importance du déplacement dépend d'un grand nombre de facteurs en relation d'une part avec les caractéristiques des molécules protéiniques (grandeur et signe de la charge, forme de dispersion, forme plus ou moins globulaire)

et liée d'autre part aux conditions dans lesquelles se fait l'électrophorèse (nature du support, caractéristiques du tampon, intensité du courant et différence de potentiel appliquées).

L'électrophorèse libre est la méthode qu'ont appliquée en 1949 Pauling et ses collaborateurs pour mettre en évidence la première forme d'hémoglobine anormale. Elle a été progressivement remplacée, pour des raisons de facilité et d'économie, par l'électrophorèse sur papier (Bergren, Sturgeon et Itano, 1954, *Acta Haemat.* 12 : 160) ou occasionnellement sur acétate de cellulose (Kohn, 1957).

L'électrophorèse sur bloc d'amidon appliquée au cas qui nous intéresse par Kunkel et Wallenius (1955), Masri, Josephson et Singer (*Blood*, 13 : 533-542) offre l'énorme avantage de permettre par élution la récupération des fractions obtenues (Kunkel et Bearn, 1957, *Fed. Proc.*, 16 : 760).

Le gel d'amidon s'avère également un excellent support pour réaliser une séparation nette (Owen et Got, 1957; de Grouchy et al., 1958). La séparation peut être rendue plus fine par l'emploi d'un système à tampon discontinu (1957, *Nature*, 180 : 1477). Cette méthode permet même la distinction des *Hb A* et *Hb F*, impossible par les autres méthodes d'électrophorèse.

L'électrophorèse sur gélose (Wieme, 1959, *Studies on agar gel electrophoresis*) offre aussi de multiples avantages :

- a) quantités minimales sur lesquelles peut se réaliser l'opération;
- b) possibilité de conduire l'opération à un pH plus faible (6,2 à 6,5, tampon citrate) au lieu du pH 8,6 habituellement utilisé (Robinson et al., 1957, *J. Lab. clin. Med.*, 50 : 745);
- c) obtention d'un ordre de migration qui n'est pas identique à celui observé sur les supports précédemment mentionnés : on peut réaliser notamment la séparation des *Hb S* et *Hb D*, des *Hb A* et *Hb F*, cette dernière étant décelable jusqu'au taux de 1 %. Il faut également signaler qu'on a tenté de caractériser les hémoglobines, substances qui ne possèdent que de faibles propriétés antigéniques, par des tests de spécificité immunologique (Diacono et Castay, 1959; réf. 7) et par immunoélectrophorèse (Boivin et Hartmann, 1958).

La chromatographie, processus de séparation applicable à des mélanges moléculaires reposant sur la distribution du mélange entre deux phases, a surtout donné de bons résultats au moyen d'échangeurs d'ions, principalement :

- a) l'Amberlite IRC-50 (Huisman et Prins, 1955, 1957; Allen, Schroeder et Balog, 1958);

- b) la carboxyméthylcellulose qui a principalement été étudiée par Huisman, Martis et Dozy, 1958, J. Lab. clin. Med., 52 : 312; Huisman et Meyering, 1960, Clin. chim. Acta, 5 : 103).

Malgré le caractère généralement reproductible des résultats obtenus dans des conditions fixes, quelques auteurs (Beaven et Gratzer, 1959, p. 4) ont cependant fait des réserves quant à l'interprétation à donner aux fractions obtenues par ces méthodes en raison même de certaines dissemblances entre les fractions récoltées par différents auteurs.

- c) l'Amberlite IRC-50, combinée avec un gradient d'urée 2M-8M à pH 1,9 a permis la séparation des chaînes α et β de la globine. (Smith et Wilson, 1959, Can. J. Biochem. Physiol, 37 : 405; Hunt, 1959, Nature, 183 : 1373).

La distribution à contre-courant (Hill et Craig, 1959, Am. J. Chem. Soc. 81 : 2272) et l'électrophorèse sur gel d'amidon (Muller, 1960, Nature, 186 : 643) ont également permis la séparation des chaînes constitutives de l'hémoglobine.

Les variantes de l'hémoglobine.

L'utilisation des différentes méthodes que nous venons d'énumérer a révélé un nombre étonnamment élevé de variantes ce qui n'a pas empêché plusieurs auteurs (Ager, Lehmann et Vella, 1958; Benzer, Ingram et Lehmann, 1958) de suggérer que les hémoglobines présentes dans différentes populations et jugées semblables d'après les critères auxquels on a habituellement recours, ne le sont que sous certains aspects : c'est ainsi que se généralise l'adjonction à chaque lettre qui sert à désigner un type d'hémoglobine, non seulement d'un chiffre pour spécifier une fraction en rapport avec ce type, mais en plus, l'addition d'une indication qui permette de préciser l'origine géographique de l'échantillon auquel se rapporte l'observation. L'examen critique de la littérature démontre que, dans beaucoup de cas, l'étude analytique d'hémoglobines apparemment nouvelles n'a pas été poussée suffisamment loin : de nombreux chercheurs ont insisté sur l'absolue nécessité de soumettre au plus grand nombre possible de tests comparatifs toute hémoglobine supposée nouvelle.

L'Hb A désigne l'hémoglobine humaine adulte « normale », c'est-à-dire le composant qu'on rencontre le plus fréquemment au cours d'enquêtes sur des populations variées. Tout en se différenciant des autres hémoglobines par de nombreux caractères, elle présente elle-même une hétérogénéité certaine si on étudie la dénaturation alcaline (Brinkman et Jonxis, 1935; Betke, 1951) ses courbes de relargage (Roche et Derrien, 1953; Derrien, 1959, Abn. Hemogl., p. 63-78; Polosa, Motta et Pen-

nisi, 1958), la dénaturation par le propanol (Szcepkowski et Konieczny, 1960, Clin. chim. Acta, 5 : 383), et surtout l'électrophorèse de zone sur amidon qui met en évidence de façon irréfutable, à côté de la fraction principale, une fraction rapide (4 à 12 %) qui serait un produit de dégradation physiologique, une fraction A_2 électrophorétiquement moins rapide, de l'ordre de la mobilité de l'*Hb E*, dont l'importance est de 1,8 à 3,5 % chez les individus normaux ($2,54 \pm 0,35$; $n = 65$) (Kunkel et Bearn, 1957).

Le taux de A_2 s'élève de façon statistiquement significative chez des sujets atteints de thalassémie mineure (Masri, Josephson et Singer, 1958, Blood, 13 : 533-551) puisque des porteurs du trait thalassémique en possèdent $5,11 \pm 1,36$ % ($n = 34$). L'importance de la fraction A_2 semble être sans relation avec le caractère plus ou moins grave de l'anémie, mais les taux présentent des similitudes chez les membres d'une même famille. Cradock-Watson et al. (1959, J. clin. Pathol., 12 : 372) ont obtenu la séparation de la fraction A_2 par électrophorèse sur papier moyen de tampon tris et Gratzer et Beaven (1960, Clin. chim. Acta, 5 : 577) l'ont réalisée sur gel d'amidon. On doit d'autre part à Muller et Jonxis (1960, Nature, 188 : 949-950) la démonstration de la similitude des fractions A_2 chez des individus normaux et des sujets thalassémiques.

En relation avec la fraction A_2 pour des raisons génétiques, Ceppellini (1959, Ciba Found. Symp., Biochem. of human genetics, p. 133) ont mis en évidence chez 29 nègres américains appartenant à quatre familles une *Hb B₂* qui est électrophorétiquement encore plus lente que l'*Hb A₂*.

L'étude chromatographique a introduit un plus grand nombre encore de fractions. Allen, Schroeder et Balog (1958), au moyen d'Amberlite IRC-50 avec des tampons phosphate de pH 7,22 à 6,85 et de force ionique 0.075 à 0.05, ont obtenu soit deux fractions A_I (10 %) et A_{II} (90 %), la reproductibilité n'étant pas toujours satisfaisante (Clegg et Schroeder, 1959, J. Amer. chem. Soc., 81 : 6065) soit dans des conditions un peu différentes une fraction A_I composée de quatre pics totalisant 13,7 %, une fraction A_{II} valant 81,3 % et une fraction A_{III} se montant à 5,0 % (moyenne de cinq sujets normaux), valeurs voisines de celles observées par Morrison et Cook (1955).

Huisman et ses collaborateurs ont tenté le fractionnement au moyen de la carboxyméthylcellulose (1958, J. Lab. clin. Med., 52 : 312; 1960, Clin. chim. Acta, 5 : 103 et 5 : 208) et ont réussi à séparer dans l'hémoglobine normale jusque 8 fractions, dont deux contenant des protéines non-hème et une fraction d'*Hb F*. Dix sujets normaux ont donné les pourcentages suivants pour les différentes fractions A_1 : 15,5 %; A_0 : 81,4 %; A_2 : 2,1 %; F : 0,4 % et V (protéine non-hème) : 0,6 %. Ces

chercheurs à la suite de Morrison (1958, p. 166, réf. 11) ont tenté de préciser les rapports qui existent entre les fractions isolées par les différentes méthodes chromatographiques et électrophorétiques. Szczepkowski et Konietczny (1960, Clin. chim. Acta, 5 : 383) ont observé par la dénaturation au propanol trois fractions d'*Hb A* chez 26 individus et deux seulement chez un seul sujet. Les différentes fractions A_1 , A_0 , F_1 , F_0 , ont une affinité identique pour l'oxygène en solution diluée alors que A_2 manifeste une affinité plus grande.

L'hémoglobine humaine foetale ou *Hb F* se distingue de la précédente non seulement par sa vitesse de dénaturation alcaline mais encore par son spectre d'absorption dans l'ultraviolet, par électrophorèse, par chromatographie, par sa solubilité, par sa composition en acides aminés (White et Beaven, 1959, Brit. Med. Bull., 15 : 33); elle ne présente cependant pas de différence d'affinité pour l'oxygène avec l'*Hb A* en solution alors que, dans les érythrocytes, l'*Hb F* manifeste une affinité beaucoup plus grande que celle de l'*Hb A*. Au point de vue physiologique, tout se passe comme si l'*Hb F* était progressivement remplacée après la naissance par de l'*Hb A* : à la naissance on trouve de 75 à 85 % d'*Hb F*, taux qui tombe à moins de 10 % après 100 jours, pour ne plus s'élever qu'à 0,4 % à 15 mois (Jonxis, 1959, réf. 7). Une hétérogénéité similaire à celle constatée par l'*Hb A* a été observée pour l'hémoglobine foetale, F_I et F_{II} selon Allen et al. (1958), F_0 et F_1 pour Huisman et Meyering (1960).

L'existence d'une hémoglobine « primitive » ou « embryonnaire » pendant les tout premiers moments de la vie foetale (parfois désignée *Hb P*, par Beaven et Gratzer, 1959) a été niée par Matsuda, Schroeder, Jones et Weliky (1960, Blood, 15 : 984-996) chez des foetus de plus de 15 semaines. Butler, Flynn et Huehns (1960, Clin. chim. Acta, 5 : 576) l'ont retrouvée chez un embryon de 9 semaines mais pas chez ceux de plus de 12 semaines.

Le sang du cordon ombilical des nouveaux-nés présente parfois des formes d'hémoglobine anormales foetales. Ce sont :

- 1) *Hb Bart's* (Ager et Lehmann, 1958, Brit. Med. J., 1 : 929) précipite facilement, disparaît après six mois, présente une résistance à la dénaturation alcaline intermédiaire entre l'*Hb A* et l'*Hb F* mais la bande du tryptophane est plus proche de celle de l'*Hb F* que de celle de l'*Hb A*.
- 2) *Hb Alexandra* (Nature, 183 : 30-31) plus lente que *Hb S* et *Hb F* mais un peu plus rapide que *Hb E* ou A_2 , elle occupe une position intermédiaire semblable à celle de l'*Hb O* dont on peut la distinguer par électrophorèse sur agar où elle occupe une position plus anodique par rapport à *Hb A*.

D'autres variantes encore mal caractérisées ont été signalées par :

- a) Fessas et Papaspyrou (1957, Science, 126 : 119; 1959, Brit. Med. J., 2 : 886) variante rapide;
- b) Boyo et Hendrickse (1959, Nature, 184 : 997) qui ont détecté une *Hb* rapide chez 15 nouveaux-nés nigériens parmi 150 sujets examinés (Hendrickse, 1960, Brit. Med. J., 1 : 611-614);
- c) Vella à Singapour (1959, Nature, 184 : 272);
- d) Tuchinda et al. dans le sang de cordon de bébés Thaïs (Pediatrics, 24 : 43, 1959).

L'hémoglobine *S* ou *Hb S* dont la séparation a été accomplie par Pauling, Itano, Singer et Wells en 1949 (Science, 110 : 543), présente sous sa forme réduite une faible solubilité alors qu'il ne semble pas exister de différence sous la forme oxygénée ou sous la forme méthémoglobine. Sa présence dans les globules rouges semble être responsable de la fragilité mécanique, explication de leur déformation en croissant qui donne son nom à la maladie à laquelle sa présence est liée : anémie falciforme, drépanocytose ou sickle cell anemia. L'anémie falciforme entraîne une réduction de la durée de vie des érythrocytes, le taux de sickling est en relation avec le pourcentage d'*Hb S* présente (Allison, 1956, Clin. Sci., 15 : 497). Smith et Conley (1958, réf. 11) et Vandepitte (1959, réf. 7) ont rassemblé et discuté les données qu'on possède sur les conséquences pathologiques qu'entraîne la présence d'*Hb S* en différentes combinaisons dans le sang des individus.

L'*Hb C*, isolée par Itano et Neel (1950, Proc. Nat. Acad. Sci., 36 : 613-617), se sépare des précédentes par électrophorèse sur papier : Ranney et al. (1953), Ranney (1958, réf. 11) ont étudié les manifestations cliniques associées à la présence de l'*Hb C*.

L'*Hb D* décrite par Itano (1951, Proc. Nat. Acad. Sci., 37 : 775-784) n'occasionne pas de falciformation des globules rouges en présence de metabisulfite de sodium. Toutes les *Hb D* ne sont certainement pas identiques et on a distingué trois variétés par électrophorèse (Benzer et al., 1958, Nature, 182 : 852). Séparable de *Hb A*, elle migre dans la même position que *Hb S* en électrophorèse sur papier et sur gel d'amidon (Rev. franç. Et. clin. biol., 3 : 877), par contre elle migre avec *Hb A* sur gélose. La solubilité de *Hb CO D* est identique à celle de *Hb CO S*, mais sous sa forme réduite l'*Hb D* ne présente pas la faible solubilité de l'*Hb S* réduite (Chernoff, Blood, 13 : 116-127).

L'*Hb E*, mise en évidence par Itano, Bergren et Sturgeon (1954, J. Amer. Chem. Soc., 76 : 2278) se déplace en même temps que l'*Hb A*. Elle avait été observée simultanément par Minnich (1954, Blood, 9 : 1). Sa présence est liée à une fragilité accrue des érythrocytes (Chernoff et al., 1954, Science, 120 : 605).

L'*Hb G* offre une situation extrêmement complexe. Signalée par Edington et Lehmann (1954), décrite par Edington et al. (1955, *Nature*, 175 : 850), elle est probablement identique à l'*Hb G* Ibadan de Shooter et al. ((1960, *Brit. J. Haematol.*, 6 : 140) mais elle est différente de l'hémoglobine décrite sous la même lettre par Schwartz et ses collaborateurs (1957, *Blood*, 12 : 238 (*Hb San Jose*). La comparaison avec l'*Hb D* a été réalisée par Cabannes (1958, *Pédiatrie*, 13 : 85).

L'*Hb H*, hémoglobine rapide, découverte par Rigas et al. (*Science*, 121 : 372) est instable et précipite facilement. Elle se dénature par congélation et est moins soluble que l'*Hb A* sous sa forme réduite. Son point isoélectrique est de 5,6, celui de l'*Hb A* étant de 6,87.

L'*Hb I* mentionnée la même année par Rucknagel, Page et Jensen (*Blood*, 10 : 999), doit être assimilée à l'hémoglobine décrite sous la lettre *H* par Cabannes et al. (1955) *C.R. Soc. Biol.*, 149 : 914) et à l'*Hb H* de Jensen, Page et Rucknagel (*Clin. Res. Proc.*, 3 : 93).

L'*Hb J* correspond à un type déterminé par O.A. Thorup et al. (1956, *Science*, 123 : 889).

L'*Hb K*, d'abord appelée *I* puis *J* par Cabannes (1956, *Le Sang*, 27 : 580) a reçu sa dénomination définitive au VI^e Congrès international d'Hématologie (*Blood*, 12 : 90). C'est sous cette dénomination que doit probablement se ranger l'hémoglobine Liberian II de Robinson et al. (1956). Itano avait introduit une dénomination *Hb K*, devenue inutile, pour la fraction de *A* signalée par Kunkel et Wallenius (1955).

L'*Hb L*, qui migre plus lentement que *Hb A* sur papier est due aux observations de Ager et Lehmann (1957, *Brit. Med. J.*, 2 : 142).

L'*Hb M*, ainsi désignée par Singer (1955, *Amer. J. Med.*, 18 : 633-652) avait été décelée par Hörlein et Weber (*Deutsch. med. Wochenschr.* 73 : 476). Elle est responsable d'une forme d'anémie hémolytique peu sévère accompagnée de cyanose : le sang a une couleur qui tire sur le brun (réf. 3).

L'*Hb N* d'Ager et Lehmann (1958, *Brit. Med. J.*, 1 : 929) migre plus vite que *J* et moins vite que *H* ou *I* à pH alcalin, mais à pH acide elle se sépare de *A* vers l'anode à l'inverse de *J*. Elle est semblable à la Liberian I de Robinson et al. (1956, *Blood*, 11 : 902). Il y aurait lieu de vérifier si l'*Hb R* de Chernoff n'est pas simplement une *Hb N*.

L'*Hb O*, introduite sous le nom de Buginese X par Eng (1956, et 1957, *Lancet*, 1 : 338) occupe à pH alcalin une position intermédiaire entre *E* ou *A₂* et *S*. Ses différences de comportement par électrophorèse sur papier, par chromatographie sur Amberlite IRC-50 et carboxyméthylcellulose ont été relevées par Eng et Sadano (1958, *Brit. Med. J.*, 1 : 1461).

L'*Hb P* de Schneider et Haggard (1957, *Nature*, 180 : 1486 et 182 : 322) ne doit pas être confondue avec une forme d'hémoglobine

préfoetale à laquelle on a parfois attribué la même lettre (Allison, 1955, Science, 122 : 640, Beaven et Gratzer, 1959, réf. 1). Connue d'abord sous le nom de « Galveston type », elle possède une mobilité semblable à *Hb L* c'est-à-dire entre *Hb A* et *Hb S* : elle n'est pas séparable de cette dernière quand elle se trouve mélangée. En électrophorèse libre l'*Hb-P* ne se sépare pas de l'*Hb A* ce qui la différencie de l'*Hb L* pour laquelle on aboutit à une séparation. Même observation à pH acide (6,5) et, sur Amberlite *Hb P* se révèle dissemblable à *Hb A* puisqu'elle semble recouvrir les zones correspondant à *Hb A* et *Hb G*.

L'*Hb Q* de Vella, Wells, Ager et Lehmann (1958, Brit. med. J., 1 : 752) qui a aussi une vitesse de migration semblable à l'*Hb L* par électrophorèse, s'en distingue par son comportement sur colonne échangeuse d'ions.

Nous observons que toutes ces hémoglobines sont particulièrement difficiles à caractériser tant elles sont nombreuses. On relève dans la littérature d'autres observations de variantes sans qu'on puisse préciser s'il s'agit de descriptions réellement originales ou s'il s'agit de types précédemment observés. On peut citer :

- a) l'*Hb R* de Chernoff et Weichelbaum (1958, J. clin. Pathol., 30 : 120);
- b) *Hb Lepore* (Gerald et Diamond, 1958, Blood, 13 : 835) occupe une position identique à *Hb S* et *Hb D* sur bloc d'amidon. Elle semble être particulière à une famille d'origine italienne dont elle a pris le nom;
- c) *Hb Hopkins 1* et *2* signalées par Smith et Torbert (Bull. Johns Hopk. Hosp., 101 : 38) à rattacher vraisemblablement à *Hb I* et *Hb J* respectivement;
- d) *Hb Norfolk* observée dans une famille anglaise (Ager, Lehmann, Vella, 1958, Brit. med. J., 2 : 539);
- e) *Hb Sud-Vietnam* d'Albahary et al. (Rev. Hemat., 1958, 13 : 163) subdivisée en trois variantes par électrophorèse sur gel d'amidon (de Grouchy, 1958, Rev. franç. Et. clin. biol., 3 : 877);
- f) *Hb Stanleyville I* et *II* de Dherte et al., (1959, Brit. med. J., 2 : 282);
- g) *Hb X* d'Atwater;
- h) une *Hb* rapide déjà bien caractérisée par Huisman et Stevens (1960, Clin. chim. Acta, 5 : 298).

Nous verrons qu'une connaissance plus approfondie de la structure de ces molécules nous conduira progressivement à préciser les rapports qui existent entre tous ces types et à définir les caractères qui les distinguent.

Ager, Lehmann et Vella (1958, Brit. med. J., 2 : 539) et Ogden, Lehmann et Rimington (1959, Proc. Roy. Soc. Med., 52 : 955) ont proposé une classification basée sur la mobilité à pH 8,6 en électrophorèse sur papier : outre le groupe des hémoglobines foetales (*Hb F*, Bart's, Alexandra, Fessas et Papaspyrou) que caractérise le spectre dans l'ultra-violet, on a, migrant en même temps que l'*Hb A* les *Hb M*, migrant plus rapidement vers l'anode (+) les hémoglobines rapides *K*, *J*, Norfolk, *N* et le groupe *H* et *I*, le groupe des hémoglobines migrant moins rapidement que l'*Hb S* c'est-à-dire *C*, *E*, *A₂* et *O*, le groupe de l'*Hb S* c'est-à-dire *S*, *D_α*, *D_β*, *D_γ* et Stanleyville II, le groupe de hémoglobines migrant entre *Hb S* et *Hb A* soit *L*, Lepore, Stanleyville, *I*, *G* et *Q*.

On peut également établir des échelles de comparaison du comportement des hémoglobines dans les différentes conditions où elles ont été étudiées :

- 1) en électrophorèse libre à pH 6,5 (Itano, 1956, réf. 6)

$$C > S = D > G > E > A = P > F > J > I$$

- 2) en électrophorèse à pH 8,6 (Prins, 1959, réf. 13)

$$C < E < S = D < G < L < F < A < K < J < I < H$$

- 3) en électrophorèse sur papier, pH 8,6, tampon véronal (Ager et al., 1958 et Lehmann et Ager, 1960, réf. 8)

$$C < E = A_2 < O < S = D < L = P < A = M < K$$

$$< J \cong \text{Norfolk} < N = \text{Bart} < H = I$$

$$G \cong A \cong F$$

- 4) par chromatographie sur Amberlite IRC-50

$$H > F > I > A = J > D = S > L > C$$

- 5) par chromatographie sur carboxymethylcellulose (Huisman, 1958, J. clin. Lab., et Prins, 1959, réf. 13)

<i>Hb</i>	<i>H</i>	<i>J</i>	<i>A₁</i>	<i>A₀</i>	<i>F</i>
Valeur du pH d'élution	6,7-6,9	7,39	7,40	7,49	7,58
	<i>S</i>	<i>E</i>	<i>A₂</i>	<i>L</i>	<i>C</i>
Valeur du pH d'élution	7,64	7,68	7,69	7,71	7,82

- 6) Huisman (1958, réf. 5 et 1959, réf. 7) a dressé un tableau comparatif des caractères biochimiques des différentes variantes.

- 7) en électrophorèse sur gelose (Robinson et al., 1957, J. Lab. clin. Med., 50 : 744)

$$C < S < A = D < F$$

A toutes ces formes d'hémoglobines anormales, il faut associer la thalassémie sous ses différentes formes, bien qu'elle ne se caractérise par la présence d'aucune variante distincte selon les critères actuellement utilisés. La thalassémie est une maladie héréditaire surtout fréquente chez les peuples méditerranéens. En simplifiant, car les syndromes sont fort complexes et plusieurs parties de l'organisme (squelette, foie, rate, sang) peuvent être affectées, on peut distinguer deux formes principales :

- a) la thalassémie majeure ou anémie de Cooley qui se manifeste par une anémie généralement sévère, le plus souvent fatale avant l'âge de la puberté, hypochromie, macrocytose et raccourcissement de la durée de vie des érythrocytes : elle correspond à l'état homozygote;
- b) la thalassémie mineure ou anémie microcytaire qui correspond à la forme hétérozygote et est responsable d'anomalies du même type mais avec une marge de variation beaucoup plus étendue et une sévérité généralement moindre.

Il n'y a le plus souvent pas réduction du taux de fer, ce qui permet d'établir une distinction avec d'autres formes d'anémie. On a admis que plus d'un gène intervenait dans la transmission de cette maladie (Itano, 1956, *Medicine*, 35 : 121). La thalassémie, qui a pour effet de réduire la production d'*Hb A*, aboutit à élever le taux d'*Hb F* dans le sang. La thalassémie peut être présente simultanément avec d'autres hémoglobines anormales, ce qui en rend la caractérisation difficile : l'hématologie (fragilité osmotique réduite, numération des globules) semble être le meilleur moyen d'y parvenir, associée à la présence d'un taux plus élevé d'*Hb A₂* chez les porteurs du trait. (Bianco, 1952; Siniscalco et Smith, 1954, *Proc. 5th Congr. Blood Transf.*). Chernoff (1959, *Blood*, 14 : 899) a fait le point de nos connaissances de la distribution des gènes thalassémiques.

Les combinaisons possibles de différentes hémoglobines chez un individu et les conséquences pathologiques qu'entraîne leur présence ont largement contribué à l'analyse des mécanismes de transmission des différents gènes. Le tableau clinique a été dressé par Malassenet (1957) et par Zuelzer (1959, réf. 7) et on trouvera le tableau des différentes combinaisons d'hémoglobines observées dans Huisman (1958, p. 201, réf. 5), Martin (1960, p. 1704, réf. 10) et Lehmann et Ager, 1960, p. 1116, réf. 8) auxquelles on peut ajouter les ensembles *APS* et *APSF* observés par Dherte et al. (1959, *Nature*, 184 : 1133).

La structure des hémoglobines

Les études par diffraction des rayons X avaient révélé le caractère symétrique des *Hb A* et *Hb S* (Perutz et al., 1951). Field et O'Brien (1955) observent au moyen de mesures de sédimentation et de diffusion que, pour un pH inférieur à 6, *Hb COA* se dissocie réversiblement en deux unités de poids moléculaire à peu près égal à la moitié de celui de la molécule mère. D'autre part, les efforts de Rhinesminth et al. (1957, J. Amer. chem. Soc., 79 : 4682; 1958, J. Amer. chem. Soc., 80 : 3358) ont permis de confirmer l'hypothèse de quatre sous-unités proposée par Gutfreund (1949, réf. 14) et de déterminer qu'il y avait quatre résidus valyl en position N-terminale, que la molécule était constituée de quatre chaînes de deux types différents, l'une se terminant par la séquence valine-leucine dénommée chaîne α , l'autre la chaîne β se terminant par la séquence valine-histidine-leucine. Les mêmes techniques permettent à Schroeder et Matsuda de démontrer que l'hémoglobine foetale se compose de deux chaînes possédant les mêmes acides N-terminaux que l'*Hb A*, mais que les deux autres chaînes appelées γ avaient comme acide N-terminal de la glycine (J. Amer. chem. Soc., 1958, 80 : 1521). Nous avons signalé précédemment qu'il est actuellement possible d'isoler ces chaînes. Hunt a d'autre part démontré la complète identité des chaînes α de l'*Hb A* et de l'*Hb F*. Ensuite, en recombinaison des chaînes dissociées de *Hb A* radioactive et *Hb S* et des chaînes dissociées d'*Hb A* et d'*Hb S* radioactive (Vinograd et al., J. Amer. chem. Soc., 81 : 3168), les hybrides radioactifs formés, *Hb S* dans la première expérience, *Hb A* dans la seconde montrent que ce sont les chaînes α qui sont radioactives, qui sont échangées et donc qui sont communes aux deux hémoglobines. La mutation pour l'*Hb S* est donc nettement localisée sur la chaîne β . Itano, Singer et Robinson (1959, réf. 17) ont pu mettre en évidence dans plusieurs hémoglobines laquelle des deux chaînes était anormale par rapport à l'*Hb A* par des expériences de dissociation et de recombinaison. En effet, si deux hémoglobines :

- a) ont en commun une paire de chaînes α ou β , l'électrophorèse après dissociation et recombinaison ne présentera toujours que deux hémoglobines;
- b) ont l'une une chaîne α anormale, l'autre une chaîne β anormale, après hybridisation on observera en plus, la formation d'*Hb A* et d'*Hb* doublement anormale.

Ces expériences ont ainsi conduit à une nouvelle formulation des hémoglobines : l'*Hb A* est représentée par $\alpha^A_2\beta^A_2$ (deux chaînes α normales et deux chaînes β normales, l'*Hb S* par $\alpha^A_2\beta^S_2$, l'*Hb C* par $\alpha^A_2\beta^C_2$, l'*Hb I* par $\alpha^I_2\beta^A_2$, l'*Hb F* par $\alpha^A_2\gamma^F_2$.

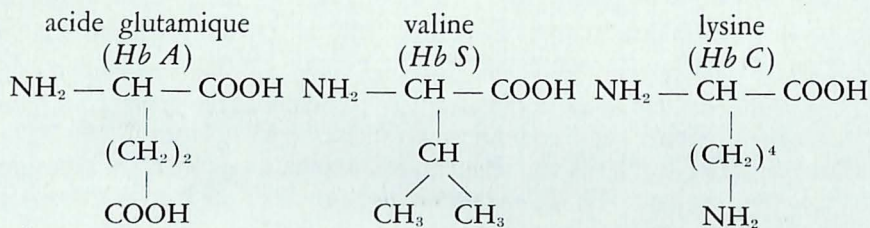
Le finger printing devait compléter les précédentes observations et permettre d'aborder la structure primaire de l'hémoglobine. Après dénaturation par la chaleur, Ingram (1958) soumet la molécule à l'action de la trypsine, enzyme protéolytique, qui scinde la chaîne au niveau de deux acides aminés, l'arginine et la lysine. On obtient ainsi un mélange de peptides et un résidu qui n'est pas attaqué par la trypsine et qui sera soumis ultérieurement à l'action de la chymotrypsine. Les peptides sont étalés successivement par électrophorèse et par chromatographie. L'expérience montre que :

- 1) les peptides du « core » ou résidu sont semblables dans l'*Hb A*, l'*Hb S* et l'*Hb C*;
- 2) la digestion tryptique donne un mélange de 26 peptides pour l'*Hb A*; la disposition générale de ces peptides est la même pour les hémoglobines anormales à l'exception près de l'un ou l'autre peptide. L'analyse séquentielle des acides aminés du peptide modifié permet de fixer la nature de la modification intervenue. L'expérience peut être réalisée sur des chaînes α ou β isolées préalablement.

Le peptide 4 (Hunt et Ingram, 1959, p. 114, réf. 17) de l'*Hb A* est modifié dans l'*Hb S* et l'*Hb C* selon le schéma suivant :

<i>Hb A</i>	Val-His-Leu-Thr-Pro- Glu -Glu-Lys
<i>Hb S</i>	Val-His-Leu-Thr-Pro- Val -Glu-Lys
<i>Hb C</i>	Val-His-Leu-Thr-Pro- Lys Glu-Lys

Les trois unités qui ont été modifiées dans ce cas sont donc :



elles expliquent les différences de comportement électrophorétique et le fait observé par Scheinberg et al. (1954, Proc. Nat. Acad. Sci., 40 : 777 et 1959, p. 222, réf. 11) d'un plus petit nombre de groupes carboxyl dans l'*Hb S* que dans l'*Hb A*.

Dans l'*Hb E* la substitution a lieu en un autre endroit de la molécule puisque c'est le peptide 26 qui se trouve modifié (Hunt et Ingram, 1959, Nature 184 : 870) :

Hb A Val-Asp-Val-Asp-Glu-Val-Gly-Gly-**Glu**-Ala-Leu-Gly-Arg

Hb E Val-Asp-Val(Asp-Glu-Val-Gly)Gly-**Lys**

Ala-Leu-Gly-Arg

Par finger printing et par hybridisation, Jones et al. (1959, J. Amer. chem. Soc., 81 : 3161) ont trouvé que l'*Hb H* est composée uniquement de quatre chaînes β normales; les peptides 5, 10, 11, 13, 17, 18, 23 et probablement quelques autres moins facilement observables et propres à la chaîne α sont absents. La formule de l'*Hb H* s'écrit donc β^4 . Parallèlement, la nouvelle hémoglobine rapide signalée par Huisman et Sebens (Clin. Chim. Acta, 5 : 298) dans le sang de cordon de nouveaux-nés noirs, est composée de quatre chaînes β anormales semblables à la chaîne anormale de l'*Hb S* (formule β^s_4) et l'hémoglobine Bart's ne comporte que des chaînes γ semblables à celle de l'hémoglobine *F* (formule γ^F_4) (Hunt et Lehmann, 1959, Nature, 184 : 872).

L'*Hb G* de Schwartz et al. (1957) présente aussi un remplacement d'un acide aminé sur la chaîne β (Hill et Schwartz, 1959, Nature, 184 : 642) :

Hb G Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu-**Gly**-Lys

L'*Hb G* d'Edington et Lehmann se distingue de la précédente car l'anomalie dans la séquence des acides aminés est située sur la chaîne α confirmant ainsi l'hétérogénéité soupçonnée pour cette hémoglobine, les peptides A 3 et A 9 de la chaîne sont remplacés par trois autres peptides.

Pour l'*Hb I* (Murayama et Ingram, 1959, Nature, 183 : 1798) on a constaté que l'anomalie est localisée dans le peptide 23 (chaîne α) qui se déplace plus rapidement vers l'anode que le peptide normal, contient du tryptophane absent dans l'*Hb A* à cet endroit : la possibilité de modifications pour d'autres acides aminés n'est toutefois pas exclue.

L'étude des *Hb D* est moins avancée : elle confirme cependant l'hétérogénéité observée par électrophorèse (Benzer et al., Nature, 182 : 852) la *D α* (Cypriote turc) n'a pas de peptide 23 (chaîne α) la *D β* n'a pas de peptide 26 (chaîne β) la *D γ* (observée chez un Sikh du Punjab) possède au moins une tyrosine de moins.

En ne tenant compte que des aspects les plus généraux de l'organisation de la molécule d'hémoglobine, nous sommes parvenus à préciser la nature des changements qui occasionnent l'apparition des variantes actuellement observées. La connaissance de la structure primaire complète nous fournira certainement d'autres vues sur le problème : sans pouvoir

entrer dans le détail, on peut signaler que les travaux de G. Braunitzer au Max-Planck Institut für Biochimie à Munich, publiés surtout dans le Hoppe-Zeyler's Z. physiol. Chem. sont très près d'atteindre ce but.

Mécanisme héréditaire

Dès 1910, Herrick observe chez les Noirs une forme d'anémie qui se caractérise par une déformation irréversible des hématies. Très rapidement, le caractère héréditaire de cette maladie est soupçonné (Huck, 1923) et en 1949, Neel, par l'observation des formes intermédiaires, propose un mécanisme de transmission mendélien simple où deux allèles *Hb A* et *Hb S* donnent lieu à trois combinaisons : les homozygotes *Hb S/Hb S* (sicklanémiques), les homozygotes *Hb A/Hb A* (normaux) et les hétérozygotes *Hb A/Hb S* (trait drépanocytaire). L'examen de nombreux pédigrées confirment cette façon de voir. La découverte de l'*Hb C* suppose l'introduction d'un troisième allèle (Itano, Amer. J. hum. Genet., 1953, 5 : 34) hypothèse en accord avec les observations (Zuelzer, Neel et Robinson, 1956). Cependant, la multiplication des variantes a rapidement conduit à estimer que plus d'un locus pouvait intervenir dans la détermination de ce caractère (Schwartz et al., 1957, Blood : 12 : 238, Smith et Torbert, 1958, Bull. Johns Hopkins Hosp., 102 : 38). Le fait que plusieurs hémoglobines anormales pouvaient se trouver simultanément dans le sang d'un individu, leur combinaison avec la thalassémie exigeaient une explication. Ce furent Ingram et Stretton (1959, Nature, 184 : 1903) qui sur la base de la structure fine de l'hémoglobine, proposèrent de considérer qu'un gène intervient pour la formation de chaque chaîne (α , β , γ) les chaînes forment des dimères, il n'y a pas d'association du type ($\beta^A \beta^C$) par exemple, les dimères s'assemblent alors au hasard ou en relation avec le taux de fabrication des différentes chaînes. Cette hypothèse explique actuellement toutes les observations de pédigrées contenant différentes associations d'hémoglobines observées.

Répartition géographique

La drépanocytose s'impose tout d'abord à l'attention de l'anthropologiste par ses répercussions démographiques. De l'ensemble des enquêtes de différents auteurs rassemblées par J. Van de Pitte (1959, p. 123, réf. 7), il ressort que la grosse majorité des sujets atteints de cette anémie meurent dans leur plus jeune âge et toujours avant d'avoir atteint l'âge adulte, c'est-à-dire avant d'avoir eu l'occasion de transmettre leurs gènes *Hb S*. Donc, sur 150 millions d'habitants au Sud du Sahara, en admettant une fréquence du trait drépanocytaire de $p = 0,20$ (30 millions d'individus), la probabilité de donner naissance à des individus homozygotes est de $p^2/4 = (0,20 \times 0,20)/4 = 0,01$.

David qui a fait une étude complète de cette maladie en Afrique d'après les données de la littérature (1960, *A drepanocitemia e a Antropologia*, Publicacoes culturais n° 49, Companhia de Diamantes de Angola) a observé pour la Lunda et la Songo (Angola) 140 décès infantiles dus à cette forme d'anémie sur 14.000 naissances.

En étendant à l'ensemble de l'Afrique, sur la base d'un taux de natalité de 0,040 on arrive à

$$150 \times 10^6 \times 0,04 \times 0,01 = 60.000 \text{ décès d'homozygotes } Hb S/Hb S.$$

Comment peut-on expliquer dans ces conditions le maintien du gène *Hb S* à des taux aussi élevés que 0,20 à 0,40 puisque, en l'absence de remplacement, à chaque génération ce taux devrait baisser de $p^2/4$. Différentes explications ont été proposées :

- a) caractère préférentiel des unions d'homozygotes normaux avec des hétérozygotes plutôt que des hétérozygotes entre eux;
- b) fertilité plus grande des unions *AS-AS* et *AS-AA* : n'est pas suffisante;
- c) taux de mutation élevé : pour compenser une perte aussi importante que celle qui est constatée, il faudrait admettre un taux de mutation allant de $1,56 \times 10^{-2}$ (fréq. 25 %) à 4×10^{-2} (fréq. 40 %) beaucoup plus important que le taux le plus élevé connu chez l'homme (1×10^{-5});
- d) admettre que nous sommes en présence d'un phénomène de polymorphisme balancé c'est-à-dire une situation où existent simultanément dans la même population deux formes distinctes d'un caractère, dans des proportions telles que le maintien de celle qui est la plus rare, ne peut s'expliquer que par un avantage des hétérozygotes par rapport aux homozygotes (Sci. Amer., 1956, 195 : 92). Allison (1954, Brit. med. J., 1 : 290) a montré que les porteurs du trait jouissaient d'une immunité vis-à-vis de la malaria, que ne possédaient pas les sujets normaux et Livingstone a envisagé les conséquences que pouvait avoir la distribution du gène *Hb S* sur le plan de l'anthropologie (Amer. Anthropol., 60 : 533).

L'*Hb S* est la plus largement répandue puisque elle s'étend sur toute l'Afrique tropicale du Sud du Sahara au Nord du Zambèze : des sondages portant sur quelques 80.000 individus présentent des taux allant jusqu'à 40 %, se répartissant en taches de forts pourcentages dans des régions de pourcentages moins élevés. Un fait curieux est la coïncidence qui existe entre la distribution de ce caractère et la distribution de l'élevage du zébu (Brain, 1953, Man, 53 : 154). Opposition entre Nilotes du Nord et du Sud, présence de 3,96 % de cas à Madagascar, taux plus faibles chez les Pygmées d'une façon générale, au Ruanda, Hutu présentant également des taux plus élevés que les Tutsi, Bantous du Congo

atteignant des taux de 15 à 30 % illustrent ces aspects. Chez les Boschimans par contre on n'a décelé aucun cas. David, d'après l'échantillon qu'il a recueilli en Angola, a constaté une forte corrélation entre les gènes *B* (groupe sanguin) et *Hb S*.

L'*Hb S* a été trouvée en de nombreux autres endroits du monde : en Grèce (Lac Kopai, Fessas, 1959, réf. 7) chez les Veddoïdes et les populations aborigènes de l'Inde (Lehmann et Cutbush, 1954; Chatterjea, 1959, réf. 7; 1955, Bull. Soc. Anthropol. Paris, 6 : 199) alors que le reste de la population de l'Inde en semble exempt (Sukumaran et al., Curr. Sci., 25 : 290), en Turquie (Aksoy, 1959, réf. 7) et en Arabie du Sud (Lehmann, 1954), chez les Nègres Américains mais avec des taux moins forts que ceux qu'on trouve en Afrique (9 %, Neel, 1951, Blood, 6 : 389), à Curaçao (absence de malaria, $AS = 8,6\%$ et $AC = 7,3\%$) et à Surinam ($AS = 11$ à 20% , $AC = 3,3$ à $5,2\%$) (Jonxis, 1959, réf. 7). Quelques rares cas ont été signalés en Algérie (1,26 %) en Indonésie (Lie Injo, 1959, réf. 7) alors que son absence a été notée en Thaïlande (Supa Na Nakorn, 1959, réf. 7), chez des Gypsies (Fessas, 1959, réf. 7) et chez des Juifs du Yemen (Dreyfuss et al., 1952, Lancet, 2 : 1010), chez des Indiens du Brésil (Kalmus, 1957, Ann. Eugen., 21 : 315) et chez 200 Gorkhas du Nepal (Bird et al., 1957, Amer. J. phys. Anthropol. 15 : 168).

Lehmann (1954) a suggéré que la dispersion du gène *Hb S* se serait effectuée par émigration de populations veddoïdes vivant au Néolithique en Arabie et ayant quitté cette région sous la poussée d'autres populations ou en raison du changement des conditions climatiques (Lehmann, 1959, réf. 7).

L'*Hb C* a une répartition presque exclusivement africaine et encore est-elle limitée à la partie occidentale de l'Afrique (Allison, 1956, Ann. hum. Genet., 21 : 67; Neel et al., 1956, Amer. J. hum. Genet., 8 : 138). Le taux le plus élevé (15 %) se trouve au Ghana (Edington, 1959, p. 290, réf. 7) pour s'abaisser quand on s'éloigne de ce centre. Le Niger trace une démarcation entre les Yoruba (5-6 %) et les Ibo (1 %) (Lehmann et Nwokolo, 1959, Nature, 183 : 1587). Elle se manifeste chez les Nègres Américains à des taux de 2 % à Baltimore (Smith et Conley, 1953, Bull. Johns Hopk. Hosp., 83 : 94) et à Détroit, sporadiquement en Afrique du Nord et en Afrique du Sud. Elle est absente aux Indes (Chatterjea, 1959, réf. 7) et au Congo Belge (Vande Pitte, 1959, réf. 7) à l'exception de deux cas d'origine douteuse.

L'*Hb D* se présente comme une hémoglobine beaucoup moins étroitement localisée. La situation est rendue quelque peu confuse par la distinction qui a dû être établie postérieurement entre trois formes d'*Hb D*. Aux Indes, elle se rencontre chez 1,8 à 3 % de Sikhs du Punjab et chez

un pour cent de Gujeratis (Ager et Lehmann, 1957), elle est absente chez 1.000 Bengalais, 54 Bihars, 75 Népalais examinés (Chatterjea, 1959, réf. 7, où figure une carte de la répartition aux Indes de diverses hémoglobines anormales), chez des Nègres Américains (0,4 %, Chernoff, Blood, 11 : 907), chez des sujets de race blanche (White et Beaven, 1954; Itano, 1951) en Algérie (35 cas sur 5.610 musulmans, Cabannes et al., 1955) chez un mulâtre en Angleterre (Stewart et McIver, 1956), dans une famille persane (Hynes et Lehmann, 1956) et en Turquie (Aksoy et Lehmann, 1956, 1 cas sur 550 Turcs non apparentés).

L'*Hb E* se rencontre presque exclusivement parmi les populations du Sud-Est asiatique. Signalons que les individus hétérozygotes *AE* ne manifestent pas de maladie hémolytique. Le fait que l'*Hb E* migre au même endroit que l'*Hb A₂* qui se trouve justement renforcée dans certains cas de thalassémie, peut avoir constitué une source d'erreurs dans certaines enquêtes.

Les fréquences les plus élevées ont été trouvées en Birmanie, 15 % de 80 sujets (Lehmann et al., 1956, Brit. med. J., 1 : 544) en Thaïlande, 13,6 % sur 1.006 Thais et métis, le taux étant significativement plus élevé chez les Thais de race pure que chez les métis (Na Nakorn, 1959, réf. 7), en Malaisie où la proportion est plus élevée dans le Nord-Est que dans le Sud et à l'Ouest (Lehmann et Singh, 1956, Nature, 178 : 695) et au Cambodge (Brumpt et al., 1958, Rev. Hémat., 13 : 21). Graff et al. (1955) ont mentionné une fréquence relativement élevée de l'*Hb E* chez les Veddas de Ceylan, Aksoy a relevé 3,6 % chez 167 sujets et Lehman (1957) a obtenu un taux de 10 % sur environ 300 individus. De Silva (1959, réf. 7) a souligné l'importance de cette hémoglobine à Ceylan, importance qui aboutirait à rapprocher selon Lehmann et Ager (1960, p. 1123, réf. 8) ces populations des proto Malais plutôt que des Veddoïdes du Sud de l'Inde. Chatterjea (1959, réf. 7) a trouvé aux Indes 3,9 % d'*Hb E* et 3,7 % d'hétérozygotes thalassémiques, 1 cas de trait *Hb E* sur 109 Népalais, Lie Injo Luan Eng avait évalué le taux pour l'Indonésie à 3,6 % en 1955, mais une étude plus détaillée (1959, réf. 7) montre que ces valeurs peuvent varier de 1,6 à 16,4 % selon les îles. Il est intéressant de constater que l'*Hb E* n'a jamais été trouvée chez des Chinois (à Djakarta, Chernoff et al., 1956, en Thaïlande, Na Nakorn, 1959 (réf. 7), et en Indonésie, Lie Injo Luan Eng, 1959, Nature, 183 : 1125).

Pour les autres hémoglobines, les données actuelles ne permettent pas d'envisager leur répartition de façon approfondie : l'*Hb J* a été observée en Indonésie (Nature, 179 : 322; Lie Injo Luan Eng, 1959, p. 371, réf. 7), au Libéria (Blood, 11 : 902), aux Indes (Rapert, 1957), chez une Noire Américaine, l'*Hb L* a été observée sept fois, toujours chez

des Indiens (1959, *Acta genet.*, 9 : 202; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 53 : 534), l'*Hb O* aux Célèbes (1958, *Brit. med. J.*, 1 : 1461); l'*Hb N* chez 8 sujets Mende (Robinson et al., 1956), au Ghana et au Nigéria (Ager et Lehmann, 1957), 14 cas en Guinée portugaise (Trincao *Nature*, 183 : 193; *Nature*, 185 : 326); l'*Hb P* chez des Nègres Américains (*Nature*, 180 : 1486, *Nature*, 182 : 322) et au Congo Belge (*Nature*, 184 : 1133), l'*Hb K* aux Indes, au Ghana, en Haute Volta (Cabanès) en Guinée Portugaise et à l'île de Saint Thomas (Trincao, *Sangre*, 3 : 55; *Nature*, 183 : 193). L'*Hb H* est toujours associée à la thalassémie et se rencontre en Thaïlande, en Grèce, en Chine, aux Philippines, chez un Malais, un Cypriote, un Arabe de Jordanie. L'*Hb Q* a été trouvée dans une famille chinoise.

Notons en dernier lieu, qu'à ce jour, aucune hémoglobine anormale n'a été découverte chez les Aborigènes australiens (Simmonds et al., 1953, *Nature*, 172 : 500; Horsfall et Lehmann, 1956, *Nature*, 177 : 41), chez les Papous (*Nature*, 181 : 1279), chez les Maoris (*Nature*, 181 : 791), chez 292 gypsies (Fessas, 1959, p. 263, réf. 7), chez 63 enfants gypsies de Trnava (Slovaquie) (Valsik, 1960, *Man*, 60 : 155) et chez des Indiens d'Amérique et des Aléoutes (Blumberg et al., 1959, *Ann. hum. Genet.*, 23 : 349), chez des Mayas et leurs voisins (Sutton et al., 1960, *Amer. J. hum. Genet.*, 12 : 338) et chez des Mélanésien (Swindler, 1955, *Hum. Biol.*, 27 : 284).

Quelque sommaire que soit encore actuellement notre connaissance anthropologique de ces caractères, on se rend compte de l'importance qu'ils peuvent prendre car ils sont appelés à nous montrer comment la biochimie, la génétique de l'individu, la génétique des populations et la connaissance du milieu dans lequel évolue une société peuvent concourir à nous faire mieux comprendre les chemins suivis par l'humanité pour aboutir à l'étonnante variété que nous observons aujourd'hui.

Laboratoire d'Anthropologie
Institut Royal des Sciences Naturelles
de Belgique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

L'index se limite aux travaux de synthèse ou aux revues de la question. Sont marqués d'un astérisque les ouvrages qui contiennent des bibliographies particulièrement étendues; les références à des travaux concernant des sujets plus limités figurent dans le texte.

*(1) BEAVEN, G.H. et W.B. GRATZER, 1959, A critical review of human haemoglobin variants, *J. clin. Path.*, 12 : 1-24, 101-115.

- (2) DRABKIN, D.L., 1957, Heredity and environment in structure of hemoglobin. *Fed. Proc.*, 16 : 740-747.
- (3) GERALD, P.S., 1960, The hereditary methemoglobinemias. In "The metabolic basis of inherited disease, New York, Mac Graw Hill Cy, 1067-1085.
- (4) HAUROWITZ, F. et HARDIN, R.L., 1954, Respiratory proteins, in H. Neurath et K. Bailey, *The Proteins*, vol. 2(A) : 279-344.
- (5) HUISMAN, T.H.J., 1958, Abnormal Haemoglobins. *Clin. chim. Acta*, 3 : 201-225.
- (6) ITANO, H.A., 1957, The human hemoglobins : their properties and genetic control. *Adv. Prot. Chem.*, 12 : 215-268.
- * (7) JONXIS, J.H.P. et DELAFRESNAYE, J.F., (Edit.), 1959, *Abnormal Haemoglobins*. Springfield, Ill., Ch. C. Thomas, 427 p.
- (8) LEHMANN H. et AGER J.A.M., 1960, The hemoglobinopathies and thalassemia. In "The metabolic basis of inherited disease, New York, Mc Graw Hill Cy, pp. 1086-1144.
- * (9) LEMBERG, R. et LEGGE J.W., 1949, *Hematin compounds and bile pigments*. New York, Interscience, 749 p.
- (10) MARTIN, R., 1960, *Lehrbuch der Anthropologie*, Lief. 10 : 1699-1749. Stuttgart, G. Fischer Verlag, dritte Aufl. von K. Saller.
- (11) National Academy of Sciences - National Research Council, 1958, Conference on Haemoglobin, 2-3 May 1957. Publication 557, Washington D.C., 303 p.
- (12) NEUBERGER, A. (Edit.), 1958, *Symposium on protein structure*. London, Methuen; New York, Wiley and Sons, 351 p.
- (13) PRINS, H.K., 1959, The separation of different types of human haemoglobin, *J. Chromatog.*, 2 : 445-486.
- (14) ROUGHTON F.J.W. et KENDREW J.C., (Edit.), 1949, *Haemoglobin*. Barcroft Memorial Volume, London, 317 p.
- (15) SCHROEDER, W.A., 1959, The chemical structure of the normal human hemoglobin. *Fort. Chem. org. Naturstoffe*, 17 : 322-378.
- (16) VOGEL, Fr., 1959, Die erblichen Blutkrankheiten und ihre anthropologische Bedeutung. Bericht 6. Tagung Deutschen Gesellschaft für Anthropol. 1958. Suppl. zu *Homo*, 214-234.
- (17) WOLSTENHOLME, G.E.W. et O'CONNOR C.M., 1959, Ciba Foundation Symposium. *Biochemistry of human genetics*. London, J. et A. Churchill, 347 p.