

C'est en poursuivant ses recherches sur une maladie étrange, la drépanocytose – affectant principalement les habitants de la côte occidentale de l'Afrique noire – que le Professeur Stuart J. Edelstein découvre des explications irrationnelles qu'en donnent les autochtones.

Démarche classique : le savant confronté à deux réalités, l'une biologique, l'autre ethnique et culturelle. Il se pose des questions. Pourquoi la maladie n'apparaît-elle que dans certaines régions, géographiquement et culturellement délimitées, de l'Afrique ? Pourquoi les porteurs de cette anémie falciforme (car elle donne aux cellules sanguines une forme de faucille) résistent-ils mieux au paludisme ? Et comment expliquer que, dans certaines tribus où l'on croit aux enfants revenants, la mutilation pratiquée sur le corps des adolescents victimes de cette maladie se retrouve au même endroit chez le bébé suivant, né dans la même famille ?

Est-il impossible de lutter efficacement contre le fléau de la drépanocytose en ignorant ses profondes implications culturelles ?

C'est à ces questions troublantes que le Professeur Stuart J. Edelstein se propose de répondre dans ce livre.

Avec une rigueur exemplaire, l'auteur nous entraîne dans un parcours fascinant au cœur de l'Afrique millénaire. Des enfants *Ogbanje* ou *Abikis* du Nigeria d'aujourd'hui aux migrations du gène depuis l'antiquité, de la beauté fascinante de l'hélice S aux malformations qu'elle produit, des développements variés du mythe des enfants revenants aux perspectives thérapeutiques du futur, nous découvrons, à travers l'histoire d'un drame, l'évolution d'une pensée, d'une magie, d'un peuple.

*L'auteur :*

Stuart J. Edelstein est né en 1941, dans le New Jersey. Depuis 1986, il vit, avec sa femme et ses deux enfants, à Genève où il dirige le département de Biochimie de l'université des Sciences.

ISBN 2-7107-0414-5



85 F



Photothèque du Musée de l'Homme

SAND

Stuart J. Edelstein

Biologie d'un mythe

Stuart J. Edelstein



# Biologie d'un mythe

Réincarnation et génétique  
dans les tropiques africains

SAND





Biologie  
d'un mythe



Stuart J. Edelstein

# Biologie d'un mythe

*Réincarnation et génétique  
dans les tropiques africains*

Traduit de l'anglais par  
JEAN-FRANÇOIS CUENNET

SAND

*Cet ouvrage est la traduction du livre de langue anglaise,  
paru sous le titre:*

**THE SICKLED CELL**  
*From Myths to Molecules*

I.S.B.N. 2-7107-0415-5

© The President and Fellows of Harvard college, 1986.

© Éditions Sand, 1988.

# Préface

à l'édition française

La version française de mon livre est le fruit de mes contacts avec Joanne Esner, des Éditions Sand, qui a ensuite suivi la réalisation de ce travail avec dévouement. Je lui adresse ici mes plus vifs remerciements. Je tiens également à exprimer ma gratitude à tous les autres collaborateurs des Éditions Sand qui m'ont aidé, en particulier à Carl van Eiszner, Frédéric Ferney et Agnès de Gorter, dont les appuis enthousiastes m'ont encouragé. Ma collaboration avec M. Jean-François Cuennet, traducteur, fut à la fois agréable et très enrichissante, je le remercie de son sérieux et j'ai apprécié son discernement. Je voudrais aussi remercier ma secrétaire, Mme Jocelyne Fricker, pour son aide quant aux questions de langage.

Genève,  
le 24 janvier 1988.





## Préface

*Lors de mon dernier voyage au Nigeria, je parlais avec un guérisseur dans un village igbo de l'intérêt que je portais à l'anémie causée par la falciformation des globules rouges. Après que je lui aie expliqué le sens du mot «anémie» et du mot «falciformation», il m'a dit qu'il comprenait le terme «anémie», que les guérisseurs appelaient «de l'eau dans le sang». Cette nouvelle description de l'anémie m'a semblé riche d'enseignement. En Occident, les hommes de science savent qu'un faible taux d'hémoglobine est dû à une production insuffisante de globules rouges, alors que celui qui ne connaît pas le mécanisme exact peut, en toute logique, déduire qu'une trop grande quantité d'eau s'est introduite dans le sang. En Afrique, j'ai découvert nombre de nouvelles façons de considérer des choses qui m'étaient familières et j'ai pu observer les rites de guérison qui sont l'expression de ces perspectives.*

*Un de ces rites consistait à amputer la dernière phalange de l'auriculaire gauche des enfants reconnus comme étant des «enfants revenants», dont on pensait qu'ils mouraient en bas âge pour naître dans la même famille. Par cette amputation rituelle, le guérisseur incitait l'enfant à rester. Personne n'a étudié à fond la possibilité, pourtant évoquée dans des ouvrages scientifiques, d'un lien entre les enfants revenants et l'anémie falciforme, maladie pouvant provoquer une tuméfaction douloureuse des articulations des doigts, empêcher la croissance des mains et causer une mort prématurée. C'est pour cette raison que j'ai décidé de mener, pendant mon travail sur le terrain, une enquête anthropologique parallèle à ma recherche en laboratoire sur les causes moléculaires de la falciformation.*

*J'ai fini par être convaincu qu'un livre traitant à la fois de l'aspect anthropologique et de l'aspect moléculaire de l'anémie falciforme pourrait être utile, notamment en ouvrant de nouvelles perspectives permettant la mise au point d'un agent antifalciformant sûr et efficace qui fait toujours défaut, bien que nous connaissions presque tous les aspects moléculaires de la falciformation. La connaissance que nous avons de cette maladie en Afrique est en comparaison bien faible, alors que les produits naturels utilisés par la médecine africaine traditionnelle pourraient détenir la clé d'un progrès décisif en matière de traitement. J'ose espérer que ce livre avivera l'intérêt que le monde scientifique porte à ces perspectives.*

*L'anémie falciforme est apparue en Afrique tropicale, où elle est encore très répandue (dans certaines régions, environ 2 p. 100 des nouveau-nés en sont atteints). J'ai commencé mon travail sur le terrain avec l'importante ethnie des Igbo, qui occupe le sud-est du Nigeria. Je présente certaines de leurs traditions dans le chapitre premier, notamment ce concept fascinant des ogbanjes, ou enfants revenants, que j'ai placé au centre de mes recherches. Pour situer les aspects culturels de la falciformation dans leur contexte biologique, je présente tout d'abord un aperçu des derniers stades de l'évolution des primates au chapitre 2. Le chapitre 3 est consacré à un examen des estimations que l'on peut établir de façon précise pour le développement dans le temps et dans l'espace de la mutation falciforme. Grâce à ces estimations, l'on peut essayer de comparer les inconvénients résultant de l'anémie falciforme à l'avantage que constitue une résistance accrue au paludisme, conférée par la mutation. Ensuite, le chapitre 4 traite en détail du concept des enfants ogbanjes chez les Igbo et décrit un concept similaire, l'àbikú, chez leurs voisins, les Yorubas. Une présentation rapide de conceptions comparables que l'on rencontre dans d'autres ethnies de l'Afrique tropicale montrera que les enfants revenants sont une notion répandue dans toute l'Afrique occidentale. Bien que le lien entre les ogbanjes et la falciformation ne puisse être prouvé dans tous les cas, les éléments dont nous disposons suffisent à avancer la thèse d'un lien bien établi, au moins dans le passé.*

*Alors que des rapports ne peuvent pas toujours être clairement établis dans le domaine culturel, l'on obtient en revanche, pour le: molécules; des descriptions très précises. La*

seconde moitié de ce livre est consacrée à un examen en détail des aspects moléculaires de la falciformation. Le chapitre 5 présente les traits essentiels de la mutation de l'A.D.N. qui provoque la falciformation de l'hémoglobine et l'importance de leur découverte pour la biologie moléculaire. Les fibres falciformes, dont l'extrême complexité surprend, ainsi que la façon dont elles déforment les globules rouges, sont traitées au chapitre 6. Les problèmes pratiques qui rendent difficiles le diagnostic et le traitement de la falciformation, ainsi que des aspects touchant à l'A.D.N., sont étudiés au chapitre 7 et les méthodes de modification de l'hémoglobine et d'autres composés cellulaires au chapitre 8. Concluant cette série de sujets culturels puis moléculaires, nous retournerons en Afrique pour examiner les traitements appliqués par la médecine africaine traditionnelle.

La version finale de ce livre est le fruit de plusieurs versions antérieures, lues et critiquées par six collègues auxquels je dois beaucoup: Drs H.F. Bunn, W.A. Eaton, M. Goossens, L. C. Jackson, N. Neaher et C. Poyart. Plusieurs versions ont été examinées par Mmes T. Auld et L. Edelstein et par le Dr Rozycki dont les remarques sur le style et la clarté ont été judicieuses. J'aimerais également exprimer ma reconnaissance, pour des échanges enrichissants sur les projets étudiés dans ce livre, aux Drs C. Acquaye, B. Alter, R. Benesch, R.E. Benesch, L. Benjamin, J. Bernard, M. Bessis, Y. Beuzard, R. M. Bookchin, J. Brady, S. Charache, R. H. Crepeau, G. Dykes, F. Ferrone, F. Galacteros, M.-C. Garel, J. Hercules, J. Hofrichter, W. Love, B. Lubin, B. Magdoff-Fairchild, C. T. Noguchi, R. N. Nagel, E. P. Orringer, J. Pagnier, D. Rodgers, J. Rosa, R. Rosa, E. F. Roth, A. N. Schechter, G. Serjeant, I. Stevenson, M. H. Steinberg, W. Soyinka, F. Udekwu, J. A. Walder, G. D. Webb et S. Wodak.

Je suis extrêmement reconnaissant aux nombreuses personnes qui m'ont prêté aide et assistance pendant mon travail en Afrique, notamment les enfants ogbanjes et leurs familles. Ma gratitude va également, pour cette phase de mes recherches, aux Drs R. G. Armstrong, R. Cabannes, W. N. Kaine, J. Lonsdorfer, G. O. Obi et F. Ogah, ainsi qu'à Mmes J. Ndour, Z. Sossah et S. Wenger, et MM C. Ani, O. Ebohon, N. Ibekwe, B. Kalu, P. Onwuka, P. Onyekelu, R. N. Tagbo et D. Udejì. Je dois remercier spécialement le Dr I. Stevenson qui m'a encouragé à entreprendre ce travail au Nigeria et a mis ses ressources à ma

disposition. L'«*Institute for African Studies*» de l'université d'Abadan m'a accordé un «*Associate Membership*» et m'a donné accès à ses installations, ce dont je suis reconnaissant.

J'ai terminé en grande partie la rédaction de cet ouvrage durant une année sabbatique (1984-1985) en France où les Drs J. Rosa, Y. Beuzard, M. Goossens et C. Poyart m'ont accordé leur aide et leur hospitalité.

J'aimerais également remercier le Fogerty Centre, N.I.H., qui m'a octroyé cette année-là un «*Senior International Fellowship*».

Le directeur de la section scientifique et médicale des Harvard University Press, M. Howard Boyer, a pris part à la mise en route et à la réalisation de cet ouvrage et ses remarques touchant à l'organisation m'ont été d'un grand secours. La remarquable mise au point du manuscrit est l'œuvre de Mme Susan Wallace, responsable de rédaction.

Je remercie les personnes suivantes d'avoir mis à ma disposition les illustrations du livre ou de m'avoir aidé à les préparer: Drs O. Akinyanju, C. Barrière, M. Bessis, J. S. Cohen, R. H. Crepeau, G. Dykes, W. A. Eaton, M. E. Fabry, Y. W. Kan, F. I. D. Konotey-Ahulu, N. Neaher, W. Noon, D. Rodgers, G. Serjeant, T. Shaw, M. Szalay, J. Telford, A. Tunis, L. van Deenen et J. J. Yunis.

Je ne saurais conclure sans exprimer ma plus tendre gratitude à ma famille qui m'a encouragé dans mes recherches et a supporté patiemment mes absences lors de mes séjours en Afrique ainsi que mes soucis lors de la rédaction.

S. J. E.  
Mai 1986.

## *Chapitre premier*

# La faucille de l'Afrique

Les philosophes de l'Antiquité affirmaient que l'examen d'un simple grain de sable pouvait révéler les lois de l'univers. Sans doute pensaient-ils à une démarche purement intellectuelle, semblable à celle d'un yogi en position de lotus, plongé dans une introspection captivante. Si, aux yeux des savants d'aujourd'hui, le grain de sable peut encore être la clé des mystères de l'univers, l'étude de sa structure et de ses propriétés chimiques ne se ferait cependant pas sans l'aide de microscopes puissants ou d'autres instruments perfectionnés. On interrogera l'histoire géologique de la terre pour expliquer la place du sable dans l'univers et le linguiste emploiera ses outils pour remonter à l'origine du mot « sable ». En cherchant en quelque sorte des empreintes sur le sable du temps, nous finirions peut-être par explorer l'imagination de l'homme. Sous la plume du poète, le sable pourrait alors devenir une métaphore puissamment évocatrice.

## *Un défi qui dépasse les spécialisations*

La plupart des chercheurs étudient des domaines si particuliers, utilisent des instruments si complexes, doivent lire une documentation si volumineuse pour se tenir au fait de l'actualité scientifique, qu'ils éprouvent de plus en plus de peine à prendre du recul par rapport à leur domaine de recherche et à le replacer dans un contexte plus large. Mais il

semble que certains domaines se laissent plus facilement appréhender dans une perspective plus globale. L'anémie falciforme\*, présente dans des peuples très différents de l'Afrique tropicale, est un grain de sable particulièrement révélateur qui nous amène naturellement à prendre en compte des aspects touchant à l'évolution et à la culture. Cependant, ces aspects ont été relativement négligés au profit des aspects moléculaire et cellulaire de la falciformation, en raison, en partie du moins, de leur complexité intrinsèque qui ne peut jamais être comprise aussi parfaitement que des aspects chimiques précis<sup>(1)\*\*</sup>. Néanmoins, ces dix dernières années que j'ai passées à analyser en laboratoire les interactions moléculaires à l'intérieur des drépanocytes ont éveillé ma curiosité et j'ai commencé à étudier les aspects culturels de l'anémie falciforme. Finalement, à la suite de plusieurs voyages en Afrique pour étudier sur le terrain l'impact de cette anémie, j'ai pu esquisser certaines généralités. Loin d'être complètes, ces découvertes, et celles, récentes, d'autres chercheurs, ont cependant clairement mis en lumière l'impact du type le plus simple de mutation génétique sur l'évolution des mythes et des traditions d'une société. Dans cet ouvrage, j'examine ces implications dans l'espoir qu'une meilleure connaissance, sur le terrain, de la drépanocytose apportera un nouvel éclairage sur cette maladie, permettant ainsi la mise au point d'agents antifalciformants et d'autres traitements. S'ils veulent que les traitements qu'ils découvrent soient acceptés, les chercheurs devront tenir davantage compte de l'anthropologie de l'anémie en Afrique et des remèdes traditionnellement utilisés pour la combattre.

Ce premier chapitre sera consacré à un résumé des traits fondamentaux de la falciformation et à l'exposition de certaines généralités sur les cultures et les langues africaines. Cela nous mènera à examiner le mélange particulier de tradition et de mutation caractéristique du Nigeria d'aujourd'hui. Un aperçu du remarquable phénomène des « enfants revenants » chez les Igbo, qui révèle des rapports culturels intéressants avec la drépanocytose, clôt le premier chapitre<sup>(2)</sup>.

\* Voir p. 201, notes par chapitre.

\*\* Également appelée drépanocytose, de drépanocyte, globule rouge falciforme (*drépan*, en grec, signifie « faucille » faisant référence à la forme de ces globules) (N.d.T.).

Les chapitres suivants examineront des aspects déterminés de la falciformation, allant des principes généraux de l'évolution qui a causé sa prolifération à des aspects précis touchant aux interactions atomiques responsables de cette malformation. Pour conclure, nous examinerons quelles sont les promesses des nouvelles conceptions du traitement de l'anémie falciforme.

### *Une transformation cellulaire sans précédent*

C'est en 1910 que J. B. Herrick, un médecin de Chicago, a utilisé pour la première fois le terme « faucille » pour qualifier les globules rouges d'un étudiant noir souffrant d'anémie. Herrick a été frappé de découvrir, dans l'oculaire du microscope, des cellules « bizarres, allongées et en forme de faucille<sup>(3)</sup> ». Depuis lors, les chercheurs ont découvert que la falciformation se produit uniquement lorsque le gène déterminant une partie de l'hémoglobine subit une certaine mutation. L'hémoglobine est la protéine des globules rouges qui se charge d'oxygène dans les poumons et le transporte dans le reste du corps. La modification d'un seul des composants du gène, si petit soit-il, provoque une légère altération de cette protéine complexe. Cela suffit pour que les molécules d'hémoglobine s'agglutinent les unes aux autres, constituant ainsi des fibres qui donnent aux globules rouges leur forme caractéristique de faucille (*fig. 1.1*). La forme mutante de l'hémoglobine est connue sous le nom d'hémoglobine falciforme, ou plus simplement, d'hémoglobine S\*

### *Comment améliorer le sort des perdants de la roulette génétique?*

Toutes les connaissances que les chercheurs ont acquises sur la falciformation, et elles sont nombreuses, ne leur ont pas encore permis de mettre au point un traitement général de la maladie dont la falciformation est à l'origine, c'est-à-dire l'anémie falciforme. Le grand nombre de personnes concernées en fait un problème grave. Alors que la plupart des

\* De l'anglais *sickle*, faucille. (*N.d.T.*).





**Fig. 1.1:** *Drepanocyte vu au microscope électronique de balayage. Cette cellule mesure environ 10 microns de large (1 micron = 1 millionième de mètre. De Bessis).*

maladies génétiques ne touchent qu'un nombre restreint de personnes, la falciformation est largement répandue car, semble-t-il, les porteurs du gène — ceux qui héritent le gène de l'hémoglobine S de leur père ou de leur mère et le gène de l'hémoglobine normale de l'autre — sont légèrement plus résistants au paludisme. Cet avantage génétique, que les porteurs ont sur les non-porteurs dans les régions d'Afrique où le paludisme est endémique, explique que le pourcentage de porteurs se soit accru au cours des millénaires. Dans certaines régions d'Afrique, la proportion de porteurs atteint aujourd'hui 20 à 30 p. 100. Les porteurs ne présentent aucun des symptômes de la drépanocytose, car le gène normal empêche la falciformation des cellules. Mais les enfants nés de l'union

de deux porteurs ont une chance sur quatre d'hériter le gène de la falciformation des deux parents. Sans un gène normal pour le neutraliser, l'anémie falciforme et les problèmes circulatoires qui l'accompagnent se manifesteront chez ces personnes.

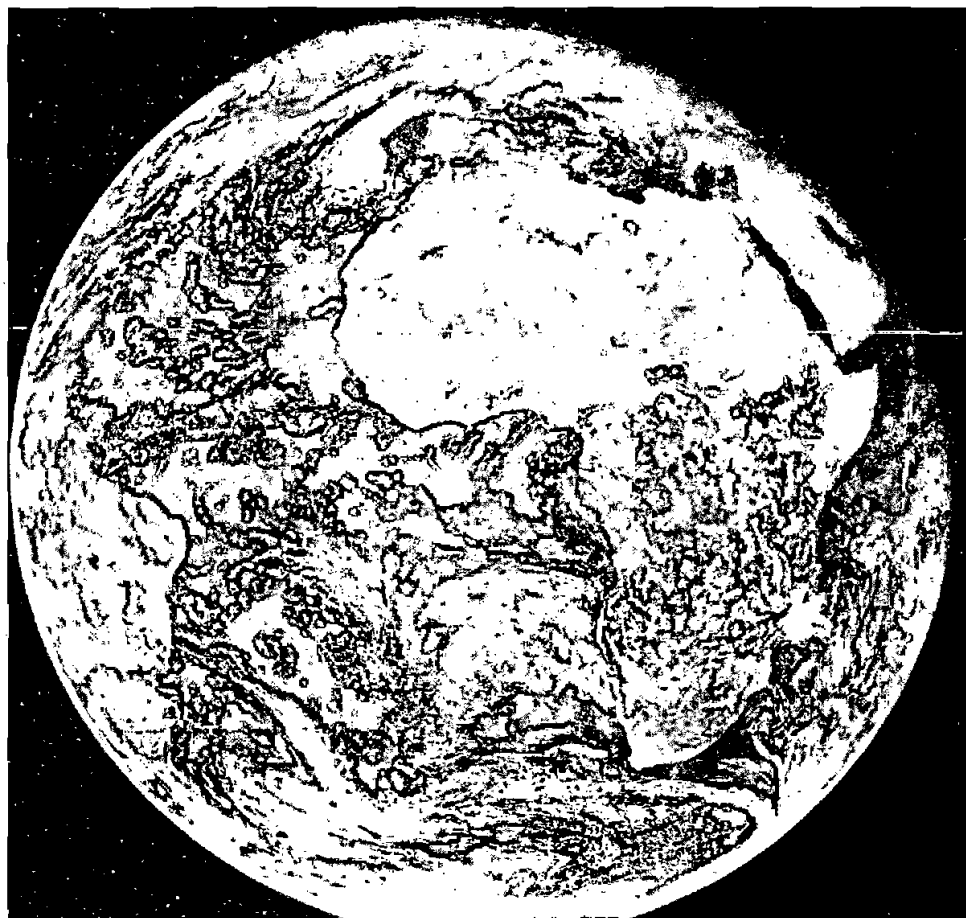
Les drépanocytes sont fragiles et leur vie dans les vaisseaux sanguins est plus courte que celle des cellules normales, qui est d'environ 120 jours. En raison de la brièveté de la vie de ces cellules, parfois inférieure à 30 jours, les personnes souffrant de falciformation éprouvent de la peine à maintenir au niveau voulu leur production de globules rouges, ce qui provoque l'anémie. Mais il y a plus grave encore : les drépanocytes, plus rigides que les cellules normales, peuvent obstruer les vaisseaux sanguins. Par conséquent, leur passage à travers les petits capillaires qui relient les veines aux artères devient difficile, si bien que la circulation sanguine peut se bloquer. L'anémie peut, ironie du sort, alléger les souffrances et réduire les dégâts causés par l'obstruction. En effet, les blocages des capillaires seraient encore plus nombreux et plus dangereux, si la concentration des drépanocytes était plus forte.

L'anémie falciforme peut être diagnostiquée durant la première année de la vie. Ceux qui en souffrent ont souvent une enfance difficile et peu de chances d'arriver à l'âge adulte. Aux États-Unis, l'espérance de vie moyenne des personnes atteintes de cette anémie est actuellement de 20 ans et elle va en augmentant. Si l'environnement médical est moins favorable, comme c'est souvent le cas en Afrique, l'espérance de vie sera alors bien plus courte. Aux États-Unis, il y a environ 50 000 personnes atteintes de drépanocytose actuellement, et en Afrique, autant d'enfants naîtraient chaque année avec cette anémie.

### *Les origines de la maladie*

Même si l'on trouve des traces de la falciformation sur tout le continent africain, les personnes qui sont porteuses de cette mutation vivent principalement dans la ceinture de forêts humides qui s'étale de part et d'autre de l'équateur

(fig. 1.2). La région ainsi définie étonne par son étendue et par sa diversité. Le voyageur qui relie l'Atlantique à l'océan Indien en avion peut difficilement appréhender l'immensité des distances qu'il franchit et la diversité des peuples qui vivent au-dessous de lui. La distance séparant Dakar (à la pointe ouest de l'Afrique) de Nairobi (près de la côte orientale) est plus grande que celle séparant New York de Londres.



*Fig. 1.2: L'Afrique, le continent en forme de faucille, vue de l'espace. D'est en ouest, il y a environ 10000 kilomètres. Les tropiques forment une bande autour du centre du continent (National Remote Sensing Centre, Farnborough, England).*

## *Les langues africaines: une clé pour la diversité ethnique*

L'incroyable hétérogénéité des langues et des traditions de l'Afrique tropicale est masquée par la similarité bien superficielle des ethnies. On parle, dans cette région, des centaines de langues. Il arrive que des langues aussi différentes que le sanskrit et l'anglais se côtoient, comme c'est le cas du Nigeria avec les langues hausa et igbo. En effet, dans la classification qui divise les langues africaines en quatre grandes familles, le hausa se situe dans la famille qui comprend les langues sémitiques comme l'arabe et l'hébreu, alors que l'igbo appartient à la famille nigéro-congolaise. L'éloignement de ces langues, mesuré à leurs caractéristiques linguistiques, révèle qu'elles sont indépendantes depuis des milliers d'années. L'emplacement actuel des ethnies est le résultat de nombreuses migrations qui se sont souvent étalées sur de très longues périodes<sup>(4)</sup>.

Un trait caractéristique de ces langues est de n'avoir jamais été écrites, à quelques exceptions près. Si l'on omet certaines langues comme le wolof et le fula, en Afrique-Occidentale, qui ont été transcrites en alphabet arabe au XVIII<sup>e</sup> siècle, ce n'est qu'à l'arrivée des Européens, à la fin du siècle passé, que des tentatives de grande envergure ont été menées pour créer des alphabets pour ces langues. Certaines sociétés utilisaient des idéogrammes, comme c'était le cas du *nsibidi*, la langue d'image créée par les Igbos. Ces balbutiements auraient peut-être abouti à l'apparition d'une langue écrite utilisant des signes comparables à ceux du chinois ou aux hiéroglyphes égyptiens, si les puissances coloniales n'avaient pas introduit leur alphabet.

### *Langues ou musiques?*

La plupart des langues africaines présentent une caractéristique qui rend leur étude difficile pour les Américains et pour les Européens: la tonalité (des homonymes ont des sens différents selon l'accentuation des syllabes). Parmi les exceptions, relevons le wolof et le serer, à l'extrémité occidentale de l'Afrique tropicale, et le swahili à l'autre extrémité. Le fula, la

langue des Fulanis qui sont un des peuples d'Afrique les plus migrants, est aussi dépourvue d'accent tonique. Les langues toniques sont un obstacle particulièrement difficile à franchir pour les spécialistes de la culture africaine. En fait, pour celui qui veut dominer une langue africaine, la tonalité est la clé du problème. Voyons ce qu'en dit W.E. Welmers, expert en linguistique africaine :

« Parmi la nouvelle génération des chercheurs, la plupart sont désireux de s'accommoder de cette situation, mais ils préfèrent encore trop souvent maîtriser les voyelles et les consonnes, les principales règles de grammaire et un vocabulaire considérable. A ce moment-là seulement, ils s'attaqueront au problème qu'ils supposent épineux : la tonalité. Sans prendre en compte la question des fonctions possibles de la tonalité dans une langue, il y a une raison purement pratique qui explique pourquoi cette démarche est virtuellement vouée à l'échec : quand le chercheur se décide finalement à étudier la tonalité, les gens avec qui il a appris la langue auront décidé depuis belle lurette qu'il ne parviendra jamais à prononcer correctement leur langue. Depuis longtemps, ils auront abandonné tout espoir de le corriger et ne comprendront donc pas ce qu'il veut. Pour quelqu'un qui a une langue tonique comme langue maternelle, la tonalité est aussi fondamentale que les voyelles et les consonnes, et si le chercheur ne fait au début aucun progrès dans ce domaine, il est vain d'espérer qu'il en fasse plus tard<sup>(5)</sup>. »

Négliger la tonalité mène à des confusions sans fin. Ainsi, en igbo, *ényi* veut dire « éléphant » et *ényì* « ami ». L'accent aigu « é » désigne un son aigu et l'accent grave « è » un son grave. Un son intermédiaire, désigné par un accent vertical, est également utilisé, comme le montre le mot *àbúò* qui veut dire « deux » en igbo. Dans les phrases, un descrescendo de tons successifs s'ajoute aux tons de chaque mot pour donner une superposition de tons. Dans ce cas, il n'est pas rare qu'une seule et même phrase contienne plus de 3 tons différents. Ainsi, si les tons sont désignés par des lettres de *a* à *z*, placés sous les syllabes d'une phrase, *a* étant le ton le plus aigu et *z* le plus grave, la phrase : « Mon frère et son professeur sont venus chez nous » donnerait ceci :

*nwa nne m na onye nkuzi ya byara ulo anyi.*  
*a a b b z c c c c d z z e f g g*

Une oreille exercée reconnaîtrait 8 tons dans cette phrase.

### *L'Afrique des savants indigènes*

Les langues africaines, comme celles des sociétés indigènes d'autres régions du monde, possèdent un vocabulaire très riche pour désigner les objets de leur environnement. Les chercheurs ont mis en vedette la richesse taxinomique de bon nombre de langues africaines, notamment une liste de 8000 termes botaniques au Gabon, le plus occidental des pays africains équatoriaux. De surcroît, cette connaissance n'est pas seulement le fait des experts. En effet, E. S. Bowen relève dans ses *Mémoires* consacrés à sa vie avec les Tivs, établis au nord-est du territoire des Igbos, qu'elle se trouvait « dans un endroit où chaque plante, sauvage ou cultivée, avait un nom et une utilisation et où tout le monde, homme, femme ou enfant, connaissait des centaines de plantes<sup>(6)</sup> ».

Contrastant avec la spécificité de certaines catégories du langage concret, les concepts abstraits sont exprimés par des moyens qui ne correspondent pas, pour la majorité des langues africaines, à ceux des langues européennes dans leur ensemble. Ainsi, l'étude des notions de l'être en igbo est rendue difficile par le fait que le verbe être se traduit de trois façons différentes, aucune d'entre elles ne pouvant rendre le monologue d'Hamlet. Il est permis de penser que cette situation reflète une conscience de l'être si étroitement intégrée à l'environnement qu'elle n'a pas besoin d'être désignée.

### *Richesse du vocabulaire pour définir les degrés de parenté*

La facilité avec laquelle les langues africaines désignent la parenté est une de leurs forces, force typique des sociétés primitives. Étant donné que toutes les ethnies de l'Afrique sont caractérisées par de forts liens de parenté, surtout en ce

qui concerne le mariage, il n'est point surprenant que leurs langues aient en général un vocabulaire plus riche en noms et pronoms que l'anglais pour désigner la parenté. Le nama, une langue hottentote, possède 10 façons de dire « nous » selon les combinaisons du « je » avec d'autres termes masculins ou féminins, singuliers ou pluriels, de la deuxième ou de la troisième personne. Étant donné que des distinctions du même ordre sont valables pour la traduction du terme « ils/elles », une phrase aussi simple que : « Nous le leur avons donné » a 60 traductions possibles<sup>(7)</sup>.

Chaque ethnie de l'Afrique a une tradition orale très vaste, mais l'absence de témoins écrits de l'histoire restreint notre connaissance du passé. Les aînés sont les dépositaires de l'histoire et la transmettent à la prochaine génération. Les chercheurs qui veulent entendre ces récits ne peuvent les obtenir qu'au prix de grands efforts. Il est plus aisé de se référer aux carnets de voyage des premiers explorateurs européens, aux ouvrages déjà plus récents des anthropologues (écrits généralement dans la langue de la puissance qui avait colonisé la région étudiée) et, depuis peu, aux publications de chercheurs africains qui ont fait leurs études en anglais ou en français, ou dans une autre langue européenne.

### *Une réalité différente aux yeux des observateurs*

À une certaine époque, l'on percevait, dans la façon dont la culture africaine était étudiée, des différences que l'on attribuait au génie de chaque pays. Ainsi, les chercheurs français orientaient plutôt leurs travaux sur la mythologie des ethnies qu'ils étudiaient pour découvrir leur conception de l'être dans le monde et dans l'univers. Les Anglais, eux, attachaient davantage d'importance aux activités quotidiennes et aux rites. Ces dernières années, les distinctions entre des attitudes que l'on résumait autrefois en « intérêt pour la cosmologie du côté français et passion pour les rites du côté anglais » ont un peu perdu de leur signification, du fait que des sujets très divers ont fait l'objet d'études menées par des chercheurs écrivant dans les deux langues et que de plus en plus d'Américains « pragmatiques » se sont intéressés à la

culture africaine<sup>(8)</sup>. Toutefois, il est intéressant d'observer que certains stéréotypes utilisés pour distinguer les Anglais des Français ont la vie dure, et cela non seulement pour l'étude de l'Afrique, mais aussi pour tous les domaines de recherche. Ainsi, c'est Charles Darwin, naturaliste héritier de Francis Bacon, qui est le grand nom de la science de l'ère victorienne. Charles Darwin était un observateur, un spécialiste de l'organisation de l'information qui porta à son zénith la perspective empirique en expliquant l'évolution par la sélection naturelle. A la même époque, c'était Louis Pasteur, l'expérimentateur dans la tradition de Descartes, qui brillait au firmament de la science française. Pasteur était un chercheur qui travaillait en laboratoire, appliquant strictement des principes logiques à ses recherches en chimie, microbiologie et immunologie. Ces raisons, avec d'autres, expliquent pourquoi les désignations d'« empirique » et de « rationnel » ont été largement utilisées pour qualifier respectivement les Anglais et les Français. Ces deux nations se ressemblent en fait beaucoup, si on les compare à la diversité des ethnies africaines.

### *Des peuples très distinctifs*

Quelle que soit la justesse de ces distinctions entre Français et Anglais, nous avons à l'évidence des impressions suffisamment nombreuses pour abonder dans un sens ou dans l'autre. Au contraire, les impressions que l'on a généralement des ethnies de l'Afrique sont à première vue comparables, la diversité des peuples de ce continent n'étant que peu perçue. Cependant, sur le terrain, on ne tarde pas à découvrir de nombreux traits caractéristiques différenciant les ethnies de l'Afrique. Ainsi, les deux plus grandes ethnies du sud du Nigeria, les Yorubas et les Igbos, présentent plus de différences culturelles entre elles que deux grandes nations de l'Europe occidentale, à en juger par un certain nombre de critères. Admettre l'existence de grandes différences dans l'unité est un des obstacles les plus importants que rencontre celui qui veut comprendre de façon globale la culture africaine.



## Sur le terrain nigérien

Si l'on se limite à un seul pays, le Nigeria, la diversité que l'on y trouve en fait une Afrique en miniature. Ce pays, dont la superficie est à peu près égale à celle de la France, de l'Italie, de la Suisse et de la Belgique réunies, a une population en constante augmentation que les Nations unies estiment, avec modération, à 80 000 000 d'habitants. C'est le pays le plus peuplé d'Afrique et un de ceux où la proportion des porteurs de la mutation falciforme est la plus élevée. Pour les Yorubas et les Igbo, le quart de la population est porteur. Le Nigeria est un pays dynamique, effervescent, remuant, où la tradition et la modernité offrent un contraste saisissant auquel mes lectures, pourtant nombreuses, ne m'avaient guère préparé. Certes, les œuvres littéraires nous livrent certains aspects de

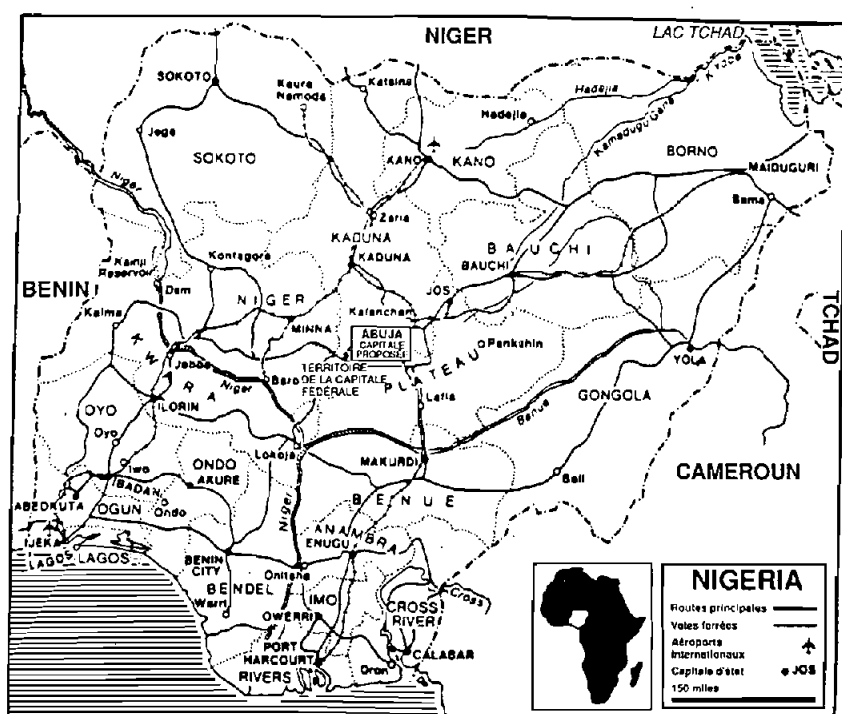


Fig. 1.3: Carte du Nigeria. Les Igbo vivent principalement dans les États d'Anambra et d'Imo.

l'Afrique. Mais j'ai été envahi à mon arrivée par le parfum extraordinairement doux d'une végétation tropicale luxuriante, se mêlant, dans les zones peuplées, aux effluves des foyers et aux exhalaisons des animaux et des hommes flottant dans l'air humide au rythme de l'éternelle calypso des radios et des enregistreurs.

Le touriste qui se rend au Nigeria y arrive toujours par l'aéroport international Murtala Mohammed près de Lagos (*fig. 1.3*), mais les vols intérieurs partent de l'aéroport national, bien plus modeste. Quand arrive l'heure du départ, on ouvre la porte de l'aérogare, on montre l'avion et les (futurs) passagers s'élancent en courant. Étant donné que le meilleur moyen d'avoir un siège est de s'y asseoir, au Nigeria, le sprint est de règle sur le tarmac et cette tradition est toujours bien vivante, bien que les techniques de réservation se soient améliorées. Mes années d'entraînement à la course, qui m'ont permis d'arriver parmi les premiers, ont trouvé là une application bien singulière, et c'est ainsi que mon premier voyage à Enugu a pu avoir lieu. La patrie des Igbos se trouve dans le sud-est du Nigeria, et Enugu fut brièvement la capitale du Biafra, État que les Igbos et d'autres ethnies moins nombreuses de la région tentèrent en vain de créer en 1967. Si Enugu ne résista pas longtemps à l'armée fédérale nigérienne, certaines parties du Biafra continuèrent la lutte pendant un certain temps encore.

### *Pays en mutation rapide*

Le Nigeria devint indépendant de la Grande-Bretagne en 1960 et, occupé à créer au sein de la nouvelle nation une certaine harmonie, fut une démocratie jusqu'au coup d'État de 1965 qui porta à la tête du pays un gouvernement militaire. Les gouvernements militaires se sont succédé pendant la guerre du Biafra, appelée, en dehors du pays des Igbos, guerre civile du Nigeria. Les dirigeants militaires, selon un programme dont le brigadier Murtala Mohammed fut l'instigateur, remirent le pouvoir aux civils en 1979. Shehu Shagari, membre des Hausas, l'ethnie la plus importante du nord du pays, devint président. Il semble qu'il ait réussi à réduire les

rivalités entre les principales ethnies, notamment en distribuant la richesse obtenue de l'or noir entre les 19 petits États qui composent le pays. La plupart des Igbos vivent dans les États d'Imo et d'Anambra, Enugu étant la capitale de ce dernier État.

En automne 1983, Shagari fut reconduit dans sa fonction pour un second mandat, auquel un coup d'État mit prématurément fin le 31 décembre de la même année. L'armée revenait au pouvoir. Pour justifier leur action, les dirigeants militaires alléguèrent les fraudes lors des élections de l'automne, l'état précaire de l'économie, et surtout une corruption éhontée. A en croire certains rapports, celle-ci se pratiquait couramment à tous les niveaux de l'administration nigérienne. Le Nigeria, grand producteur de pétrole, dépendait fortement des revenus pétroliers pour financer l'importation d'importantes quantités de produits alimentaires et négligeait la production agricole nationale. La chute du cours du pétrole, intervenue avant le coup d'État de 1983, menaçait de provoquer, entre autres, de graves pénuries d'ordre alimentaire. L'abolition de la démocratie au Nigeria, une des dernières sur pied en Afrique et surtout la plus grande, illustre clairement combien difficile est le passage d'une société indigène à un gouvernement central librement élu, surtout lorsque le pays se compose de plusieurs ethnies.

Contrairement à certaines ethnies du Nigeria qui ont connu une longue tradition monarchique, les Igbos préféraient un système politique décentralisé. C'est pour cela que les villes comme Enugu sont relativement récentes et n'ont pas une histoire comparable à celle de Bénin City, par exemple. Située plus à l'ouest, cette ville abrite depuis des siècles la cour des Obis et a été décrite pour la première fois aux Européens au XV<sup>e</sup> siècle par des marins portugais. De l'arrivée de ces hommes date la fascination réciproque qui caractérise les rapports entre Européens et Africains. Les Portugais rapportèrent dans leur pays des croquis et des écrits ayant pour sujet les dirigeants de ce pays lointain, et les orfèvres obis reproduisirent l'image des Portugais dans des statues de bronze. Bien des années plus tard, ces statues et maints autres objets de bronze du Bénin furent apportés en Europe après le pillage de la cour des Obis par des soldats britanniques en 1897.

## *Les Igbos sous la loupe*

La préférence des Igbos pour de petits villages et un système politique décentralisé est toujours visible. Si le touriste laisse derrière lui Enugu et son *Presidential Hotel* — gratte-ciel équipé d'une piscine, d'ascenseurs et d'un télex — et s'engage vers le Sud sur une grande route asphaltée, il ne tarde pas à voir des routes en terre battue pénétrer dans la forêt. Après quelque distance, ces routes deviendront peut-être un sentier qui aboutit à un village à l'écart du monde moderne. Ces voyages me donnent l'impression de remonter le temps et de me trouver en face de la situation des premiers hommes, d'une merveilleuse simplicité, mais aussi d'une extrême vulnérabilité.

La beauté émane de l'intégration quasi parfaite des habitants dans leur environnement. Ils vivent de la terre, cultivant dans des fermes l'igname et le manioc. Les lopins de terre sont défrichés et brûlés pour en permettre la culture durant plusieurs années. A la suite de quoi, les agriculteurs se déplacent et la terre retourne à son état naturel. La densité de la population, qui atteint près de 400 habitants/km<sup>2</sup> dans certaines régions, chiffre parmi les plus élevés pour des régions agricoles subsistant grâce aux tubercules obtenus par des techniques rudimentaires, est la preuve de la réussite de ce système agricole<sup>(9)</sup>. A un autre niveau, l'on perçoit la beauté harmonieuse de leur vision animiste des choses, qui fait dépendre toutes les activités d'êtres surnaturels. Ainsi, tous les aspects de la vie participent au jeu des forces naturelles, dominées par les esprits et des ancêtres qui intercèdent pour que ces forces soient favorables à leur descendance, que ce soit pour améliorer les récoltes ou pour agrandir les familles.

## *La confrontation de traditions opposées*

Les premiers missionnaires en Afrique trouvèrent dans l'ensemble peu de choses de valeur dans la culture africaine et ils pensèrent qu'il était de leur devoir d'enseigner à ces tribus frustes les principes de la religion et de la vie civile et de les éloigner de leurs pratiques païennes. Ainsi, les missionnaires

étaient scandalisés que les Igbo crussent que la naissance de jumeaux était une abomination dont la seule issue était l'abandon des nouveau-nés. Cela nous semble être un traitement cruel et inhumain, mais il est possible que les femmes igbo aient rarement pu nourrir deux nouveau-nés et, quand elles l'ont fait, que la tentative se soit soldée par leur mort et celle des jumeaux. De plus, les Igbo considéraient que les jumeaux étaient frappés d'un mauvais sort et que la mère ne devait pas être forcée de choisir l'un plutôt que l'autre pour réparer l'infortune. Nous verrons dans un autre chapitre que des attitudes semblables caractérisent aujourd'hui les sociétés africaines où le taux de mortalité infantile est élevé. On a élaboré en conséquence des méthodes pour que la mère ne s'attache pas à l'enfant tant qu'il n'y a pas de bonnes raisons de penser que l'enfant survivra. Il est ainsi possible de diminuer le chagrin de la mère qui perd un enfant en bas âge. Les missionnaires sont parvenus à éliminer l'abandon des jumeaux, mais le dégoût que provoquait en eux ce genre de pratique les a sans doute empêchés d'apprécier à leur juste valeur des aspects plus positifs de la culture igbo.

### *Le génie indigène*

A l'instar d'autres cultures indigènes, la culture africaine a produit, avant l'arrivée des Européens, des objets témoignant d'une grande perspicacité et d'une grande dextérité. Les Igbo se sont surtout illustrés dans le travail des métaux. Des excavations dirigées dans leur pays par Thurstan Shaw ont permis d'exhumer un grand nombre d'objets en bronze étonnants par leur composition et leur facture. Le plus connu de ces objets est une cruche sans anses de 30 cm de haut entourée d'un faux cordage complexe (*fig. 1.4*). Le pot millénaire en bronze fut coulé dans un moule en cire, sans doute en plusieurs étapes. En parlant de ces réalisations et d'autres encore dans les domaines de l'agriculture, de l'élevage, de la poterie et des plantes médicinales, Claude Lévi-Strauss a décrit les activités que ces réalisations, apparues à l'âge néolithique, présupposent :



**Fig. 1.4:** *Récipient en bronze, trouvé dans les excavations d'Igbo-Ukwu (Musée national, Lagos, Nigeria. Photographie de D. Simmonds).*

« Chacune de ces techniques suppose des siècles d'observation active et méthodique, des hypothèses hardies et contrôlées, pour les rejeter ou pour les avérer au moyen d'expériences inlassablement répétées... il a fallu, n'en doutons pas, une attitude d'esprit véritablement scientifique, une curiosité assidue et toujours en éveil, un appétit de connaître pour le plaisir de connaître, car une petite fraction seulement des observations et des expériences (dont il faut bien supposer qu'elles étaient inspirées, d'abord et surtout, par le goût du savoir) pouvait donner des résultats pratiques, et immédiatement utilisables<sup>(10)</sup>. »

### *Une science originelle*

A en croire Lévi-Strauss, l'activité scientifique, sous une forme ou sous une autre, existe depuis l'apparition de la

première société appelée « primitive ». Cependant, ce type de science n'était pas nécessairement le précurseur de la science moderne ou une étape vers celle-ci, mais plutôt une forme parallèle plus intuitive, plus mythique, procédant par de petites innovations des structures existantes, à la manière du développement des mythes eux-mêmes ou du langage. Des formes déjà existantes sont utilisées de façon répétée sans que le but visé entre en considération, les activités entreprises paraissant aboutir ainsi à des objets « d'occasion ». Dans son livre *La Pensée sauvage*, Lévi-Strauss qualifiait de bricolage cette forme de développement scientifique.

Il n'est pas sans intérêt de relever que le biologiste François Jacob qualifiait, lui, l'évolution de bricolage. Dans une large mesure, les activités des organismes vivants, comme celles des cultures primitives, doivent se dérouler au sein de structures qui ne peuvent changer que graduellement. Ainsi, les orfèvres igbos maîtrisaient une technique progressive, alors que les réalisations techniques des ingénieurs en Occident font intervenir des innovations en rupture avec des formes et des concepts préexistants. Jacob résume ainsi cette hypothèse :

« D'abord... l'ingénieur travaille sur un plan, selon un projet longuement mûri. Ensuite... pour fabriquer une nouvelle structure, l'ingénieur ne procède pas nécessairement à partir d'objets anciens. L'ampoule électrique ne dérive pas de la chandelle, ni le réacteur du moteur à explosion. Pour produire un nouvel objet, l'ingénieur dispose à la fois de matériaux spécialement affectés à cette tâche et de machines uniquement conçues dans ce but. Enfin... les objets produits par l'ingénieur, du moins par le bon ingénieur, atteignent le niveau de perfection qu'autorise la technologie de son époque. L'évolution, au contraire, reste loin de la perfection<sup>(1)</sup>. »

### *L'essor de la science contemporaine*

La science moderne, elle aussi, comporte des éléments d'évolution car tout inventeur construit à partir de techniques et de savoir préexistants, mais elle est fondamentalement différente de la science mythique de par son orientation, car

elle procède par déduction: elle explique des phénomènes relativement complexes par des principes plus simples. Les propriétés de la matière sont réduites aux caractéristiques des électrons et du noyau des atomes. Les phénomènes biologiques sont mis en rapport avec les propriétés des cellules et des molécules les constituant. Le savoir scientifique progresse selon une logique unique, linéaire. En résumé, les mécanismes qui manipulent la nature agissent au niveau le plus fondamental.

De cette façon, on comprend la nature comme l'ensemble des forces cachées qui sont en général trop petites pour être visibles à l'œil nu. Le microscope a beaucoup favorisé la tendance déductionniste en biologie où il a joué un rôle semblable à celui des rayons X en sciences physiques. La science indigène en Afrique, ne possédant aucun instrument permettant d'opérer des déductions, s'est développée sur la base d'une méthode inductive reposant sur les corrélations visibles et les conceptions animistes de la nature. Les principes de la technique se mêlent intimement à la mythologie de la culture. Les Igbo prennent soin de réserver leurs meilleures ignames pour les semailles suivantes, ce qui est un excellent principe en agriculture, mais offrent également des sacrifices à *aha njoku* (l'esprit de l'igname) avant de les planter. Leur logique est ainsi une logique plurivalente ou parallèle. Deux événements se situant à des niveaux différents, matériel et spirituel, sont étudiés en corrélation, contrairement à la logique unique de la science moderne. Ce qui rend difficile l'étude de la science parallèle des cultures indigènes, c'est l'enchevêtrement d'éléments qu'il n'est guère facile de classer en nécessités physiques et nécessités spirituelles. Nous nous heurterons à ce problème lorsque nous étudierons les liens entre certains rites traditionnels et l'anémie falciforme.

Il est permis de penser que les grands traits de génie du XIX<sup>e</sup> siècle, comme la théorie de l'évolution de Darwin en biologie et la table périodique de Mendeleïev en chimie, représentaient la perspective inductive à son zénith. Ces deux théories présupposaient des mécanismes assez complexes, mais Darwin n'avait pratiquement aucune connaissance de la structure des gènes et Mendeleïev n'avait aucune conception de l'atome. Il va de soi que leurs réalisations ne devaient rien à la vision animiste propre à la science mythique caractéristique



des cultures africaines primitives. Néanmoins, la démarche de cette science mythique ou inductive verra son intérêt augmenter, me semble-t-il, si l'on perçoit à leur juste valeur ses qualités qui permettront peut-être de combler certaines lacunes de notre science dominée par la perspective déductive. Les possibilités d'étudier cette « seconde » science disparaissent cependant rapidement, car des régions comme le Nigeria entrent dans le monde de la télévision et de la voiture, prenant part à la culture mondiale. Cette transformation est inéluctable, mais il faut stimuler les chercheurs à réunir des faits sur bon nombre de cultures avant qu'il ne soit plus possible de le faire. Dans certaines régions d'Afrique comme celle des Igbo, il est de plus en plus fréquent de se trouver, au bout d'un sentier menant à un petit village, face à une maison moderne à deux étages érigée au milieu des cases de boue séchée, témoin tangible de la réussite d'un enfant du village. La nouvelle génération se trouve au cœur d'un conflit opposant la tradition rurale à la modernité urbaine présente dans le monde entier. Dans quelques décennies, le combat aura peut-être cessé, si l'urbanisation et l'occidentalisation se poursuivent au rythme actuel.

### *La mort attribuée à des problèmes de l'âme*

Cependant, ces questions d'ordre philosophique ne viennent pas à l'esprit de celui qui se trouve en contact direct avec les habitants d'un village igbo traditionnel. Ce sont les réalités de type pratique qui s'imposent à sa pensée. Comme je l'ai déjà dit, la vie africaine traditionnelle est remarquable non seulement par sa beauté, mais également par sa vulnérabilité flagrante, surtout dans le domaine de la santé. Même si les hôpitaux ne sont pas trop éloignés des villages les plus retirés, les gens ne sont en général pas assez motivés pour s'y rendre. Le Nigeria possède quelques facultés de médecine de bon niveau qui couvrent les besoins de plus en plus de monde, mais dont la clientèle est surtout d'origine urbaine. A la campagne, les conceptions indigènes prévalent encore et la maladie n'est

pas toujours associée aux causes médicales telles que nous les connaissons. Même la mort n'est pas forcément attribuée à une maladie physique, mais plutôt à une conception typiquement africaine des problèmes de l'âme.

### *Maladies de l'âme*

Un prêtre français ayant travaillé plus de vingt ans en Afrique m'expliquait que les Africains n'ont jamais accordé beaucoup d'attention à la médecine du corps portée à sa perfection par les sociétés occidentales, mais qu'ils ont développé une « science de l'âme » qui dépasse de beaucoup tout ce qui a pu s'imaginer en Europe et en Amérique. En ma qualité de biochimiste, je n'étais pas du tout sûr de comprendre ce que le prêtre entendait par « science de l'âme », mais lorsque je connus plus à fond la culture africaine, je commençai à percevoir la justesse de son affirmation. Ainsi, une vieille étude des conceptions de la mort chez les Igbos fait ressortir le rôle de la hiérarchie des êtres surnaturels, allant de Dieu (*Chukwu*), des esprits du tonnerre et d'autres forces aux esprits de la terre et des ancêtres ou des clans. Suit une liste de sept causes de mort, illustrées d'exemples, qui va de l'*onwutci*, fin désirable mettant un terme à une vie bien remplie et fidèle au destin défini par *Chukwu*, à des morts moins heureuses dues à des accidents provoqués par des esprits de malheur ou à la violation d'un tabou. Une sorte de mort était réservée aux enfants appelés *ogbanjes* (ou « enfants qui vont et qui viennent », également appelés « enfants revenants »)<sup>(12)</sup>.

### *Croyance en un esprit malin et enfants revenants*

L'enfant était qualifié d'*ogbanje* lorsque plusieurs de ses frères et sœurs aînés étaient morts en bas âge. Dans ce cas, l'on croyait qu'un esprit malin naissait à plusieurs reprises dans la même famille et la quittait peu après sa naissance. Un père et une mère, tous les deux porteurs, donnant naissance à

plusieurs enfants affligés du même mal, est-ce donc là l'explication que les Igbo proposent de l'anémie falciforme? L'hypothèse est plausible, car, en Afrique, les enfants atteints de drépanocytose meurent souvent en bas âge. Cette maladie a notamment pour conséquence une sensibilité aux infections extrêmement élevée dans les quatre premières années de la vie. Aux États-Unis, les enfants chez qui l'on diagnostique une anémie falciforme à la naissance sont soignés à la pénicilline dès l'apparition des premiers symptômes d'infection pour qu'ils survivent à cette étape critique. Cependant, les antibiotiques sont une découverte relativement récente et leur usage est rare dans les zones rurales de l'Afrique. La déshydratation, qui est fréquemment, en Afrique, le résultat de la diarrhée, accentue les effets de la falciformation.

L'historienne Elisabeth Isichei étudiait en 1976 la possibilité d'un lien entre les *ogbanjes* et la drépanocytose :

« Certaines croyances igbo servent à expliquer des phénomènes naturels que l'on ne comprend pas. C'est le cas de l'*ogbanje*, un esprit malin qui prend la forme d'un bel enfant. Il meurt et renaît plusieurs fois dans la même famille, tourmentant ainsi les malheureux parents. Peut-être s'agit-il là de l'explication de l'anémie falciforme, très répandue parmi les Igbo. Des enfants qui se distinguent des autres par leur apparence sont porteurs du trait drépanocytaire \*<sup>(13)</sup>. »

### *La genèse d'un mythe*

L'hypothèse qu'une maladie génétique joue un rôle dans cette croyance semblait parfaitement plausible, même s'il peut paraître étrange que cette conception ne concerne que de beaux enfants. Mais les canons de la beauté en Afrique ne sont pas toujours les mêmes qu'en Europe ou en Amérique du Nord. Ainsi, les Occidentaux se préoccupent actuellement beaucoup de leur ligne, alors que les jeunes filles igbo cherchent à prendre du poids avant de se marier. On peut

\* Ou trait falciforme. Indique que la personne est porteuse du gène récessif (*N.d.T.*).

comprendre un peu mieux les règles de l'esthétique en Afrique en étudiant les sculptures et les masques, bien que la beauté ne soit pas toujours le but recherché, les objets ayant une utilité précise. Cependant, dans certains objets censés représenter la beauté, comme les masques de l'esprit des jeunes filles igbos (fig. 1.5), certains traits du visage sont exagérés, surtout le front. Il n'est pas improbable que l'apparence des enfants atteints d'anémie falciforme soit conforme à l'image que les Igbo se font de la beauté, car leur crâne est parfois bosselé (fig. 1.6). Ou peut-être tous les enfants sont-ils beaux, surtout lorsque leur mort nous touche.

### *Enfants revenants vus par un romancier*

Sans considérer la question délicate de la beauté, nous pouvons affirmer que les enfants *ogbanjes* causent de l'inquiétude aux Igbo depuis bien des années. Si les missionnaires faisaient état de l'existence d'enfants *ogbanjes* en 1859 déjà, les anthropologues n'y ont consacré que de maigres recherches<sup>(14)</sup>. En revanche, le romancier igbo Chinua Achebe leur fait une grande place dans ses œuvres qui illustrent la vitalité naturelle de la société igbo à la rencontre des missionnaires et des colons anglais. Dans un de ses romans les plus célèbres, *Things Fall Apart*, il décrit le chagrin d'une mère, Ekwefi, qui a des enfants revenants :

« La mort répétée de ses enfants transforma son chagrin en désespoir, puis en simple résignation. La naissance de ses enfants, qui devait être la gloire d'une femme, devint pour Ekwefi une simple souffrance physique porteuse d'aucune promesse. Le baptême, après un mois, n'était plus qu'un rite dénué de sens. Son désespoir croissant s'exprima dans les noms qu'elle donnait à ses enfants : Onwumbiko, "O mort, je t'implore". Mais la mort ne lui prêta aucune attention et Onwumbiko mourut dans son 15<sup>e</sup> mois. Elle eut ensuite une fille, Ozomea : "Que cela ne se reproduise plus". Elle ne parvint pas à 11 mois.

Après la mort d'Onwumbiko,

« Le guérisseur interdit qu'on prît le deuil pour l'enfant.  
De son sac en peau de chèvre accroché à l'épaule, il tira un  
rasoir et mutila l'enfant, avant de l'emmener dans la Forêt du



**Fig. 1.5 :** *Masque igbo de l'esprit d'une jeune fille (Herbert F. Johnson Museum of Art, Cornell University. Don de Mme Katherine Kamaroff. Photographie de Jon Reis).*



Fig. 1.6: *Enfant africain au crâne bosselé (Trowell, Raper et Welbourn, 1957).*

mal, le tenant par la cheville de telle sorte que l'enfant traînait par terre. Ce traitement le dissuaderait de revenir, sauf si, têtue, il était de ceux qui récidivaient, marqué de la mutilation : l'amputation d'un doigt ou une balafre laissée par le rasoir du guérisseur<sup>(15)</sup>. »

### *Un mythe se concrétise*

Que le malheur et le chagrin de l'homme soient le fait d'un esprit malin qui se réincarne pour empêcher la formation d'une famille normale, me semblait une croyance sans fondement, même pour des ethnies qui continuaient à vivre dans un monde mythique. Cependant, j'avais à l'esprit quelques vagues images d'*ogbanjes* quand je commençais à étudier la société igbo. Il fut aisé de trouver des gens désireux de m'aider, qu'ils fussent des étudiants igbos à l'université de Cornell ou

des membres du corps professoral du Centre hospitalier de l'université du Nigeria à Enugu. Mais il fut plus difficile de prendre contact avec les gens une fois sur place, car les communications téléphoniques ne sont pas toujours possibles et le courrier s'achemine lentement. Au tout début de mon premier voyage au Nigeria, Ian Stevenson, un collègue américain, et moi-même sommes entrés dans une école de village en bordure de la ville d'Awgu (à environ 50 km au sud d'Enugu) à la recherche d'un enseignant qui avait promis de nous aider. L'école, typiquement africaine, se réduisait à une seule grande salle, couverte d'un toit de tôle ondulée et entourée de murs jusqu'à mi-hauteur. Les écoliers, vêtus de bleu, n'avaient pas l'habitude de voir des Occidentaux et s'exclamèrent: « Bèkèè, bèkèè! » (« Des Blancs, des Blancs! »)

Le directeur nous salua et nous apprit que l'enseignant que nous cherchions n'était pas là. Cependant, la conversation se prolongea car la curiosité et l'hospitalité sont des qualités omniprésentes chez les Igbos. Les Européens et les Américains sont souvent énervés par le rythme de vie des Africains, l'efficacité cédant le pas à une lenteur délibérée. Cette habitude, me semble-t-il, peut être attribuée à l'absence d'écriture. Cette culture, qui ne connaissait aucun des moyens de communication modernes, a fait de la parole un art et son divertissement privilégié. Le mot « palabre », du portugais *palaver*, est un mot présent dans toutes les régions d'Afrique et qui signifie une conversation ou des pourparlers sans fin. Il semble que même les Portugais, les premiers Européens à parcourir longuement l'Afrique, ont été frappés par ce fait et ont laissé un mot qui était d'usage courant dans leur langue.

La question des *ogbanjes* surgit pendant nos « palabres » avec le directeur de l'école, déterminant l'avenir de mon travail en Afrique. Le directeur nous dit que plusieurs de ses élèves étaient *ogbanjes* et cria quelque chose en igbo. En quelques secondes, dix garçons et filles de 6 à 13 ans environ s'assemblèrent devant nous. Ces beaux enfants, aux grands yeux timides, paraissaient tous en pleine forme (fig. 1.7). Le directeur dit alors quelque chose en igbo et leva sa main gauche. Les enfants l'imitèrent et nous vîmes à ce moment-là que leur main était amputée de la dernière phalange du petit doigt.

Devant ces enfants, je me rappelai l'histoire des enfants



Fig. 1.7: Onuchukwu Nwobodo, un ogbanje.

du roman d'Achebe « qui étaient marqués de la mutilation » accomplie par le guérisseur sur le cadavre d'un de leurs frères et sœurs identifiés comme *ogbanje*. Je me rendis compte qu'il faudrait un long travail avant que leurs familles nous racontent leur histoire. Pénétrer ainsi dans une société africaine m'émerveillait et me semblait un privilège rare. Je me mis à penser aux drépanocytes et à l'enchaînement des événements, de la mutation aux migrations, qui sont à l'origine d'une grande maladie génétique et, peut-être, de nouveaux mythes. Cependant, il est difficile de déterminer avec précision les rapports entre les événements, pour les enfants *ogbanjes* comme pour d'autres concepts, et je ne suis pas parvenu à démontrer dans tous les cas l'existence d'un lien entre les enfants *ogbanjes* et l'anémie falciforme. Toutefois, nous avons de sérieuses raisons de croire que ce lien existe bel et bien, comme je le montre au chapitre 4. Mais tournons-nous d'abord vers notre passé lointain pour reconstituer les facteurs qui sont à l'origine de la falciformation et leurs conséquences sur la culture et la santé en Afrique.





## Chapitre 2

# L'hémoglobine et l'évolution

Les qualités propres au «bricolage» (voir p. 30) qui définissent certains aspects de l'évolution biologique et de l'évolution culturelle tiennent à l'importance du passé. Les sociétés fortement industrialisées, en revanche, sont tournées vers l'avenir. Les mutations qui s'y produisent sont si rapides que le changement est devenu la norme. Dans les sociétés africaines villageoises, en revanche, les us et coutumes évoluent si lentement que le changement est pratiquement imperceptible. Les Igbo ne peuvent se rappeler un temps où les *ogbanjes* n'existaient pas. A l'échelle de l'évolution, le changement est encore plus lent. L'hémoglobine de notre sang est identique à celle du sang de nos ancêtres qui vivaient il y a un million d'années. C'est pourquoi, si nous voulons comprendre la drépanocytose et le rôle qu'elle a joué dans la société africaine, il nous faut remonter le temps pour expliquer le présent, sur le plan culturel et sur le plan biochimique.

### *La séquence de l'A.D.N. traduit une séquence protéique*

L'héritage biochimique de tout être vivant est transmis par quatre sortes de nucléotides ou bases qui composent l'A.D.N., la molécule et l'hérédité. Et par vingt sortes d'acides aminés présents dans les protéines, ces molécules nombreuses et variées qui sont à l'origine de la plupart des réactions biochimiques. La découverte du lien entre une certaine

séquence des bases de l'A.D.N. d'un gène et la séquence des acides aminés de la protéine dont il contient le code, c'est-à-dire, le déchiffrement du code génétique, est une des grandes réalisations de la biologie moléculaire. Il est probable que ces bases et ces acides aminés, et les unités structurales des hydrates de carbone et des lipides, se soient formés spontanément dans l'environnement aqueux de la terre il y a des milliards d'années. Puis, selon un procédé apparemment inéluctable mais resté totalement mystérieux, les premières cellules se sont formées et la vie est apparue sur terre.

### *L'évolution de l'hémoglobine*

L'apparition de l'hémoglobine remonte aux premiers vertébrés aquatiques vivant il y a des centaines de millions d'années. Bien que des protéines ressemblant à l'hémoglobine des globules rouges se trouvent sporadiquement dans les invertébrés, l'hémoglobine n'est systématiquement présente dans les globules rouges chargés du transport de l'oxygène que chez les vertébrés. Grâce à ces globules, la quantité d'oxygène qui peut être dissoute dans le sang s'accroît considérablement, permettant ainsi à de grands organismes de se mouvoir rapidement. Au début, il n'y avait qu'une seule sorte de chaîne d'hémoglobine, semblable à celle que l'on trouve toujours dans le sang des lamproies. Une protéine semblable que l'on trouve dans les muscles des vertébrés, la myoglobine, n'a également qu'une chaîne. Puis, lorsque la lamproie a suivi une évolution différente de celle des autres vertébrés, une duplication du gène a eu pour résultat l'apparition de deux gènes d'hémoglobine qui produisent deux types de chaîne d'hémoglobine, l'alpha et la bêta. L'union de deux chaînes de chaque sorte donne la molécule classique d'hémoglobine à structure tétramérique (ayant quatre composants).

L'hémoglobine des poissons, des batraciens, des oiseaux et des mammifères a également une structure tétramérique qui varie chez la plupart des espèces d'un stade de développement à l'autre. Ainsi, les batraciens ont des molécules d'hémoglobine différentes selon qu'il s'agit de têtards ou d'adultes. Chez l'homme, il existe trois sortes d'hémoglobine : l'hémoglobine embryonnaire, l'hémoglobine fœtale et l'hémoglobine adulte

qui est présente dès la naissance. Dans la forme adulte, que l'on abrège généralement en hémoglobine A, les chaînes alpha sont composées de 141 acides aminés et les chaînes bêta de 146. Dans l'ensemble, les deux types de chaînes se ressemblent assez, les acides aminés étant les mêmes pour environ 50 p. 100 des positions.

### *Les hémoglobines de différentes espèces constituent une horloge dans l'évolution*

Lorsque l'on étudia en détail les molécules d'hémoglobine d'un grand nombre d'espèces vertébrées, on tira deux sortes d'enseignement des différences observées dans leur séquence d'acides aminés. Premièrement, on constata qu'un petit nombre de positions étaient toujours occupées par le même acide aminé. L'on en conclut alors que les propriétés spécifiques de cet acide aminé étaient essentielles dans cette position et qu'aucun changement n'y serait toléré. En deuxième lieu, les autres positions (bien plus nombreuses que les premières) étaient occupées par différents acides aminés selon les espèces. Dans presque tous les cas, il semblait que les différences ne soient pas liées à une modification importante des fonctions de l'hémoglobine; donc, on pouvait en déduire que les effets de la modification étaient « neutres » — fruit de l'accumulation des mutations dues au hasard, mutations qui se produisent très rarement lors de la duplication de l'A.D.N. Il est possible que certains mutants très dangereux soient apparus, mais la sélection naturelle les aura éliminés. En résumé, on peut dire que ces mutations dues au hasard ont pour effet d'augmenter les différences entre les séquences de l'hémoglobine des diverses espèces, une fois qu'elles ont divergé d'un tronc commun. Plus le temps s'écoule depuis la divergence, et plus nombreuses seront les différences. C'est pour cela que les différences entre les séquences d'hémoglobine peuvent servir de mesure du temps qui s'est écoulé depuis que deux espèces se sont différenciées. D'ailleurs, Emil Zuckerkandl et Linus Pauling ont imaginé, en 1962, le concept d'horloge biologique en se fondant sur la composition de l'hémoglobine des différentes espèces<sup>(1)</sup>.

## *Quand un tic-tac prend des millions d'années*

L'on a estimé que les modifications des gènes de l'hémoglobine se produisent au rythme d'une pour chaque chaîne alpha ou bêta tous les 2 à 3 millions d'années<sup>(2)</sup>. Cette estimation concorde avec la théorie générale de l'évolution. En effet, la chaîne bêta de l'hémoglobine de l'homme est différente en 8 positions de l'hémoglobine du rhésus, en 24 de celle des bovins, en 45 de celle de la poule et en 91 de celle du requin. Donc, plus il faut remonter dans le temps pour trouver un ancêtre commun à deux espèces, plus leurs hémoglobines seront différentes. Cependant, lorsque l'on a comparé l'hémoglobine des primates, on n'a trouvé absolument aucune différence entre l'hémoglobine de l'homme et celle du chimpanzé. La ressemblance de ces protéines donne à penser que le chimpanzé et l'homme étaient identiques il y a moins de deux millions d'années, contrairement à ce que les fossiles exhumés suggéraient : qu'ils s'étaient différenciés bien plus tôt.

## *Notre histoire à nous, les primates*

L'examen des fossiles des primates a révélé que des changements progressifs dans les traits se sont produits depuis leur apparition il y a soixante-dix millions d'années, surtout dans les dents (qui sont souvent les éléments les mieux conservés). Ainsi, le visage de nos ancêtres s'est modifié au moment où la face de la terre se métamorphosait, avec les continents dérivant vers leur emplacement actuel. Le premier primate, minuscule créature de la taille d'un rat, vivait à l'époque des dinosaures et il était doté de 44 dents (contre 32 pour l'homme adulte). Il y a trente-cinq millions d'années, apparaissait un primate nommé *Aegyptopithecus* (singe d'Égypte, ainsi nommé parce que ses restes furent retrouvés au Fayoum en Égypte). De la taille d'un chat, il avait le même nombre de dents que l'homme, mais son cerveau restait très petit (27 cm<sup>3</sup>). A cette époque sont apparus les premiers singes du Nouveau Monde dotés de 36 dents et d'une queue remarquable qui faisait office d'organe préhensile supplémentaire. Il est possible que l'avantage conféré par ce cinquième

membre ait rendu l'évolution de l'espèce moins nécessaire et que l'évolution des singes et des hommes se soit limitée, pour cette raison, à l'Ancien Monde<sup>(3)</sup>.

Les anthropologues supposaient que l'*Aegyptopithecus* était le dernier ancêtre commun au singe et à l'homme jusqu'à ce que des découvertes en biochimie n'induisent l'idée que la séparation des deux genres est plus récente. Nous avons maintenant à notre disposition des fossiles bien plus récents et nous constatons l'évolution qui s'est produite de l'*Aegyptopithecus* au *Proconsul*, espèce trouvée au Kenya, dont le cerveau mesurait 150 cm<sup>3</sup>. Du *Proconsul*, nous passons aux dryopithèques et au *Kenyapithecus*, ce dernier étant, semble-t-il, un chaînon intéressant entre les premiers primates et l'homme. Le *Kenyapithecus* est apparu après la collision des plaques afro-arabe et asiatique. Il est peut-être l'ancêtre du *Ramapithecus* dont sont issus les singes asiatiques, l'orang-outan notamment. Certains traits du *Kenyapithecus*, comme son cerveau de 300 cm<sup>3</sup> et ses molaires à éruption retardée (signe d'une adolescence prolongée), nous font supposer qu'il est un ancêtre commun à l'homme et au singe. Cependant, il n'est toujours pas possible de déterminer le moment où l'homme a pris une voie différente de celle du singe. Plusieurs données biochimiques le font évaluer à un âge allant de 5 à 10 millions d'années, mais l'hémoglobine, elle, indique un âge plus récent.

### *L'homme et le chimpanzé, quasiment identiques sur le plan biochimique*

Si l'on compare les protéines de l'homme et celles du chimpanzé, l'on ne trouve aucune différence pour l'hémoglobine sous sa forme adulte, ni pour plusieurs autres, et des différences mineures apparaissent pour certaines protéines quant à leur séquence d'acides aminés, leur réaction aux anticorps et leur mobilité en électrophorèse. Même la structure chromosomique générale présente des ressemblances frappantes. Le chimpanzé a une paire de chromosomes de plus que l'homme, mais un examen minutieux de leur structure révèle qu'un des chromosomes, de l'homme semble bien être

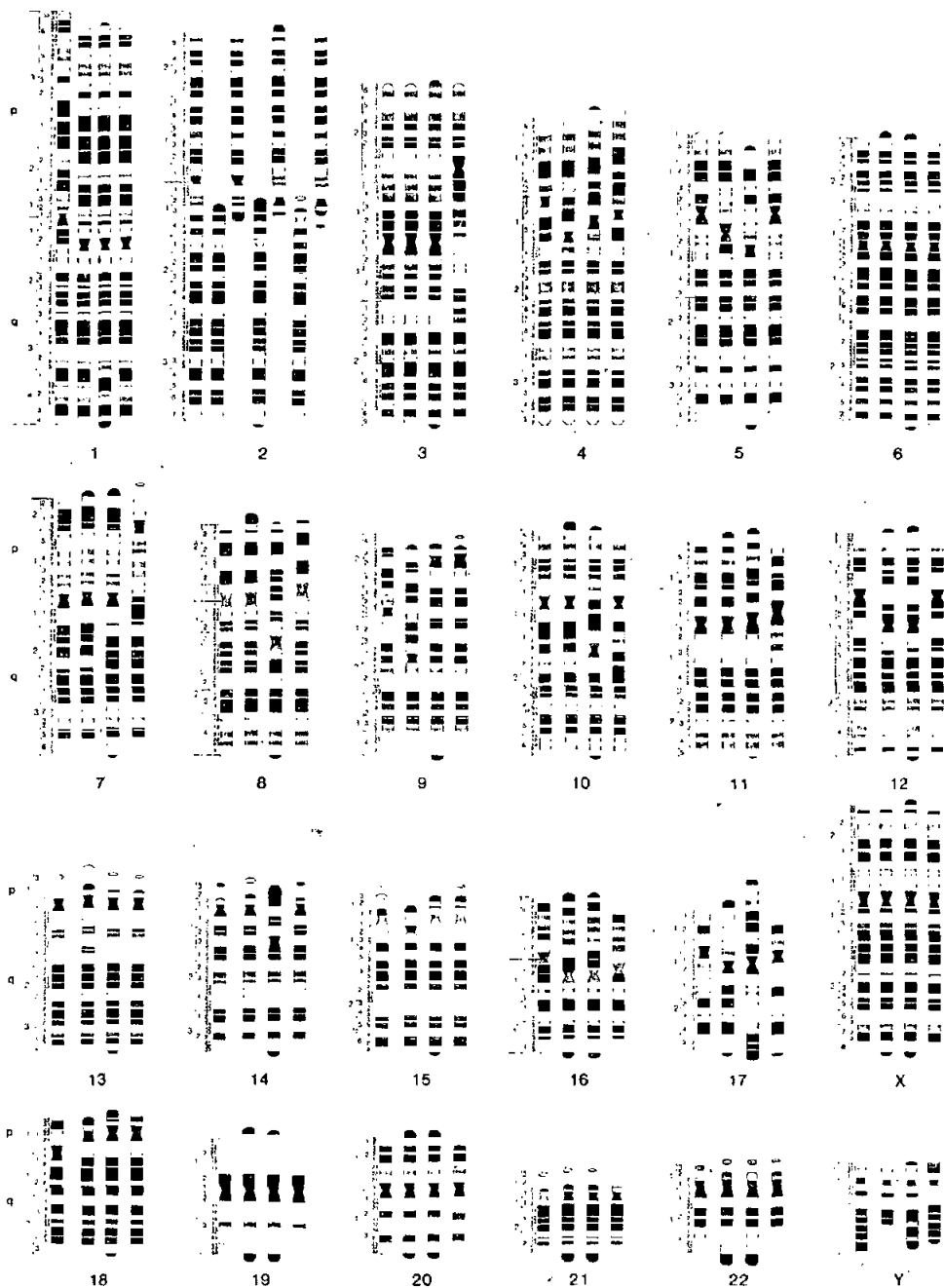


Fig. 2.1.: Représentation schématique des chromosomes de l'homme, du chimpanzé, du gorille et de l'orang-outan (de gauche à droite) placés par ordre de grandeur. Les bandes horizontales correspondent à des colorations spécifiques. (Yunis et Prakas, 1982; copyright AAAS.)

la fusion de deux chromosomes, plus petits, du chimpanzé. La figure 2.1 est une représentation schématique des chromosomes de l'homme, du chimpanzé, du gorille et de l'orang-outan. Comme les chimpanzés, les gorilles et les orang-outans ont 48 chromosomes, contre 46 pour l'homme. On considère en général que les chromosomes du chimpanzé sont les plus proches de ceux de l'homme et ceux de l'orang-outan les plus éloignés, bien que certains spécialistes aient vu dans les chromosomes du gorille une structure encore plus proche (notamment, en alléguant de la taille du chromosome X). Pour d'autres observateurs, l'orang-outan ressemble bien plus à l'homme, à en juger par des critères d'ordre anatomique, que le chimpanzé ou le gorille<sup>(4)</sup>.

### *Les gorilles sont très proches de nous aussi*

Autre critère utilisé pour étudier la ressemblance entre l'homme et les autres primates: le comportement. Car il est héréditaire, tout comme les chromosomes et les protéines. Le travail de pionnier que Jane Goodall a mené avec les chimpanzés en Tanzanie nous a révélé que ce singe possède certains traits agressifs, telles la faculté de trucher un de ses semblables ou celle de le dévorer, que l'on croyait être l'apanage de l'homme. L'étude sur le comportement des gorilles que Dian Fossey a réalisée au Ruanda montre que chez eux, les mâles sont plus solitaires que chez les chimpanzés. Cela signifierait, pour certains, que le chimpanzé est plus proche de l'homme. Malheureusement, les gorilles risquent d'être exterminés en Afrique Centrale, si des mesures énergiques ne sont pas prises rapidement pour mettre fin à la chasse sans vergogne que leur livrent les braconniers. Pour des raisons qui échappent à l'entendement, les mains des gorilles sont achetées au prix fort pour finir en cendriers ou en objets décoratifs<sup>(5)</sup>.

Les molécules, l'anatomie et les comportements nous livrent des indications qui permettent d'étudier la ressemblance entre les primates. Mais lesquelles sont les plus pertinentes? Voilà une question à laquelle il n'est pas facile de répondre. Cependant, dans certains cas, les conclusions sont



irréfutables. Il en va ainsi de l'hémoglobine de l'homme, du chimpanzé et du gorille: nous avons déjà remarqué que l'hémoglobine de l'homme est identique à celle du chimpanzé. Or, l'hémoglobine du gorille présente une différence dans les deux types de chaînes: l'acide glutamique est à la position alpha 23 et l'arginine à la position bêta 104 chez l'homme et chez le chimpanzé, alors que, chez le gorille, ces positions sont respectivement occupées par l'acide aspartique et la lysine. La seule explication plausible que l'on puisse en fournir est qu'à partir d'un ancêtre hominien commun, les gorilles ont suivi une évolution différente de celle des hommes et des chimpanzés (fig. 2.2).

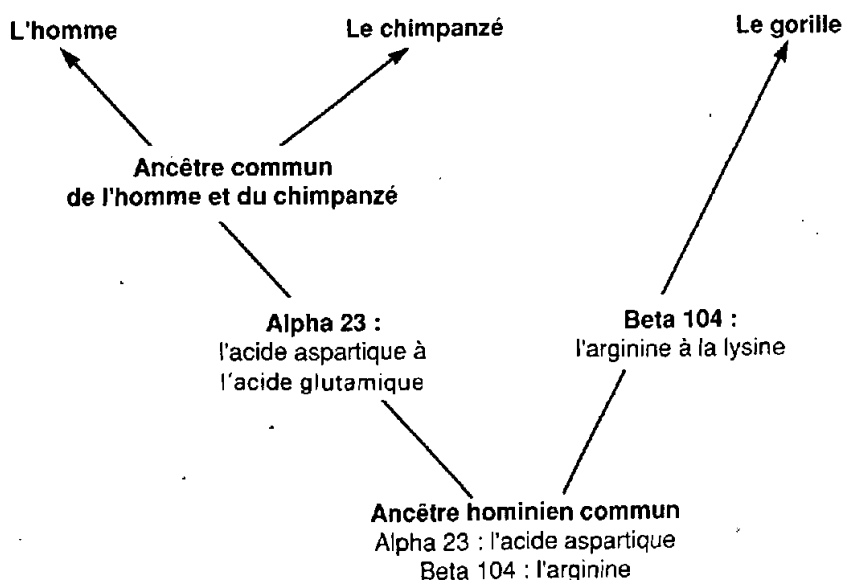


Fig. 2.2.: Séparation, à partir d'un ancêtre commun, de l'évolution menant vers l'homme et le chimpanzé de celle menant vers le gorille.

*De qui sommes-nous le plus proches?  
Chimpanzés ou gorilles?*

Selon toute probabilité, la modification de la position alpha 23 s'est produite dans la voie de l'évolution qui mène à l'homme et au chimpanzé, alors que la modification de la

position bêta 104 s'est produite dans la voie menant au gorille. En effet, les orangs-outans, les singes du Nouveau-Monde et les gibbons ont, comme le gorille, un acide aspartique à la position alpha 23. Les orangs-outans (*pongidés*) ont dû évoluer d'une façon indépendante des autres primates bien avant que les gorilles suivent une voie différente de celle de l'homme et du chimpanzé, car l'hémoglobine de l'orang-outan présente deux différences dans la chaîne bêta (positions 87 et 125) et une dans la chaîne alpha (position 12)<sup>(6)</sup>. Ainsi, la séquence de l'hémoglobine apporte une réponse simple à la question du degré de parenté entre l'homme, le chimpanzé, le gorille que les structures chromosomiques, l'anatomie et le comportement ne permettaient pas de résoudre. Tout autre interprétation reposerait sur plusieurs événements fortement improbables. Par exemple, si les chimpanzés et les gorilles avaient un ancêtre commun après que la voie qui mène à l'homme s'est séparée de la leur, il nous faudrait envisager qu'une coïncidence ait provoqué la modification à la position 23 spontanément et indépendamment — dans la voie qui mène à l'homme et au chimpanzé. D'autre part, la modification à la position alpha 23 aurait pu se produire chez un ancêtre commun aux trois genres, mais, une fois que le gorille se fut séparé de l'homme et du chimpanzé, on aurait dû voir la modification s'effectuer en sens inverse, s'ajoutant à la modification de la position bêta 104. Il n'est certes pas possible d'exclure ces coïncidences, mais elles sont si peu probables qu'en pratique elles ne sont pas prises en compte.

### *Des mutations considérées comme des coquilles*

Pour illustrer mon propos, envisageons la réimpression d'un livre. Imaginez que l'ouvrage de Voltaire, *Candide*, dont l'édition originale est parue en France, soit réimprimé en français dans différents pays, par exemple, le Canada, la Belgique et la Suisse. Supposons que, dans l'édition canadienne, une coquille ait changé « pur » en « dur ». Une seule lettre change et les correcteurs n'ont pas relevé la coquille car le nouveau mot existe. Supposons également que dans l'édition belge et dans l'édition suisse, une seule coquille se

produise, changeant «pain» en «main». Cette coquille échappe également à l'attention des correcteurs. Il s'agit donc de savoir quelle est l'édition originale et quelles sont les rééditions. Il semble évident que l'édition originale parue en France a été rééditée au Canada où «pur» s'est changé en «dur» et en Belgique et en Suisse, où «pain» s'est changé en «main». Cette deuxième édition comportant le changement pain/main a servi de base à une deuxième réédition. Il est cependant impossible d'exclure totalement l'hypothèse que l'édition suisse, par exemple, a été faite à partir de l'édition canadienne et que la coquille pain/main dans l'édition belge se soit produite aussi dans l'édition suisse en même temps que la coquille pur/dur, par coïncidence et qu'elle soit corrigée par hasard.

### *L'horloge de l'hémoglobine est-elle fidèle?*

Si la composition de l'hémoglobine indique l'ordre probable de séparation de l'homme, du chimpanzé et du gorille, il reste cependant difficile de déterminer à quel moment ces séparations se sont produites. Le tic-tac de l'horloge biologique, reflet des mutations génétiques, n'est pas réglé comme un métronome et n'indique que des probabilités. L'utiliser équivaldrait à mesurer le temps par la fréquence des secousses sismiques en Californie. En plus, l'horloge fonctionne à des rythmes différents selon les protéines et, plus les parties de la protéine impliquées par le changement sont importantes pour ses fonctions, plus le changement sera lent. Lorsqu'il en va ainsi, les modifications se heurtent à de très fortes résistances et sont, en règle générale, éliminées par l'évolution. L'horloge change également de vitesse lorsque de grands changements se produisent, comme cela semble avoir été le cas lorsque l'hémoglobine est devenue tétramérique. Si nous calculons le moment de la séparation de l'espèce humaine et du chimpanzé en nous fondant sur la structure de leur hémoglobine, nous le déterminerions à un-deux millions d'années seulement. Cette date si récente ne pourrait en aucun cas s'accorder aux conceptions acceptées aujourd'hui, reposant sur des trouvailles paléontologiques qui font remonter

l'homme à l'australopithèque retrouvé en Afrique de l'Est, notre ancêtre d'il y a quatre-cinq millions d'années.

### *Le grand singe du Sud ou « l'australopithèque »*

La première découverte de restes fossiles que l'on identifie actuellement comme australopithèque, remonte à 1925, lorsque Raymond Dart présenta le crâne de l'enfant de Tang découvert au Transvaal en Afrique du Sud. Dart ne rencontra au début que scepticisme; et si les sceptiques ont fini par se laisser convaincre par l'australopithèque, cela est dû autant à la solidité de la thèse de Dart qu'à sa persévérance et à celle d'autres chercheurs de son temps. A l'époque, la découverte de Dart avait de quoi surprendre, car l'on s'attendait à trouver une créature dotée d'un grand cerveau et d'une denture de singe, totalement différents de ceux du fossile de Dart, dont le cerveau était petit et les dents semblables à celles d'un homme. Bien que tous les restes d'australopithèques tiennent dans une petite valise, certains chercheurs ont distingué plusieurs espèces en se fondant sur certains traits. Nous avons donc :

1) L'*Australopithecus africanus* de Dart, le premier, de type gracile;

2) L'*Australopithecus robustus* de Robert Broom, aux os plus gros que le premier, découvert également en Afrique du Sud (à Sterkfontein) quelque temps après lui;

3) L'*Australopithecus boisei*, plus trapu que le *robustus*, trouvé en Afrique-Orientale et baptisé du nom du mécène de Leaky: Charles Boisei, et

4) L'*Australopithecus afarensis*, peut-être l'ancêtre des trois autres, baptisé par Donald Johanson, Timothy White et Yves Coppens.

Ce dernier groupe contient le squelette le plus intact que l'on ait découvert jusqu'ici. Baptisé Lucy par les chercheurs, il a reçu le nom amharique de *birkinesh* («vous êtes une personne de valeur»)<sup>(7)</sup>.

## *Les ancêtres fluets n'étaient pas des « grosses têtes »*

Les membres inférieurs de tous les restes fossiles d'australopithèques indiquent qu'ils étaient principalement bipèdes et leurs mâchoires qu'ils étaient végétariens. Au temps des australopithèques, la collision des continents africain et asiatique avait fait naître la grande vallée du Rift en Afrique de l'Est et provoqué des changements climatiques qui ont clairsemé les forêts. Selon des hypothèses avancées par Yves Coppens surtout, les primates isolés en Afrique de l'Est ont subi une forte sélection naturelle à cause de la modification de leur habitat et ont été obligés d'adopter la position debout pour la chasse et la cueillette dans les plaines dégagées



**Fig. 2.3. :** *Australopithecus afarensis* (Dessin de Michel Garcia sous la direction scientifique de Yves Coppens).

d'arbres. En revanche, à l'ouest de la vallée du Rift, l'environnement plus humide et la végétation luxuriante ont favorisé le développement des gorilles et des chimpanzés parfaitement adaptés à un milieu boisé. Ainsi, il y a quatre-cinq millions d'années, à la suite, peut-être, d'un « accident tectonique » antérieur, sont apparus les premiers groupes d'australopithèques comme l'*afarensis*, doté d'un cerveau d'environ 500 cm<sup>3</sup> et vivant à l'emplacement du Kenya actuel (fig. 2.3). À cette espèce a succédé, un million d'années plus tard environ, l'*Homo habilis* dont la capacité crânienne (800 cm<sup>3</sup>) n'atteignait que la moitié de celle d'un homme d'aujourd'hui, mais dépassait de loin celle du chimpanzé (400 cm<sup>3</sup>) et celle du gorille (500 cm<sup>3</sup>)<sup>(8)</sup>.

### *Les premières traces de l'Homo*

En plus du lignage menant à l'*Homo*, les premiers australopithèques sont à l'origine de l'*Australopithecus boisei* en Afrique-Orientale et du *robustus* en Afrique du Sud. Les différents genres d'australopithèques se sont éteints il y a environ un à un et demi million d'années. Ainsi, il y a deux millions d'années, ils ont commencé à coexister avec l'*Homo habilis*, chacune des deux espèces se spécialisant, l'australopithèque dans la cueillette et l'*Homo habilis* dans la chasse. De cette façon, l'australopithèque est à la fois notre ancêtre et notre cousin. Cette situation est fréquente dans l'évolution et il n'est pas rare qu'une espèce se divise en deux autres dont l'une lui ressemble plus. La longue coexistence des australopithèques plutôt végétariens et de l'*Homo habilis* plutôt carnivore s'est terminée par l'extinction des premiers et l'évolution du dernier en une espèce plus mobile appelée *Homo erectus*. La vie nomade des chasseurs favorisant davantage, apparemment, la survie de l'espèce que celle des cueilleurs.

L'*Homo habilis* se tenait plus droit que l'australopithèque ; sa denture et ses mâchoires ressemblaient plus à celles de l'homme, ce qui révèle qu'il était plus carnivore. L'usage d'outils en pierre, la forme de sa bouche et peut-être même le langage (voir infra) le font considérer comme quasi humain.

Puis, il y a environ 1,5 million d'années, est apparu l'*Homo erectus* qui occupait une grande partie de l'Afrique, de l'Europe et de l'Asie. L'apparition de l'*erectus* correspond à la transition du simple outillage de pierre de la culture des galets à l'industrie acheuléenne avec son biface (fig. 2.4) utilisé pendant des millénaires. Cet outil, créé par le choc de deux pierres, a été, pendant près d'un million d'années, la principale



Fig. 2.4.: Biface, outil caractéristique des industries de l'âge de la pierre (Musée de l'Homme, Paris, Photographie de M. Delaplanche), longueur: 177 mm.

invention de l'*Homo*. A l'*Homo erectus*, nous devons aussi la maîtrise du feu, la spécialisation des abris et, peut-être, des rites mortuaires. En effet, de nombreux crânes datant de plusieurs centaines de milliers d'années portent les mêmes marques de fracture, comme s'ils avaient été rompus pour ôter le cerveau ou détruire le visage. C'est l'apparition de l'*Homo sapiens neandertalis*, il y a environ cent mille ans, et de l'*Homo sapiens sapiens*, il y a quarante mille ans, qui a mis la touche finale à notre espèce. L'apparence brutale de l'homme de Neandertal, dont personne ne semble être fier d'être le

descendant, ne l'a pas empêché d'avoir une culture avancée comme en témoignent ses outils de pierre, ses peintures rupestres et ses rites d'ensevelissement semblables à ceux de l'homme de Cro-Magnon, par exemple, appelé *Homo sapiens sapiens*. Il est probable que l'homme de Neandertal ne soit pas notre ancêtre mais un cousin qui s'est éteint rapidement.

### *Comment réconcilier toutes les données conflictuelles?*

L'hypothèse qui fait descendre l'homme de primates du genre australopithèque, acceptée, en règle générale, par tous les anthropologues d'aujourd'hui, fixe à cinq millions d'années au moins la différenciation de l'homme et du singe. Cependant, si cette estimation est correcte, comment peut-on expliquer que l'hémoglobine du chimpanzé soit la même que celle de l'homme, ce qui sous-entend que les deux espèces se sont séparées il y a un ou deux millions d'années seulement? La réponse la plus probable est un fonctionnement irrégulier de l'horloge biologique. Étant donné que le temps mesuré au rythme des modifications des acides aminés ne représente qu'une probabilité statistique, des fluctuations de ce rythme ne sont pas à exclure. Il nous est donc permis d'imaginer que l'horloge biologique n'a tout simplement pas fonctionné depuis que l'homme s'est différencié du chimpanzé. C'est l'hypothèse la plus simple pour expliquer les différentes mesures du temps. Il n'est pas vraiment surprenant qu'aucun tic-tac ne se produise alors que l'on en attendait seulement un ou deux. Si nous étudions un sablier à l'aide d'instruments très sensibles, indiquant la chute d'un grain de sable toutes les millisecondes en moyenne, nous ne serions pas surpris d'observer qu'aucun grain ne passe pendant un ou deux millièmes de seconde. Malgré tout, les hommes de science s'accommodent mal des explications qui laissent autant de place au hasard. Par conséquent d'autres hypothèses ont été avancées.



## *L'hémoglobine peut-elle se perfectionner?*

Morris Goodman émet l'hypothèse qu'il s'est produit un ralentissement de l'horloge biologique pour expliquer la différence des dates obtenues par la datation des pièces fossiles et par les modifications de l'hémoglobine. Selon cette hypothèse, le rythme de l'évolution s'est ralenti chez les primates supérieurs à cause du haut degré de perfection des molécules d'hémoglobine, toute modification étant exclue par des mécanismes de sélection. A mon avis, cette hypothèse est très peu plausible, car la fonction de l'hémoglobine de l'homme et du chimpanzé est apparemment semblable à celle de l'hémoglobine des autres primates dont la structure est néanmoins différente. Une structure comme celle de l'hémoglobine peut facilement supporter des modifications superficielles sans conséquences néfastes. En appliquant la diffraction des rayons X aux globines de neuf espèces très éloignées, on remarque que leur structure tridimensionnelle de base reste stable, même si les acides aminés ne sont identiques que pour 17 p. 100 des positions dans le cas des espèces les plus distantes<sup>(9)</sup>. L'évolution des protéines sera toujours constituée de changements réguliers puisque le remplacement d'un acide aminé dans une région de la molécule sera compensé par le remplacement d'un acide aminé proche. Les protéines sont des structures dynamiques : plusieurs combinaisons d'acides aminés peuvent remplir avec la même efficacité, leur fonction. Il est donc difficile d'admettre que l'hémoglobine de l'homme et du chimpanzé ait atteint soudainement la perfection et ne puisse tolérer aucune modification de sa structure dans l'avenir.

## *Les récents stades de l'évolution humaine furent abrupts*

En résumé, l'hémoglobine ne semble pas constituer une mesure précise pour des périodes relativement courtes. Cependant, nous pourrions examiner les restes fossiles pour trouver d'autres explications. Nous pouvons supposer que l'australopithèque, ou même l'*Homo habilis*, ne soit pas un ancêtre de l'homme, mais plutôt un cul-de-sac de l'évolution ; leurs traits

quasi humains seraient dus à une évolution parallèle ou convergente. Autre possibilité: les *Australopithecus afarensis*, comme Lucy, pourraient être à la fois l'ancêtre de l'homme et du chimpanzé. J'ai développé cette hypothèse dans un article récent. De plus, l'idée que nous avons des dernières phases de l'évolution des primates est embrouillée par les révisions dont les principes généraux de l'évolution ont récemment fait l'objet<sup>(10)</sup>. Auparavant, les évolutionnistes voyaient dans le développement des espèces une série de modifications progressives et régulières procédant par petites touches imperceptibles. La réflexion actuelle sur l'évolution, dont Stephen Jay Gould est un exemple représentatif, s'écarte de la conception des changements graduels. D'après cet illustre biologiste, le processus d'évolution serait plus irrégulier. Ainsi, durant de longues périodes, les espèces sont relativement stables, avant que de brusques mutations, liées peut-être à de grands changements écologiques, provoquent une évolution brève et rapide, laquelle, une fois terminée, aboutit à de nouvelles espèces qui demeurent, à leur tour, relativement stables. Les restes fossiles d'un grand nombre d'espèces corroborent cette hypothèse.

Les dernières phases de l'évolution de l'homme démontrent une période de changements rapprochés. Ces périodes sont à l'origine de nombreuses espèces dont la plupart s'éteindront rapidement. Ainsi, il est toujours difficile de tirer des conclusions des pièces fossiles, surtout lorsqu'elles proviennent d'époques de grands bouleversements. Quelques mutations génétiques ont accru la capacité crânienne de l'homme et ont, par conséquent, modifié son comportement qui s'est démarqué de celui du chimpanzé. Il est permis de penser que les circonstances ayant entouré ces mutations se sont répétées et que les événements qui ont déterminé l'apparition de l'homme se sont produits après l'australopitèque. L'évolution d'autres espèces prouve que ce genre d'évolution parallèle est possible. Ainsi, une espèce aujourd'hui éteinte, ressemblant au cheval, est apparue en Amérique du Sud indépendamment du genre du cheval actuel<sup>(11)</sup>.

## *La jeunesse se prolonge*

Si les gènes qui ont été étudiés jusqu'ici peuvent nous donner une image des génomes du chimpanzé et de l'homme, alors les différences génétiques entre les deux espèces sont très faibles. Il est possible qu'en certaines circonstances, seul le temps d'activation de certains gènes ait été modifié pour retarder le développement de l'homme. Ainsi, on a mis en évidence la similitude frappante du crâne de l'homme et de celui du jeune chimpanzé (fig. 2.5). On pourrait donc prétendre que la capacité d'apprentissage et d'adaptation apparemment illimitée de l'homme à tous les stades de sa vie implique que son développement dure toute sa vie, qui est comme une version plus longue et plus riche de l'enfance du chimpanzé. Lorsque ce changement dans le développement de la personne est apparu, il a pu atteindre rapidement un stade avancé,

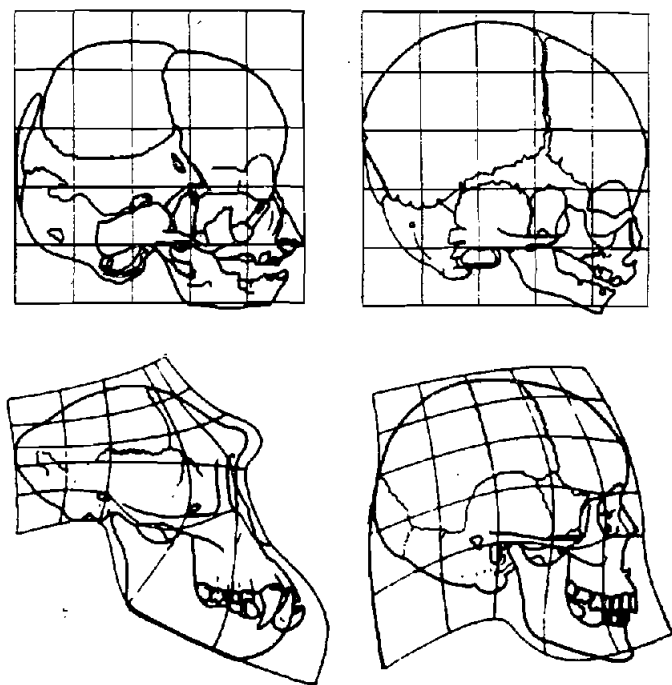


Fig. 2.5.: Schémas des crânes de spécimens jeunes (en haut) et adultes de chimpanzé (à gauche) et d'homme (Sarek et Kummer, 1962).

surtout grâce à l'évolution du comportement social et l'allongement de la période de dépendance de l'enfant. De cette façon, l'aspect social de l'évolution aurait rendu possible une évolution accélérée expliquant que l'homme se soit différencié du singe il y a seulement un à deux millions d'années.

### *Inceste au jardin d'Eden?*

La différence du nombre des chromosomes (46 chez l'homme contre 48 chez l'ancêtre de l'homme et du chimpanzé) aurait partiellement empêché l'homme de se mélanger à l'espèce dont il est issu et cette isolation génétique partielle aurait pu accélérer le développement des traits typiquement humains. Les êtres qui héritent 24 chromosomes d'un de leurs parents et 23 de l'autre n'ont pas une structure chromosomique normale et par conséquent, la méiose (formation de l'ovule ou du spermatozoïde) sera entachée de défauts une fois sur deux environ. Une forte sélection naturelle s'opérera donc contre des êtres hybrides ayant hérité de 47 chromosomes. Comme nous l'avons fait remarquer, la réduction du nombre de chromosomes chez l'homme est sans doute le résultat de la fusion de deux chromosomes présents chez le chimpanzé et d'autres primates. Nous pouvons dire sans risque d'erreur que cela ne s'est produit qu'une fois, lorsqu'un être à 47 chromosomes est apparu. Quand il s'est uni à un être à 48 chromosomes, le nombre de leur progéniture a été limité par leur stérilité partielle, mais la moitié de celle-ci a eu 47 chromosomes. Il est possible que l'inceste ait alors joué un rôle, comme le suggère la Genèse, et que l'espèce humaine soit issue du fils et d'une fille d'êtres ayant 47 chromosomes. Si les êtres ayant 46 chromosomes sont apparus après l'australopithèque, alors ces fascinantes créatures n'auront été qu'un cul-de-sac de l'évolution et non le genre qui mène à l'homme.

Le moment où l'homme s'est différencié du chimpanzé ne sera pas déterminé de façon définitive tant que nous n'aurons pas acquis bien des connaissances supplémentaires, tant en biochimie qu'en paléontologie. Cependant, le chiffre de 5 à 6 millions d'années (chiffre qui s'accorde avec l'hypothèse selon laquelle les premiers australopithèques étaient les ancê-

tres des hommes) semble de plus en plus devoir s'imposer, si l'on tient compte de plusieurs aspects de la question. Ainsi, le résultat des analyses des régions de l'A.D.N. entourant des gènes de la globine bêta s'accordent avec ce chiffre. D'autres données, comme la ressemblance générale de l'A.D.N. de l'homme et du chimpanzé et une seule différence entre leur myoglobine plaident également en faveur de ce chiffre <sup>(12)</sup>.

### *Une similarité peut en cacher une autre*

Quoi qu'il en soit, il est évident que, à en juger par des critères biologiques, l'homme et le chimpanzé sont extrêmement semblables. D'ailleurs, selon les critères terminologiques appliqués à tout le règne animal, l'homme, le chimpanzé et le gorille devraient appartenir au même genre, ce qui a fait dire à un observateur que les futurs primatologues les désigneront de la façon suivante: *Homo sapiens*, *Homo troglodytes* (du nom actuel du chimpanzé *Pan troglodytes*) et *Homo gorilla* <sup>(13)</sup>. Néanmoins, l'homme se sent séparé du chimpanzé par un abîme de différences, pour certains aspects essentiels, comme le langage qui distingue si nettement l'homme des primates, ses lointains cousins.

### *La primauté de la parole*

Une des premières réalisations de la neurologie a consisté à établir le rapport entre certains troubles du langage (désignés sous le terme générique d'aphasie) et des lésions de parties précises du cerveau. Il y a plus de cent ans, deux des pionniers de la neurologie, Paul Broca et, plus tard, Carl Wernicke, ont décrit les différences d'ordre linguistique entre les aphasies selon qu'elles sont liées à la lésion de l'une ou de l'autre des régions de l'hémisphère gauche.

« L'aphasique du type de Broca n'émet en général que peu de sons mal articulés à un rythme lent et avec difficulté. Les petits mots de liaison et les terminaisons ne sont pas exprimés. Les patients font preuve d'une étonnante capacité à trouver

des mots isolés. Ainsi, si on leur demande le temps qu'il fait, le patient répondra: "Couvert". Si on lui demande de formuler une phrase, il dira: "Temps... couvert". » Ces patients ont invariablement la même difficulté à écrire, mais leur compréhension orale et écrite peut être tout à fait normale. Il est frappant de constater en revanche qu'ils ont leurs dons musicaux. Et tout en articulant avec peine quelques mots, ils chantent un air sans faute et même avec grâce, ce qui ne peut que nous emplir de compassion.

L'aphasique de Wernicke est totalement différent de celui de Broca. Il émet des sons rapidement et sans effort, parfois à un rythme supérieur à la moyenne. Les sons émis ont le même rythme et la même intonation que ceux d'une personne normale, mais ils manquent singulièrement de sens. Le patient emploie beaucoup de mots d'étoffement et de périphrases. En voici un exemple: "J'étais dans l'autre et quand ils ont quitté le département, j'étais dans celui-ci." L'aphasique de Wernicke peut avoir une écriture parfaitement lisible, mais elle sera entachée des mêmes défauts que son langage<sup>(14)</sup>. »

La spécialisation de certaines parties du cerveau correspondant au langage est illustrée par le cas de Japonais souffrant de l'aphasie de Broca ou de Wernicke et qui pouvaient malgré tout lire et écrire l'alphabet *kanji* dérivé du chinois. La faculté de reconnaissance de ces caractères semble être liée à l'hémisphère droit, siège de la mémoire visuelle.

### *L'Homo habilis parlait-il?*

Les restes fossiles de l'*Homo habilis* révèlent que la région du cerveau où Broca situe les facultés du langage s'est agrandie chez lui. Ainsi, on devrait peut-être ajouter le langage aux autres caractéristiques de l'*Homo habilis*: un outillage simple et un régime alimentaire varié. Si un grand nombre de spécialistes pensent que l'*Homo erectus* ou, même, l'*Homo sapiens* a été le premier à avoir l'usage de la parole, Yves Coppens est partisan du contraire:

« Une longue fréquentation d'*Homo habilis* me fait penser cependant que c'est bien à lui que l'on doit de s'être posé la

question de savoir qui nous étions, d'où nous venions et où nous allions. Son triomphe soudain dans les conditions d'existence que l'on a vues, mangeant "ingénieusement" de tout, construisant des huttes et aménageant l'outil tout en diversifiant les formes parce qu'il diversifiait ses activités, me paraît si brillant, si extraordinaire et si nouveau que je choisirais volontiers cette espèce, cette époque et cette région du monde pour situer l'apparition de la réflexion et du langage. On pourrait dire de manière schématique que ce premier homme apparaît comme un primate supérieur des savanes sèches, bipède, omnivore opportuniste, artisan et social, malin et prudent, conscient et bavard. L'Homme, dans toutes ses caractéristiques fonctionnelles et comportementales, est là <sup>(15)</sup>. »

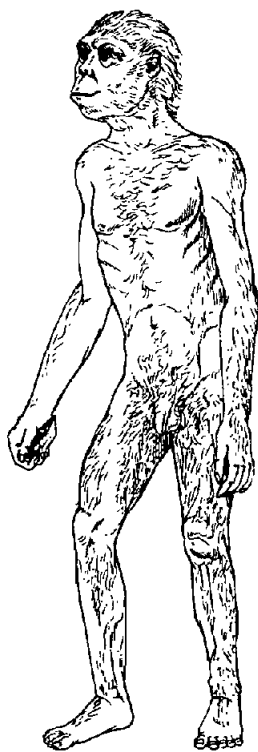


Fig. 2.6.: L'*Homo habilis*, le plus vieux *Homo* connu (Dessin de Michel Garcia sous la direction scientifique de Yves Coppens).

## *L'évolution à différentes vitesses*

Ces nouveautés, qui doivent peut-être leur origine à l'*Homo habilis* (fig 2.6) ont été perfectionnées par les différents genres *Homo* pour aboutir à l'*Homo sapiens*. La chasse et la cueillette ont peu à peu cédé le pas à l'agriculture sédentarisée. L'éclosion de communautés agricoles a permis l'augmentation de la densité, favorisant, en Afrique, la propagation du paludisme et la sélection de l'hémoglobine S. Nous avons vu que les modifications de l'hémoglobine peuvent être un indicateur permettant de choisir entre plusieurs conceptions de l'évolution des primates pendant une période de plusieurs millions d'années où l'hémoglobine ne s'est que peu modifiée. Il convient maintenant d'étudier dans quelles conditions est apparue la mutation de l'hémoglobine en hémoglobine S sur une échelle de temps bien plus réduite, sans doute quelques millénaires, ce qui nous permet de parler de «micro-évolution».





### *Chapitre 3*

## La micro-évolution de la falciformation

Si on la compare aux événements extraordinaires qui jalonnent la route menant des premiers primates à l'homme, la mutation qui est à l'origine de la falciformation est un processus bien plus modeste. Elle représente néanmoins la première modification de l'hémoglobine apparue à notre connaissance depuis cinq millions d'années et touchant, en Afrique, un nombre élevé de personnes. Tentons d'expliquer pourquoi l'hémoglobine, stable pendant si longtemps, a subi en un temps relativement court une mutation présente chez plusieurs millions de personnes.

### *La découverte de l'hémoglobine*

Il est presque certain que le moment crucial de l'apparition de la mutation falciforme ne remonte pas au-delà de quelques millénaires, et la période en question redonne aux siècles une certaine importance. Pour nous réhabituer à cette perspective, il suffit de nous rappeler qu'il n'y a guère plus d'un siècle (en 1864), le savant allemand Félix Hoppe-Seyler a appelé « hémoglobine » la substance rouge du sang. Grâce à des observations faites au microscope, il avait été établi au XVII<sup>e</sup> siècle, déjà, que la couleur rouge du sang était concentrée dans une multitude de petites cellules appelées « globules ». Le terme d'« hémoglobine » reflète l'origine de la matière : les globules (d'où globine) et le sang (d'où hémoglobine), du

grec *haima*, sang)<sup>(1)</sup>. Le laboratoire de Hoppe-Seyler à Tübingen doit sa renommée à ses travaux sur l'hémoglobine et à la première isolation de l'A.D.N. par son collègue Frederick Miescher. En revanche, un savant contemporain vivant en Tchécoslovaquie actuelle est passé totalement inaperçu. Il s'appelait Gregor Mendel.

### *Premières notions de génétique*

Ce moine augustinien a mené à bien, parallèlement à ses charges monastiques, une série d'expériences extraordinaires qui ont jeté les bases de la génétique moderne. Ses découvertes ont été publiées en 1865 par la Société des Sciences naturelles de Brno sous le titre d'*Essais sur l'hybridation des plantes*. Le journal de cette société ne faisait cependant pas partie des principales publications scientifiques et, bien que 120 bibliothèques l'aient reçu, le monde scientifique n'a pas jugé à sa juste valeur l'article de Mendel jusqu'à sa redécouverte en 1900. Lorsque la communauté scientifique eut pris conscience de la valeur de ses découvertes, elle reconnut le génie de Mendel. Malheureusement, Mendel, mort en 1884, n'a pas pu jouir de cette reconnaissance.

C'est le petit pois que Mendel a utilisé pour ses expériences. Il travaillait avec différentes sortes de pois aux traits bien définis : certaines plantes portaient des pois lisses, d'autres des pois ridés. Il a remarqué, après les avoir croisés à plusieurs reprises, que la première génération d'hybrides était toujours composée de pois lisses. L'année suivante, Mendel croisait ces hybrides, obtenant 7324 pois de la deuxième génération, dont 5474 lisses et 1850 ridés, soit un rapport de 2,96 à 1 ou de 3 à 1, compte tenu de la marge d'erreur. Des plantes présentant d'autres caractéristiques aisément observables ont fait l'objet de la même expérience et chaque fois que deux caractéristiques étaient en présence, seule une d'entre elles apparaissait à la première génération. Le caractère qui n'apparaissait pas à la première génération était toujours présent chez un quart des hybrides de la deuxième génération.

## *L'idée des unités héréditaires*

C'est en se fondant sur ces observations que Mendel a émis l'hypothèse suivante: les éléments qui déterminent l'hérédité des petits pois sont logés dans de petites unités et transmis de cette façon à la prochaine génération. Chaque petit pois possède deux de ces unités, dont l'une produit le trait dominant, ici le petit pois lisse (abrégé en L) et l'autre, le trait récessif, ici le petit pois ridé (abrégé en R). Tous les deux sont présents dans les hybrides, mais seul le caractère de l'unité dominante est exprimé. Lorsque l'on croise deux hybrides, quatre sortes de petits pois sont produites en quantité statistiquement égale, selon la combinaison des caractères héréditaires de chaque pois.

Croisement: Hybride 1  $\times$  Hybride 2

$L_1/R_1$                        $L_2/R_2$

Petits pois:  $L_1/L_2$   $L_1/R_2$   $R_1/L_2$   $R_1/R_2$

L'aspect ridé déterminé par l'unité héréditaire récessive ne se manifeste que dans un quart des cas, ceux qui sont homozygotes R (le groupe  $R_1/R_2$ ). Les trois quarts restants, qui sont apparemment lisses, sont en fait un mélange de formes homozygotes ( $L_1/L_2$ ) et hétérozygotes ( $L_1/R_2$  et  $R_1/L_2$ ).

Les deux sortes de petits pois montrent qu'il est possible de distinguer entre la composition des gènes, ce qu'on appelle le « génotype », et l'apparence des organismes vivants, appelée « phénotype ». Dans le cas des plantes homozygotes  $L_1/L_2$  et  $R_1/R_2$ , le génotype correspond exactement au phénotype, alors que pour les hybrides  $L_1/R_2$  et  $R_1/L_2$ , le phénotype est le même que celui de la plante  $L_1/L_2$ , bien que leur génotype soit hétérozygote, étant composé de gènes L et R. Ainsi, une des plus grandes réalisations de Mendel a été de distinguer le phénotype du génotype. La pensée de Mendel est pénétrante si l'on songe à la piètre explication que Darwin donnait des mécanismes de l'hérédité à la même époque. Pour Stent et Calendar, « le concept de "pangenèse" avancé par Darwin pour expliquer l'hérédité (qui suppose que chaque partie d'un organisme adulte produit des "gemmules", lesquelles sont assemblées dans la "semence" pour être transmises aux

descendants), était grosso modo le même que celui que proposait Hippocrate il y a vingt-trois siècles<sup>(2)</sup> ».

### *L'hémoglobine se présente sous différentes formes*

Ce principe appliqué aux petits pois vaut également pour les gènes de l'hémoglobine et de sa variante falciforme. Lorsque Linus Pauling et ses collègues ont découvert en 1949 cette forme mutante de l'hémoglobine, ils lui ont donné la désignation d'« hémoglobine S ». On peut qualifier d'hybrides les sujets hétérozygotes, qui sont porteurs du trait drépanocytaire ou falciforme, car ils possèdent les gènes de l'hémoglobine A et de l'hémoglobine S. Les enfants de deux porteurs recevront quatre combinaisons possibles de chromosomes, toutes aussi probables les unes que les autres. Ces quatre combinaisons sont analogues à celles que l'on a vues pour les petits pois lisses et ridés. Si nous ajoutons *p* aux gènes du père et *m* aux gènes de la mère, les gènes des hémoglobines A et S seront distribués de la façon suivante :

Parents: Père	×	Mère
$A_p/S_p$		$A_m/S_m$
Enfants: $A_p/A_m$	$A_p/S_m$	$S_p/A_m$ $S_p/S_m$

Le gène S est récessif, car les globules ne sont pas atteints de falciformation lorsqu'ils contiennent également le gène A. En moyenne, le caractère récessif des globules falciformes ne se manifestera totalement que chez 25 p. 100 des enfants, ceux qui sont porteurs de la combinaison  $S_p/S_m$ . Ces enfants sont atteints d'anémie falciforme. Le gène normal de l'hémoglobine s'exprime dans les 75 p. 100 restant des enfants, dont certains ( $A_p/A_m$ ) n'ont que l'hémoglobine normale et d'autres ( $A_p/S_m$  et  $A_m/S_p$ ) les deux. Ce dernier groupe, même si son apparence est normale parce que le gène A est dominant, est porteur du trait drépanocytaire et peut transmettre le gène à ses enfants. Si deux de ces porteurs de deuxième génération se marient, il existe également une probabilité (de 1 sur 4) d'avoir des enfants atteints de drépanocytose<sup>(3)</sup>.

Il est possible de simplifier le schéma ci-dessus en

désignant les gènes de l'hémoglobine par A ou S. On peut alors identifier les sujets par leur génotype en les qualifiant de AA, AS ou SS. Selon la loi de Mendel, les enfants de deux porteurs seront AA, AS et SS dans une probabilité respectivement de 0,25, 0,50 et 0,25.

### *L'hémoglobine semble moduler la sensibilité au paludisme*

Si la mutation falciforme ne s'était produite qu'une fois selon la probabilité ci-dessus, sans que d'autres facteurs interviennent, elle n'aurait jamais atteint le stade actuel: elle représente l'un des problèmes de santé les plus cruciaux chez les Africains dans leur pays comme à l'étranger. Or, il semble que cette mutation ait accru la résistance au paludisme des personnes qui la portaient, ce qui a eu pour effet d'augmenter rapidement le nombre de ces personnes dans l'Afrique tropicale, infestée de moustiques. Il est donc devenu de plus en plus probable que des enfants africains naissent de parents hétérozygotes AS et qu'un sur quatre de ces enfants soit atteint d'anémie falciforme. Certes, leur plus grande résistance au paludisme est un avantage. Mais il est compensé par les conséquences néfastes que doivent subir les enfants homozygotes SS.

### *Un équilibre de tendances opposées*

Nous pouvons maintenant quantifier les raisons de la propagation de la mutation falciforme en Afrique. Nous devons supposer que les sujets hétérozygotes AS sont avantagés par rapport aux sujets homozygotes AA et SS, que la capacité de reproduction des sujets homozygotes SS diminue en raison des problèmes de santé liés à la falciformation et que les sujets homozygotes AA sont plus sensibles au paludisme que les sujets hétérozygotes AS. Il semblerait que l'avantage que possèdent les sujets hétérozygotes AS sur les sujets homozygotes AA est surtout sensible pour les enfants en bas

âge, dont l'immunité n'est pas garantie de façon satisfaisante par leur production d'anticorps. Cette opinion est corroborée par le fait que les cas mortels de paludisme au Nigeria concernent presque toujours des nourrissons, bien qu'il soit difficile d'obtenir des données précises sur le degré relatif d'adaptation (D.R.A.) des sujets AA, AS et SS<sup>(4)</sup>. Nous ne disposons que de peu de renseignements sur l'avantage comparatif dont jouissent les sujets hétérozygotes AS par rapport aux sujets homozygotes AA et, comme nous le verrons plus loin, plusieurs études ont abouti à des résultats contradictoires. Des études en laboratoire portant sur la croissance du parasite du paludisme (*Plasmodium falciparum*) dans les globules rouges des sujets AA, AS et SS ont contribué à dévoiler le mécanisme moléculaire qui assure aux sujets hétérozygotes AS une certaine protection (voir chapitre 6). L'étude des cellules ne nous apprend rien sur la capacité de reproduction des sujets. Néanmoins, toutes les études tendent à prouver que l'effet du gène S à lui tout seul est relativement petit, car le taux de survie de l'enfance à l'âge adulte des sujets AS est supérieur de 10 % seulement à celui des sujets AA. L'inconvénient dont souffrent les sujets homozygotes SS est également difficile à évaluer, surtout pour des époques reculées. Les conclusions d'études menées à l'hôpital et sur le terrain démontrent que la présence de deux gènes S a souvent un effet dévastateur en Afrique. La plupart des sujets homozygotes meurent avant d'être parents et les femmes qui arrivent à l'âge adulte meurent dès leur première grossesse.

### *Les troubles déclenchés par la falciformation*

La fragilité des drépanocytes et leur courte vie sont à l'origine d'un état de faiblesse lié à l'anémie. Cependant, l'anémie en soi n'est qu'un aspect mineur de tous les problèmes causés par la falciformation. En fait, une amélioration de l'anémie aggraverait les autres problèmes car la falciformation obstrue les vaisseaux sanguins, phénomène qui serait encore plus inquiétant si les globules étaient présents en plus grand nombre. L'anémie mise à part, les sujets homozygotes SS souffrent de trois sortes de problèmes sérieux: 1) grand

accroissement de la sensibilité aux infections bactériennes, surtout en bas âge, 2) douloureuses crises vaso-occlusives liées à des obstructions de la circulation sanguine et 3) dégénérescence progressive de plusieurs organes en raison des problèmes circulatoires<sup>(5)</sup>.

### *Les premiers signes de la drépanocytose*

Quant aux problèmes de santé des enfants en bas âge, on a démontré que l'on peut déceler la falciformation à l'âge de trois mois déjà. Avant cela, les globules rouges contiennent de grandes quantités d'hémoglobine sous forme fœtale qui assure une certaine protection contre la falciformation. Dès que l'hémoglobine S prédomine, les enfants courent de grands risques. Des études menées aux États-Unis ont relevé le cas de nourrissons atteints de drépanocytose qui sont morts à la suite d'infections, notamment de pneumococcémie et de méningite et, à degré moindre, de salmonellose, de shigellose et de tuberculose. Des enquêtes correspondantes menées au Ghana ont révélé une sensibilité analogue aux infections, surtout au paludisme et à la typhoïde<sup>(6)</sup>. L'extension du paludisme démontre que, quelle que soit la résistance des sujets hétérozygotes AS, les enfants homozygotes SS souffrent d'une sensibilité générale aux infections qui fait plus que contrebalancer le léger accroissement de la résistance au paludisme que l'on peut attribuer directement au gène S.

Les infections auxquelles sont sujets les enfants homozygotes SS en bas âge sont surtout dues à la perte des fonctions de la rate. Son réseau de capillaires étendu est parmi les premiers à être obstrué par les drépanocytes, ce qui a en général pour effet d'atrophier et d'arrêter ses fonctions dès les premières années de la vie. (Généralement, on diagnostique un ralentissement de son activité avant la première année.) La rate perd de son volume pour disparaître presque totalement vers l'âge de 7 ans. Étant donné le rôle de la rate dans la défense de l'organisme contre les infections, surtout d'origine bactérienne, les enfants homozygotes SS ont un système immunitaire extrêmement faible. Les chiffres cités par Overleaf et Powers montrent que la méningite d'origine bacté-



rienne est 25 fois plus répandue chez les enfants homozygotes SS que chez les autres enfants. Pour la salmonellose, le chiffre est de 300 fois environ. Dans plusieurs centres médicaux, l'administration régulière d'antibiotiques prophylactiques a amélioré l'état de santé des patients et accru leur chance de survie. L'emploi de vaccins contre les pneumococques a également porté quelques fruits.

On admet aujourd'hui que les enfants en bas âge soumis à stricte surveillance et traités sans retard dès les premiers symptômes d'infection ont de bonnes chances de survivre à ce moment critique. Bien qu'en Afrique l'on ait encore assez rarement la possibilité de soigner de façon adéquate les enfants en période critique (si l'on excepte certains centres médicaux dans les grandes villes), les choses peuvent changer dans l'avenir et le nombre d'adultes et d'adolescents atteints d'anémie ira en augmentant en Afrique comme en Occident. Par conséquent, les autres problèmes de santé liés à l'anémie falciforme se poseront à une échelle de plus en plus grande et il deviendra de plus en plus urgent de découvrir un traitement pour la drépanocytose. Ces problèmes à plus long terme augmentent nettement la mortalité des personnes homozygotes SS qui parviennent à l'adolescence.

### *Les symptômes au-delà de l'enfance*

On remarque en général chez les enfants atteints de drépanocytose un ralentissement de la croissance à l'approche de l'adolescence de plusieurs années. Cependant, ces personnes continuent à croître au-delà de l'âge normal, ce qui fait que leur taille définitive n'est pas, en moyenne, inférieure à celle des autres. Les problèmes circulatoires peuvent devenir graves: pratiquement tous les patients souffrent de douleurs aiguës qui commencent soudainement et qui peuvent durer des jours. Les douleurs sont localisées le plus souvent dans la poitrine, dans l'abdomen et dans les articulations des bras et des jambes. Lorsque des crises touchent de jeunes enfants, les pieds et les mains en sont souvent le siège. Selon la personne, les intervalles entre les crises sont plus ou moins longs (cela peut aller de quelques semaines à une trêve illimitée). A l'heure

actuelle, les calmants, les analgésiques et les liquides sont les seuls traitements connus.

En plus de ces crises aiguës, les changements qui se produisent inévitablement ont également des conséquences graves. Les poumons subissent de plus en plus de lésions qui diminuent l'oxygénation des drépanocytes, qui ont déjà de la peine à fixer l'oxygène (voir chapitre 6). La baisse de l'oxygénation du sang met le cœur à contribution, car il doit compenser la diminution de l'apport en oxygène par une augmentation de la circulation sanguine. Le cœur des sujets homozygotes SS est d'ailleurs hypertrophié et hyperactif. Des lésions du foie et des reins sont également diagnostiquées. On peut détecter sans peine dans les yeux des sujets homozygotes SS plusieurs symptômes de problèmes circulatoires lorsqu'ils vieillissent et cela peut aller jusqu'à la perte de la vue chez l'adulte. Les ulcères de la peau, surtout autour des chevilles, sont un des problèmes les plus aigus des sujets homozygotes SS. En Afrique, les cicatrices d'ulcères aux jambes sont un des premiers symptômes qui permettent un diagnostic provisoire de l'anémie falciforme, avant de connaître les résultats du test de l'hémoglobine. Les déformations osseuses sont également détectées, soit à la suite d'infections, soit comme symptôme en général, telle la vertèbre biconcave (ou vertèbre en bouche de poisson) typique des sujets homozygotes SS. D'ailleurs, un des rares sujets homozygotes SS que j'aie rencontrés en Afrique en dehors des hôpitaux des grandes villes était un adolescent d'Awgu, le village où j'ai vu pour la première fois des enfants *ogbanjes*. Lorsque je lui ai demandé comment on avait détecté l'anémie falciforme chez lui, il m'a montré, non sans fierté, la radiographie qu'il avait gardée précieusement et qui montrait la déformation de ses vertèbres. Dans certains hôpitaux, il est plus facile de faire une radiographie qu'une analyse de l'hémoglobine. J'ai fini par obtenir un échantillon de sang de ce garçon, ce qui m'a permis de découvrir qu'il était effectivement homozygote SS.

Nous pouvons maintenant reprendre la question du D.R.A. des sujets AA, AS et SS en Afrique en nous fondant, entre autres, sur des renseignements que nous avons sur les problèmes de santé des sujets homozygotes SS. Pour quantifier certains aspects de l'évolution de la mutation falciforme, nous devons définir la notion de D.R.A. (Degré relatif

d'adaptation) comme étant la fraction de la population totale des AA, AS et SS qui atteint la maturité sexuelle. Si nous fixons pour les sujets hétérozygotes AS un D.R.A. arbitraire de 1, celui des sujets homozygotes AA sera alors inférieur à 1, étant donné qu'ils sont un peu plus sensibles au paludisme et celui des sujets homozygotes SS bien inférieur à 1 en raison des problèmes engendrés par la falciformation.

Génotype:	AA	AS	SS
DRA:	<1	=1	<<1

Étant donné que les sujets hétérozygotes AS dépassent rarement 30 p. 100 de la population en Afrique, nous pouvons considérer que ce chiffre est le plus élevé possible, c'est-à-dire que le point d'équilibre est atteint. Le pourcentage stable de sujets porteurs est donc le point d'équilibre entre l'avantage conféré par une meilleure résistance au paludisme et les inconvénients de la falciformation. Les sujets hétérozygotes AS sont relativement plus nombreux lorsque la mortalité des personnes est augmentée par un environnement favorable au paludisme. Cependant, le haut taux de mortalité des sujets hétérozygotes SS aura tendance à limiter le pourcentage des sujets homozygotes AS en réduisant le nombre de sujets porteurs du gène S. Ces facteurs peuvent être exprimés de façon mathématique en utilisant les équations de la génétique des populations appliquées au « polymorphisme équilibré »<sup>(7)</sup>.

Ces équations permettent d'établir que pour 10 sujets hétérozygotes AS, seulement 9 sujets homozygotes AA survivent jusqu'à la maturité sexuelle en Afrique tropicale depuis plusieurs générations. Parallèlement, les sujets homozygotes SS souffrant des problèmes de l'enfance et de l'adolescence, surtout les jeunes femmes qui supportaient mal l'épreuve de la grossesse, avaient un D.R.A. situé entre 0,10 et 0,50.

### *L'influence de l'environnement*

La fréquence des porteurs étant bien inférieure à 25 p. 100 dans nombre de peuples de l'Afrique, nous pouvons en conclure, soit que ces peuples n'ont pas atteint le point

d'équilibre, soit, s'ils l'ont atteint, que l'avantage relatif dont jouissent les porteurs s'est amoindri. La dernière hypothèse s'applique sans doute à certains peuples car la baisse de la fréquence des porteurs coïncide en général avec un climat plus sec, moins propice à l'anophèle, le moustique qui transmet le paludisme. Cette maladie est donc moins grave dans ces régions. Les porteurs qui y vivent ne sont pas aussi avantagés par rapport aux sujets homozygotes AA que ceux qui vivent dans des régions plus humides, favorables à la croissance de l'anophèle. Le régime alimentaire peut également jouer un rôle (voir plus loin). Ainsi, le D.R.A. des sujets homozygotes AA (celui des personnes AS étant à 1) peut être bien supérieur à 0,90 dans des groupes de sujets où le gène S n'est pas fréquent. On a parfois donné l'impression que les porteurs jouissent d'une protection presque parfaite contre le paludisme, alors que, les chiffres le démontrent, elle est plutôt faible. Même durant la phase critique qu'est l'enfance, la protection contre le paludisme dont jouissent les porteurs du gène S n'est pas facilement quantifiable, comme l'a souligné récemment Linda Jackson, par exemple, en se fondant sur ses recherches au Liberia.

Aujourd'hui, l'on admet donc que la résistance au paludisme est faiblement accrue par le gène S<sup>(8)</sup>, alors que les premiers travaux sur le sujet, œuvre de A.C. Allison, faisaient état en 1954 d'un étonnant accroissement de cette résistance. Après avoir inoculé le parasite du paludisme à des volontaires de l'ethnie Luo d'Afrique-Orientale, Allison a constaté que 14 sujets homozygotes AA sur 15 avaient contracté la maladie, alors que sur 15 sujets hétérozygotes AS, seuls deux avaient été atteints. Sans même tenir compte du côté peu éthique de l'opération, l'échantillonnage ainsi que d'autres questions de procédure nous empêchent de tirer de solides conclusions d'après ces chiffres.

### *Vers quelle époque la première falciformation est-elle apparue?*

Dans le contexte de ce livre, le calcul de la valeur du D.R.A. des sujets homozygotes AA nous servira à évaluer le

temps qu'il a fallu pour que le gène S atteigne sa fréquence actuelle. Si nous convenons de fixer le D.R.A. des sujets homozygotes AA à 0,90, nous pourrions alors calculer l'espace de temps qui a été nécessaire à la sélection du gène de la falciformation. Nous examinerons ensuite quelle est l'importance de cet espace de temps pour la valeur réelle du D.R.A. des sujets homozygotes AA.

Calculer le temps qu'il a fallu au gène S pour atteindre sa fréquence actuelle demande la même démarche que la capitalisation des intérêts d'un compte en banque. Dans une première étape, la valeur de 0,90 pour le D.R.A. des sujets homozygotes AA implique que la population AS s'est accrue à chaque génération d'environ 10 p. 100 jusqu'à ce que le point d'équilibre soit atteint. Nous pouvons nous demander en combien de temps le pourcentage des sujets hétérozygotes AS peut doubler. Si une somme d'argent est placée dans une banque à 10 p. 100, elle double de valeur tous les 7 ans. De même, le pourcentage des sujets hétérozygotes AS devrait avoir doublé toutes les 7 générations. Cependant, le calcul du temps qu'il a fallu pour que le gène S parvienne à la fréquence actuelle est rendu complexe par un facteur additionnel, la taille de la population en question.

Les groupes de population où la fréquence de la mutation falciforme est tant soit peu importante sont des groupes de plusieurs centaines de millions de personnes. En supposant que le gène S a, dans cette population, un point de départ unique dans le temps, on peut le situer à un moment où la population était beaucoup plus petite, disons un million<sup>(9)</sup>, et ne comprenait qu'un sujet hétérozygote AS. Nous pouvons calculer combien de fois le pourcentage de sujets hétérozygotes AS doit doubler pour atteindre sa valeur actuelle, 25 p. 100. Si vous pouviez persuader quelqu'un de vous donner un centime le premier jour du mois, deux le deuxième, quatre le troisième, huit le quatrième et ainsi de suite jusqu'à la fin du mois, le 30, vous recevriez un milliard de centimes. La progression exponentielle nous prend souvent de court. Dans notre hypothèse, il faudrait que le nombre de sujets hétérozygotes AS double 17 fois pour atteindre 25 p. 100 de la population.

Grâce à plusieurs calculs, nous avons maintenant tous les renseignements qu'il nous faut pour évaluer le temps qu'a pris

la micro-évolution de l'hémoglobine S. Si la fréquence des sujets hétérozygotes AS double toutes les 7 générations, et qu'elle doit le faire 17 fois pour atteindre son niveau actuel, cela nous donne  $7 \times 17 = 119$  générations. En comptant vingt ans par génération, nous évaluerons à environ vingt-quatre siècles la micro-évolution de l'hémoglobine S. A bien des égards, cela n'est qu'une estimation et il est possible que nous nous trompions de plusieurs siècles. Si le D.R.A. des sujets homozygotes SS était encore plus faible, ce qui est plausible, et se situait à 0,20 ou moins, le D.R.A. des sujets homozygotes AA serait abaissé à 0,85 et le laps de temps qu'il a fallu pour parvenir au niveau actuel de sujets hétérozygotes AS réduit de plusieurs siècles. Étant donné que les femmes africaines se marient en règle générale peu de temps après la puberté, l'espace d'une génération peut être bien inférieur à vingt ans. De surcroît, nous n'avons pas tenu compte des effets des migrations qui sont un des facteurs déterminants de l'histoire de l'Afrique<sup>(10)</sup>.

### *Le rôle probable des migrations*

Les migrations ont sans doute eu un rôle à jouer dans la propagation du gène de la falciformation, surtout en Afrique centrale et australe. En effet, alors que la diversité des langues en Afrique-Occidentale porte à croire qu'elles sont séparées depuis plusieurs millénaires, les langues bantoues de l'Afrique centrale et australe sont plus proches les unes des autres. A en juger d'après les recherches d'historiens, cette distribution résulte de la migration d'ethnies originaires de la région de la rivière Bénoué, vers l'est du Nigeria, où des langues similaires sont encore parlées aujourd'hui. On estime que ces migrations ont eu lieu pendant le premier millénaire avant l'avènement de Jésus-Christ, au moment où est apparue la mutation du gène de l'hémoglobine. Pour des raisons qui seront présentées au chapitre 7, il semblerait que cette mutation soit apparue spontanément chez les Bantous alors qu'ils venaient de commencer leur migration. D'autres peuples également qui, du Nigeria, ont migré vers l'ouest, ont certainement été des vecteurs de ladite mutation.

L'apparition spontanée en divers endroits du gène S ainsi

que le phénomène des migrations pourraient nous amener à modifier les estimations que nous faisons de la taille de la population de départ et raccourcir la durée de la micro-évolution. En revanche, une faible densité de la population pourrait ralentir la propagation du paludisme et diminuer l'avantage que les sujets hétérozygotes AS ont sur les sujets homozygotes AA. Nous devons donc prendre en considération plusieurs facteurs contradictoires difficiles à évaluer. Mais les estimations que l'on avance généralement situent l'apparition de la falciformation entre le premier millénaire avant J.-C. et le premier millénaire de notre ère, ce qui est probablement juste.

### *Migrations forcées*

La migration de peuples entiers a sans doute faiblement contribué à la propagation du gène S, si on la compare avec l'action des marchands déportant une multitude d'esclaves à des centaines de kilomètres de leur lieu d'origine. Quatre vieillards de Kano, dans le nord du Nigeria, qui avaient pratiqué le commerce d'esclaves, ont décrit à M. Herskovits l'itinéraire qu'ils parcouraient avec leurs caravanes, qui les menaient au Ghana actuel, un itinéraire long d'environ 2900 km. Il y a de sérieuses raisons de penser que ces voyages existaient déjà dans la Basse Antiquité, et que la traite des esclaves ainsi que les migrations ont joué un rôle non négligeable dans le développement de la mutation<sup>(1)</sup>.

### *L'influence de la polygamie*

Le rôle possible de la polygamie dans la propagation du gène S doit être aussi pris en considération. Ainsi, F.I.D. Konotey-Ahulu, spécialiste ghanéen de la drépanocytose, observe que :

« Les experts en génétique des populations dans les pays développés négligent totalement le rôle joué par la polygamie

dans la propagation de l'anémie falciforme, lorsqu'ils prennent uniquement en compte la fréquence du gène au lieu de considérer également le nombre total d'enfants malades. La fréquence des gènes resterait inchangée si la polygamie était pratiquée de la même façon par des porteurs et par des sujets homozygotes AA. Cependant, le problème... s'aggrave si un porteur a plusieurs femmes. En fait, nous devons reconnaître que la fréquence des gènes anormaux augmente grâce à la polygamie, car une des raisons de cette pratique est la mort des enfants du premier lit, plus courante lorsque le père est porteur. Celui-ci prendra souvent plusieurs femmes jusqu'à ce qu'une d'elles lui donne un enfant qui ne meure pas de *chwechweechwe*<sup>(12)</sup>. »

*Chwechweechwe* désigne en langue ga du Ghana l'ensemble des symptômes de la drépanocytose. D'après M. Konotey-Ahulu, le terme *chwechweechwe* est une onomatopée qui décrit le caractère ininterrompu, répétitif et harcelant de la douleur causée par la maladie.

Si elle décline dans certaines régions d'Afrique, la polygamie reste cependant bien ancrée sous les tropiques. Ainsi, il n'est pas rare qu'un Igbo ait deux femmes, mais la polygamie n'est aujourd'hui plus comparable à celle pratiquée chez les Igbos par certains chefs célèbres, tel Onyeama qui, à sa mort en 1953, laissa 53 femmes. La polygamie a certes pu contribuer au développement du gène S, mais elle n'en est pas la cause première. Elle n'explique pas, à elle seule, qu'un nombre suffisant de sujets hétérozygotes AS soit apparu pour que la mort des enfants homozygotes SS qui en sont issus pousse les hommes à prendre plusieurs femmes. Pour nous, le paludisme serait le facteur le plus important dans la propagation du gène S. Notre hypothèse est corroborée par la surprenante coïncidence des régions où le gène S est répandu et de celles où le paludisme est endémique. De surcroît, il a été démontré de façon convaincante en laboratoire que le parasite du paludisme ne se multiplie pas aussi bien dans les globules rouges AS que dans les AA, surtout lorsque le milieu est pauvre en oxygène (voir chapitre 6)<sup>(13)</sup>.



## *L'importation de la drépanocytose dans le Nouveau Monde*

Le commerce des esclaves est le premier responsable de la propagation du gène S dans le Nouveau Monde. Les séquelles de ce commerce, qui a déchiré le tissu social des sociétés africaines, sont encore visibles dans la communauté noire nord-américaine. Aux États-Unis, environ 10 p. 100 des Noirs sont porteurs, ce qui fait qu'1 p. 100 ( $10 \text{ p. } 100 \times 10 \text{ p. } 100$ ) des couples noirs risque d'avoir un enfant homozygote SS sur 4. Par conséquent, sur 400 enfants noirs nés aux États-Unis, un sera atteint de drépanocytose. C'est cette fréquence élevée, en comparaison d'autres maladies génétiques qui est à l'origine des contrôles de routine des nouveau-nés dans plusieurs États. Pour cette même raison, on considère l'anémie falciforme comme maladie depuis bien plus longtemps que si elle avait été un phénomène rare. A long terme, la recherche d'un traitement pour les Noirs américains, conduite actuellement par la Sickle Cell Branch (division « falciformation ») des National Institutes of Health (Instituts nationaux de la santé), allégera aussi les souffrances des Africains atteints de cette maladie.

### *Excédent d'esclaves :*

*en 1880, un cheval vaut quatre à six esclaves adultes*

Il est difficile d'estimer la taille de la population qui a été victime de l'horreur de l'esclavage. D'après des chiffres avancés par la *Cambridge Encyclopedia of Africa*, plus de 7 millions d'esclaves ont été déportés d'Afrique en Amérique entre 1701 et 1810. Environ 16000 Igbo étaient vendus aux négriers chaque année, selon des récits dignes de foi datant des dernières décennies du XVIII<sup>e</sup> siècle. L'esclavage a rompu la cohésion sociale des Igbo en faisant peser sur eux la menace toujours croissante de l'enlèvement et en augmentant le nombre des prisonniers de guerre vendus aux négriers. Le commerce des esclaves par-dessus l'Atlantique a décliné durant la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle et les ports du Niger n'y prenaient plus part après 1830, lorsque la Grande-Bretagne, suivie par d'autres pays, eut pris des mesures

efficaces pour supprimer l'esclavage. Cependant, les effets corrupteurs de la traite des esclaves se sont fait sentir pendant quelque temps encore chez les Igbos, notamment le mépris de la vie humaine souligné par les sacrifices humains accomplis lors de l'ensevelissement de personnalités. Ces pratiques existaient sans doute avant la déportation des esclaves en Amérique, mais elles ont alors atteint des proportions inimaginables, surtout lorsque la disparition des marchés extérieurs a créé un « excédent » d'esclaves. Selon E. Isichei, quarante esclaves ont été immolés en 1845 lors de l'ensevelissement d'Ossah, un chef obi. « L'excédent » d'esclaves atteignait en 1880 de telles proportions qu'un cheval « valait » quatre à six esclaves adultes. D'une manière générale, l'esclavage a décimé la population et employé des forces qui auraient pu être dirigées vers des activités économiques à plus long terme. Certains observateurs soulignent que le retard dans le développement économique de l'Afrique-Équatoriale, encore sensible au XX<sup>e</sup> siècle, peut être attribué au commerce des esclaves. Les horribles conditions dans lesquelles se faisait la traversée de l'Atlantique sont également bien connues<sup>(14)</sup>.

L'identité ethnique des Igbos, une fois arrivés en Amérique, s'est dissoute dans le creuset de l'esclavage, alors que d'autres ethnies ont pu mieux la conserver, comme les Yorubas qui parfois constituent encore des communautés relativement intactes, notamment à Cuba. Cependant, B. Edwards décrit dans une histoire des colonies britanniques des Amériques datant de 1794 des esclaves appartenant à un groupe appelé « Eboes ». En plus des stéréotypes méprisants de l'époque, l'auteur rapporte que « si l'on obtient leur confiance, ils manifestent toute la fidélité, l'affection et la gratitude que l'on peut raisonnablement attendre d'un esclave ». Edwards remarque, et cela prouverait également que les Eboes sont les Igbos du Nigeria, que « la pratique de la circoncision est généralisée » chez ce peuple, ce qui est encore vrai de nos jours. Melville J. Herskovits a également décrit certains traits des esclaves igbos du Nouveau Monde, dont un taux de suicide élevé qui reflète, selon lui, « l'âme sensible et indépendante de ce peuple »<sup>(15)</sup>.

## *Igbos, égarés dans le Nouveau Monde, cherchent prénom*

Il existe peu d'indices permettant de relier des esclaves à leurs origines igbos. Des listes des premiers esclaves américains compilées par Newbell Puckett mentionnent quelques prénoms dont certains figurent dans le dictionnaire des noms igbos de John Njoko. En voici quelques-uns :

<i>Nom</i>	<i>Genre</i>	<i>Sens</i>
Aba	Fém.	Branche
Acha	Masc.	Le meilleur
Ada	Fém.	Première fille
Chima	Masc.	Dieu sait
Lolo	Fém.	Prêtresse
Onah	Masc.	Celui qui revient

L'examen des listes d'esclaves révèle que la proportion de noms africains décline au cours du XIX<sup>e</sup> siècle. Selon Puckett, un quart des esclaves de sexe masculin avait au XVIII<sup>e</sup> siècle des noms dont l'origine était clairement africaine, alors qu'« au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, moins d'un demi de 1 p. 100 de tous les noms enregistrés pouvait avoir une origine africaine »<sup>(16)</sup>.

Même chez les Igbos, les noms africains cèdent le terrain aux noms chrétiens. Parmi les enfants *ogbanjes* de l'école d'Awgu, près de la moitié avait des noms qui ne détonneraient pas dans une école française : Caroline, Elizabeth, Félix, Vincent. Les autres avaient des noms igbos dont le sens m'échappe dans certains cas. En voici quelques-uns qui figurent dans le dictionnaire de Njoko :

<i>Nom</i>	<i>Genre</i>	<i>Sens</i>
Chibue	Masc.	Dieu est roi
Onuchukwu	Masc.	Porte-parole de Dieu
Ngosika	Masc.	La bénédiction est plus grande

L'influence des missionnaires, révélée par l'abandon partiel des prénoms africains, a également contribué à la méconnaissance des remèdes avec lesquels la médecine traditionnelle combat l'anémie falciforme, sans les faire disparaître totalement, comme nous le verrons au chapitre suivant.

## *Flambée de la drépanocytose liée à la sédentarisation*

Nous pouvons dire en résumé que la mutation du gène S est apparue il y a quelques milliers d'années et s'est répandue sous l'effet de la sélection naturelle et d'autres facteurs, notamment les migrations volontaires et forcées. Au moment où cette mutation a commencé à se répandre, les populations vivant de la chasse et de la cueillette se sédentarisèrent en masse et se convertissaient à l'agriculture. L'introduction de cultures de tubercules, comme l'igname, est à l'origine de la culture en brûlis qui crée des terrains de reproduction propices pour l'anophèle, le moustique qui transmet le paludisme. C'est la propagation de cette maladie qui a provoqué la sélection du trait drépanocytaire. La substitution d'un seul acide aminé n'aurait eu aucune conséquence néfaste si le paludisme n'existait pas, car elle était presque exclusivement présente à l'état hétérozygote dans une fraction de la population, à l'instar de la plupart des centaines de mutations de l'hémoglobine que l'on a découvertes. En retardant le développement du parasite du paludisme, le gène S conférait à ses porteurs un léger avantage sur le reste de la population et faisait que, grâce à leur D.R.A. supérieur de 10 p. 100 à la normale, de plus en plus de gènes S étaient présents dans la population. Il est presque certain que cet avantage des sujets hétérozygotes AS sur les sujets homozygotes AA était trop faible pour que les Africains le remarquent, eux qui étaient le terrain de ce lent jeu statistique.

## *Alimentation à base de manioc et baisse du paludisme*

Bien que l'étude de l'apparition des sujets hétérozygotes AS faite ici s'accorde avec des données d'origines diverses, il y a une question déconcertante qu'elle ne résout pas. Pourquoi la mutation du gène S est-elle apparue sur une aussi grande échelle en Afrique, alors qu'elle est absente dans d'autres régions du monde où le paludisme est également endémique? Les dernières découvertes en la matière (voir chapitre 7) montrent que le gène S est apparu spontanément au moins trois fois en Afrique, alors que dans le bassin méditerranéen,

plusieurs mutations ont eu lieu qui consistent en la perte de la chaîne bêta de l'hémoglobine et ont atteint une grande fréquence, à cause, semble-t-il, du paludisme. Lorsque le gène supprimant la chaîne bêta est à l'état homozygote, une maladie appelée thalassémie bêta est provoquée, dont les conséquences sont souvent pires que celles de la drépanocytose. Que cette dernière maladie soit surtout présente en Afrique et la thalassémie bêta dans le bassin méditerranéen reste un mystère complet.

L'alimentation est une des explications possibles de l'apparition en Afrique — et en Afrique seulement — de la mutation S. Linda Jackson a attiré notre attention sur le manioc (*Manihot esculenta*, Crantz), qui est une des denrées de base d'un grand nombre de peuples d'Afrique. Sa caractéristique est de posséder des substances chimiques qui libèrent spontanément du cyanate. Comme nous le verrons plus en détail par la suite, le cyanate est un des premiers composés que l'on a testés sur des sujets atteints de drépanocytose pour trouver une substance antifalciformante. Les études menées par le professeur Jackson au Liberia démontrent que la fréquence du paludisme, maladie répandue dans tout le pays, est variable et qu'elle est plus basse dans les régions où l'on consomme habituellement du manioc. Il est clair que les migrations peuvent expliquer ce phénomène, mais l'importance du régime alimentaire n'est pas à écarter.

### *Le rôle du manioc dans la mutation du gène S*

Le cyanate contenu dans les aliments semble avoir des effets sur la falciformation ou sur le paludisme (ou peut-être sur les deux). Selon des études effectuées en laboratoire, le cyanate empêche la croissance du parasite du paludisme, le *Plasmodium falciparum*. Et l'on savait déjà qu'il empêchait la falciformation en réagissant directement avec l'hémoglobine. A partir de ces données, l'éminente anthropologue a proposé deux mécanismes qui pourraient expliquer le rôle du manioc dans la distribution de la mutation du gène S. D'un côté, dans les régions où le manioc est un aliment courant et abondant, les effets du cyanate sur le développement du paludisme

peuvent réduire l'avantage des porteurs du gène S. En effet, si le régime alimentaire diminue la fréquence des cas de paludisme, les sujets hétérozygotes AS n'auront plus un avantage aussi net sur les sujets homozygotes AA que lorsque le paludisme est très répandu. Parmi les ethnies qui consomment beaucoup de manioc, les sujets hétérozygotes AS sont donc moins nombreux. Par ailleurs, la consommation sporadique du manioc peut, semble-t-il, modifier l'hémoglobine sous l'action du cyanate qui empêche la falciformation et augmente le D.R.A. des sujets homozygotes SS. Bien que cet effet n'explique pas pourquoi l'on trouve dans des régions où la consommation de manioc est élevée des taux plus bas de fréquence du gène S, il pourrait rendre compte de l'apparition en Afrique seulement de la mutation du gène S, en supposant que le régime alimentaire ait joué un rôle<sup>(17)</sup>.

### *Une hypothèse fascinante liée à l'igname*

Malheureusement pour cette argumentation, il n'y a que quelques siècles que le manioc a été introduit en Afrique par des marchands, alors que la mutation était déjà bien répandue et on ne peut donc imputer à ce tubercule le développement du gène S. Le rôle de l'igname, en revanche, cultivée en Afrique-Occidentale depuis des millénaires, est, de toute évidence, plus plausible. En analysant les facteurs qui ont joué un rôle dans la propagation de la drépanocytose chez plusieurs ethnies, William Durham a tiré un parallèle entre un taux élevé de fréquence du gène S et une grande consommation d'igname, en tenant compte de la moyenne des précipitations. Le climat humide est propice à la croissance de l'anophèle, le moustique qui transmet le paludisme, et l'avantage sélectif des sujets hétérozygotes AS augmente dans les régions bien arrosées. En général, la saison humide est courte et voit naître les moustiques en grand nombre, car ils doivent se reproduire dans un milieu aquatique.

Si la fréquence du gène S est en règle générale proportionnelle aux précipitations, elle est, pour des niveaux de précipitation semblables, plus élevée dans les régions où la consommation d'igname est forte (en général, celles où l'on parle des

langues appartenant au groupe kwa des langues nigéro-congolaises) que dans les régions où le riz est l'aliment de base. On peut expliquer le taux de fréquence élevé du gène S parmi les consommateurs de l'igname par l'effet sur l'hémoglobine des cyanates ou d'autres substances chimiques tirées de l'igname. Si la gravité de la falciformation est atténuée de cette façon, le D.R.A. des sujets homozygotes SS augmente et, avec elle, le pourcentage des sujets hétérozygotes AS dans la population. Cependant, la consommation pourrait aussi avoir comme effet la perte des propriétés des cellules AS qui protègent ces sujets du paludisme. Donc, la combinaison idéale des deux effets pour les Africains est possible s'ils ne mangent pas d'igname durant la période d'activité la plus intense des moustiques. La résistance des cellules AS au paludisme ne serait pas diminuée pendant la période la plus dangereuse et, pour le reste de l'année, la consommation de l'igname améliorerait l'état de santé des sujets homozygotes SS. Il est permis de penser que la société africaine a atteint cet idéal, car Durham note: « Je trouve extrêmement intéressant qu'il soit interdit par toutes les ethnies kwas qui cultivent cette plante de consommer les ignames nouveaux avant que soit passée la première période des pluies qui coïncide avec l'éclosion des anophèles. » De fait, une des fêtes les plus importantes de l'année dans nombre de régions d'Afrique est le festival de l'igname qui marque le moment où les ignames nouvelles peuvent être mangées<sup>(18)</sup>.

### *Les thalassémies peuvent aussi moduler la sensibilité au paludisme*

Si la consommation d'igname peut avoir un effet sur la fréquence du gène S dans une population donnée, elle n'explique cependant pas pourquoi la mutation du gène S est apparue en Afrique en raison de la résistance qu'elle offre au paludisme alors que la thalassémie bêta est répandue dans le bassin méditerranéen où sévit également le paludisme. De surcroît, les analyses les plus récentes du cyanate révèlent que son pouvoir antifalciformant est très faible *in vivo*. Si l'igname

a des propriétés empêchant la falciformation, des substances chimiques totalement différentes doivent entrer en action.

Certains renseignements sur la nature de ces substances peuvent être tirés d'un défaut des globules rouges qui ne concerne pas l'hémoglobine : l'absence de l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase, mais le lien avec le paludisme est moins évident que dans le cas du gène S. En 1976, Huheey et Martin ont avancé l'hypothèse que l'absence de cette enzyme augmente la résistance au paludisme lorsque les fèves entrent dans le régime alimentaire. La consommation de fèves (*Vicia fava*) peut provoquer l'hémolyse (la destruction des globules rouges). Cette maladie, connue sous le nom de favisme, est particulièrement répandue dans les pays du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient. Il semble que la fève contienne de puissantes substances oxydantes qui sont normalement neutralisées par une série de réactions faisant intervenir l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase. De plus, le parasite *Plasmodium* qui transmet le paludisme est très sensible aux substances oxydantes. En effet, même des taux d'oxygène normaux empêchent sa croissance. Pour obtenir en laboratoire que ces parasites vivent dans les globules rouges, il faut d'ailleurs diminuer le taux d'oxygène. Il semble donc que, lorsque le glucose-6-phosphate déhydrogénase manque, les substances de la fève, tout en provoquant le favisme dans le pire des cas, agissent comme une protection naturelle contre le paludisme en libérant des substances oxydantes. Cette théorie a été corroborée récemment par les recherches de Golenser et de ses collègues qui ont démontré que l'isouramil, une substance présente dans la fève, empêche de façon directe la croissance du *Plasmodium falciparum*, à la condition que les parasites soient placés dans des cellules dépourvues de glucose-6-phosphate<sup>(19)</sup>.

Les liens entre le favisme, le glucose-6-phosphate et le paludisme tendent à prouver que tout changement qui oxyde le milieu des globules rouges peut empêcher la croissance du parasite du paludisme. Des raisons semblables sont invoquées pour la thalassémie bêta : elle se caractérise par l'oxydation du fer dans les chaînes d'hémoglobine alpha dépourvues de chaînes bêta correspondantes, par la production de radicaux d'oxygène (réagissant fortement) et de superoxydes. Dans le cas de la falciformation, le lien n'est pas aussi clair, même si



certaines ruptures de l'équilibre cellulaire en raison de la déformation de la membrane et d'autres lésions liées à la falciformation pourraient avoir un effet semblable. Dans ce cas, également, l'importance du régime alimentaire peut être décisive dans la définition du type de mutation le plus convenable pour combattre le paludisme. L'étude poussée qu'a effectuée B. Ames sur les composés à fort pouvoir oxydant, présents dans les aliments, montre qu'il y a pléthore de substances qui pourraient avoir un effet sur l'oxydation des globules rouges, parallèlement au défaut de l'enzyme ou de l'hémoglobine de ces cellules<sup>(20)</sup>.

### *Une chimiothérapie aveugle et ses conséquences à long terme*

En résumé, il est impossible de déterminer si l'alimentation a joué ou non un rôle identifiable dans l'évolution de la falciformation, et bien des données manquent encore pour qu'on puisse le faire. Quoi qu'il en soit, les sujets hétérozygotes AS ont fini par constituer, en Afrique tropicale, un pourcentage de la population assez élevé pour que le mariage de deux d'entre eux devienne chose courante et que naissent des enfants homozygotes SS. Le gène S peut être conçu comme une chimiothérapie naturelle d'une certaine efficacité contre le paludisme, dont les effets secondaires ne se sont pas fait sentir avant plusieurs générations, sous la forme d'une maladie touchant les enfants homozygotes SS en grand nombre. Étant donné que 25 p. 100 des Igbo sont porteurs, 6 p. 100 (25 p. 100  $\times$  25 p. 100) de tous les couples sont composés de deux porteurs et un enfant sur quatre de ces couples, ou 1,5 % de toutes les naissances chez les Igbo, seront des enfants homozygotes SS. Nous savons également que, de tout temps, la mortalité infantile est élevée en raison de nombreuses maladies, et ce n'est qu'au cours de notre siècle qu'elle a fortement décliné dans les pays où la médecine est développée. Nous arrivons ainsi à une question cruciale: les Africains connaissaient-ils la drépanocytose avant qu'elle soit découverte aux États-Unis, et si tel est le cas, quels remèdes proposaient-ils?

## Chapitre 4

# Les enfants revenants

Notre voyage dans le passé nous a permis de reconstituer plusieurs étapes de l'évolution de l'homme et de l'histoire de la drépanocytose. Il nous reste maintenant à découvrir jusqu'à quel point les Africains étaient conscients des effets de la falciformation et pouvaient les désigner nommément. Traversant le paysage doucement vallonné qui sépare Enugu de l'école d'Awgu, je me demandais si les enfants *ogbanjes* n'étaient pas le produit d'un enchaînement de circonstances : déclenché par la mutation de l'A.D.N. provoquant la falciformation des globules rouges dans un secteur de la population se trouvant à l'origine du phénomène, conforme à leur vision animiste des choses. Le long de la route, de nombreuses personnes allaient à pied, surtout des femmes qui portaient sur la tête des faix d'un poids impressionnant — un fagot de bois, une grande cruche d'eau ou parfois des produits agricoles destinés à être vendus au marché. Peut-être ces femmes avaient-elles été affligées par la mort de plusieurs de leurs enfants atteints d'anémie falciforme.

Dans un premier temps, nous voulions obtenir des échantillons du sang des enfants *ogbanjes* et de leurs parents pour examiner s'il contenait ou non de l'hémoglobine S. Pour y parvenir, plusieurs visites furent nécessaires qui nous permirent de mieux connaître et de mieux comprendre la tradition des enfants *ogbanjes*. Nous avons appris que l'ensemble de ces enfants, sauf un, étaient nés avec tous leurs doigts (contrairement au mauvais esprit « têtue » décrit par Achebe, cité au chapitre premier). La phalangette de l'auricu-

laire gauche avait été amputée à l'âge d'un an ou deux après que l'on a identifié les enfants comme *ogbanjes* pour accomplir un rite destiné à les faire « rester » sur terre. Une cicatrice était visible au bout de l'auriculaire raccourci de tous ces enfants, excepté de l'un d'entre eux, nommé Onuchukwu. A en croire ses parents, cette malformation du doigt était congénitale, tout comme l'absence des deux petits orteils. Nous avons découvert par la suite que l'on ampute parfois les orteils au lieu des doigts de la main. D'ailleurs, la mère d'un des *ogbanjes* de l'école d'Awgu avait subi l'amputation du quatrième orteil du pied gauche car on pensait qu'elle était également *ogbanje*. Nous verrons comment les malformations congénitales ont joué un rôle important dans l'apparition des rites *ogbanjes*.

### *Des âmes promeneuses*

Les Igbo croient que les enfants sont la réincarnation des ancêtres morts, même si l'esprit de l'ancêtre mène une existence indépendante de celle de l'enfant. Il est donc possible que plusieurs enfants d'un clan soient considérés comme la réincarnation du même ancêtre. En cela, la conception africaine de la réincarnation est différente de la doctrine asiatique qui nous est plus familière et qui voit dans chaque nouveau-né la réincarnation d'un seul mort.

Les Igbo tiennent beaucoup à associer rapidement l'enfant à un ancêtre car ils pensent que l'enfant ne connaîtra pas le repos tant que l'esprit en lui n'est pas reconnu. Par tradition, les parents consultent un devin, à chaque naissance, pour identifier celui qui se réincarne. Ensuite, du moins dans la région awka que Glenn Webb a étudiée, l'on sculpte une statuette de bois, appelée *okpenshi*, représentant l'ancêtre qui se réincarne. Cette statuette est consacrée par le sacrifice d'une poule. « C'est par l'intermédiaire de cet *okpenshi* que l'on fera parvenir durant toute la vie de l'enfant des offrandes à l'ancêtre, remises en son nom au début, puis, lorsqu'il est plus âgé, par l'enfant lui-même, s'il s'agit d'un garçon. On s'assure de cette façon la coopération de l'esprit pour protéger le bien-

être de la personne dans laquelle il se manifeste actuellement. » Dans la statuaire africaine, l'*okpenshi* étonne par sa représentation particulièrement abstraite des ancêtres (fig. 4.1.).

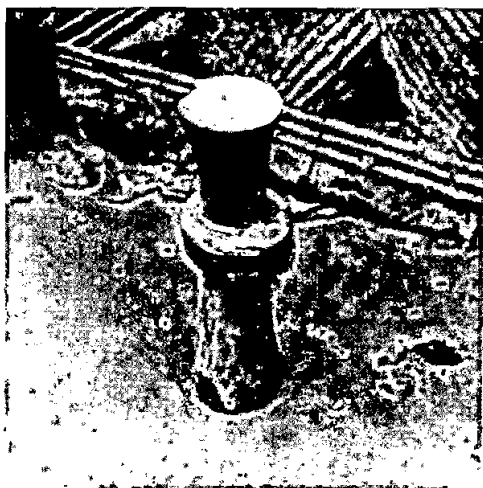


Fig. 4.1.: Statue okpenshi (N. Neather).

### *Une conception machiste de la réincarnation*

Lorsqu'elle se marie, la femme igbo va vivre avec la famille de son mari et garde peu de contacts avec sa propre famille. En général, c'est donc un ancêtre de la famille du père qui sera reconnu dans l'enfant qui naît<sup>(1)</sup>. Les Igbo croient que de mauvais esprits empêchent parfois les ancêtres de « revenir sur terre » en prenant leur place dans le nouveau-né. Ces esprits sont mauvais car ils veulent mourir en bas âge et ils ne prennent une forme humaine que pour tourmenter les parents tout en gardant le contact avec le monde des esprits qui les reprendra bien avant que leur parcours ici-bas soit achevé. M. Ogbolu Okonji, un des seuls spécialistes en sciences sociales à parler des *ogbanjes*, explique :

« Le mot *ogbanje* en igbo décrit la personne qui entreprend fréquemment des voyages réguliers. Le concept reli-

gieux dont nous parlons maintenant a également ce sens, mais s'applique en plus à une manière de vivre et en est le symbole. Il s'applique ainsi à une personne prise dans un cercle vicieux de vie et de mort à la suite d'un serment primitif (*iyi uwa*: serment du monde) prêté dans le monde des esprits en présence des créateurs et auquel les vivants ne peuvent se soustraire. On croit que celui qui a prêté ce serment doit s'y tenir en menant une vie particulière pendant le court laps de temps qu'il est sur terre. L'objet du serment est invisible aux yeux d'un homme ordinaire et généralement caché sous un grand arbre, dans la paume de la main ou dans un autre endroit également frappant. Il semble que tous ceux qui ont prêté ce serment et qui sont par conséquent des *ogbanjes* soient unis par un lien de fraternité spirituelle. On croit qu'ils se comportent tous de la même façon, qu'ils sont toujours en harmonie ou qu'ils communiquent par la télépathie, sans être cependant conscients des liens particuliers qui les unissent, sauf quand ils sont sous un charme.»

### *Atavisme et réincarnation*

Les Igbos croient que les enfants *ogbanjes* renaissent toujours dans la même famille. Quand ils meurent en bas âge, c'est pour renaître avec le prochain enfant. A l'instar du récit d'Achebe, les Igbos citent des cas où le cycle se répète 6, 7, 8, 9 fois même. Les parents commencent à soupçonner qu'un «enfant revenant» les tourmente lorsque plusieurs de leurs enfants sont morts et surtout lorsque chaque enfant meurt avant la naissance d'un autre enfant. Celui-ci est alors reconnu comme *ogbanje* vivant et tout est entrepris pour le protéger. On consultera un «docteur *ogbanje*» qui proposera des mesures sévères, comme le montre cette cérémonie par Okonji :

«Les préparatifs sont souvent longs et coûteux, les rites atroces, comme s'il s'agissait d'un cauchemar. La forme change d'un médecin à l'autre, mais certains traits restent constants, dont la musique et le pot de médicament placé sur la tête du patient. Le son effréné des tam-tams, la danse hésitante du patient qui ondule sans tenir des mains le pot posé sur sa

tête, tout tend à corroborer la croyance qui donne une origine surnaturelle à l'art du médecin *ogbanje*. Le son des tam-tams et la danse donnent le ton de la cérémonie. Mais il y a plus important encore: la poudre calcaire et l'épaisse potion aux herbes dont on asperge le patient. Sans leur action à la fois calmante et excitante, le patient ne peut en effet pas acquérir les pouvoirs de perception extrasensorielle qui lui permettent de découvrir l'objet du serment. C'est le patient qui désigne l'endroit où est enfoui cet objet. A ce moment-là, on commence à creuser. Grâce aux recherches minutieuses, grâce aux formules magiques du docteur et à sa dextérité, l'objet sera découvert. Généralement, il s'agit de galets minutieusement polis, d'objets en porcelaine ou de perles de corail, ou d'autres objets attirant l'attention. Que le docteur ait caché avant la cérémonie l'objet à découvrir n'est pas important. Ce qui l'est, c'est que le rite aide la personne et sa famille à retrouver leur personnalité perdue<sup>(2)</sup>. »

### *Des marques de reconnaissance pour la prochaine vie*

Parmi les autres mesures, il y en a une radicale qui consiste à amputer l'auriculaire. Le but de cette amputation est un mystère de la tradition mythique. Un docteur *ogbanje* explique que les esprits *ogbanjes* sont des êtres très vaniteux et qu'ils expulsent de leur groupe toute personne défigurée. Ainsi, ils ne rappellent pas à eux les *ogbanjes* mutilés lorsque ceux-ci ont accompli le temps prescrit sur la terre. Ils ne feront pas cas d'eux et les laisseront à leurs parents.

### *Un bout de technologie moderne s'installe au village traditionnel*

L'heure de recueillir les échantillons de sang est finalement arrivée. Pour rassurer les villageois, chez qui le don du sang n'existe pas, nous nous sommes heureusement assuré le concours de Richard Tagbo, technicien igbo travaillant au Centre hospitalier de l'université du Nigeria à Enugu. Si nos efforts ont été couronnés de succès, c'est grâce à la rapidité

avec laquelle il obtenait les échantillons, même des enfants, et à la façon dont il a su persuader les villageois de prendre part à nos recherches. Nous nous sommes installés dans un coin de l'école où 8 des enfants *ogbanjes* qui la fréquentent nous ont donné des échantillons de leur sang, imités par 5 enfants de la région qui n'avaient pas encore atteint l'âge de la scolarité, mais qui avaient également été amputés de la phalangette des auriculaires (fig. 4.2.). En plus, des échantillons du sang de 8 des père et mère des enfants *ogbanjes* nous ont été donnés. L'histoire familiale de ces enfants montrait qu'ils avaient été précédés par 2 ou 3 enfants morts en bas âge.

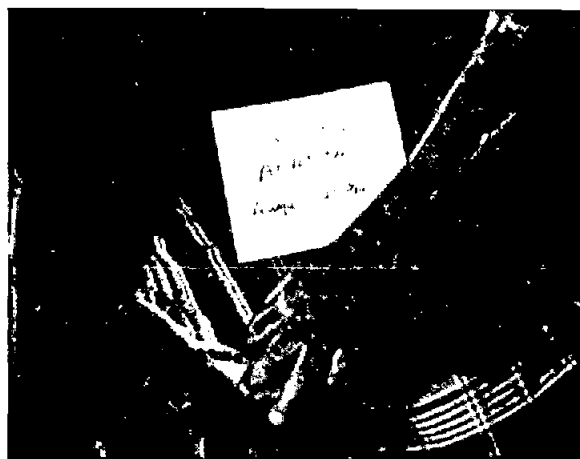


Fig. 4.2.: *Enfant ogbanje partiellement amputé de son auriculaire gauche.*

En laboratoire, nous avons placé l'hémoglobine de chaque personne dans un champ électrique pour déceler les formes A et S (ou tout autre anomalie). Les résultats de l'électrophorèse nous ont montré que l'hémoglobine des *ogbanjes* était en moyenne identique à celle des autres Igbo. Sur 13 *ogbanjes* amputés de la phalange distale — pour adopter la terminologie des anatomistes — de l'auriculaire gauche, 10 avaient seulement de l'hémoglobine A, alors que les 3 autres avaient de l'hémoglobine A et de l'hémoglobine S. Cette proportion est identique à celle de la population igbo en général dont 25 p. 100 sont porteurs du trait drépanocytaire d'après les travaux de Lehmann et Nwokolo publiés en 1959. Sur 257 personnes examinées, ces deux chercheurs avaient

trouvé 64 porteurs. De surcroît, les parents examinés se répartissaient de la même façon : sur 8, 6 étaient AA et 2 AS.

### *L'hémoglobine révélerait-elle un enfant revenant ?*

Pour que l'hypothèse d'un rapport direct entre l'anémie falciforme et les *ogbanjes* soit vérifiée, il aurait fallu que les frères et les sœurs des enfants *ogbanjes* soient des homozygotes SS morts de cette anémie. Cela eût été possible, si le père et la mère de l'enfant avaient porté le gène S. Or, même si les enfants *ogbanjes* que nous avons examinés pouvaient être AA ou AS, leurs parents, en revanche, auraient dû être AS (ou, moins probable encore, SS) pour que l'on puisse attribuer à la drépanocytose la mort de leurs frères et sœurs. Donc, le fait que 6 des 8 parents soient identifiés comme des homozygotes AA exclut, dans presque tous les cas, la possibilité que cette maladie ait été la cause de la mort de leurs enfants.

J'avais déjà pressenti que les enfants *ogbanjes* de l'école d'Awgu n'avaient pas de rapports directs avec l'anémie falciforme, avant même que leur hémoglobine soit analysée, car il y avait tout simplement trop d'*ogbanjes*. L'école d'Awgu, où nous avons trouvé les 10 premiers *ogbanjes*, ne comptait que 200 élèves. Étant donné que 25 p. 100 des Igbo sont porteurs, un couple sur 16 ( $25 \text{ p. } 100 \times 25 \text{ p. } 100$ ) risque d'avoir des enfants atteints de drépanocytose. La probabilité que des parents AS aient un enfant homozygote SS est de 0,25 p. 100, ce qui fait qu'en moyenne chez les Igbo, 1 enfant sur 64 est atteint d'anémie falciforme. Par conséquent, la fréquence de cette maladie dans la population en général est trop faible (elle est d'environ 1,5 p. 100 chez les nouveau-nés et diminue avec les nombreux décès d'enfants avant l'âge de la scolarité) pour que le pourcentage de 5 p. 100 trouvé à l'école d'Awgu soit plausible.

Pour toutes ces raisons, il n'y a pas toujours de rapport précis entre l'anémie falciforme et le phénomène *ogbanje* dans le village igbo d'Awgu. Cependant, il est utopique de demander aux Igbo de diagnostiquer de manière totalement fiable la



drépanocytose en se fondant sur les symptômes indirects qui l'accompagnent, surtout que dans cette région, la mortalité infantile est élevée. En outre, de nombreuses causes en sont responsables. Il est probable que le concept *ogbanje* et l'amputation rituelle de l'auriculaire soient dus, à l'origine, à la drépanocytose, mais que ce lien s'est quelque peu perdu lorsque le concept s'est répandu.

### *Dit-on ogbanje pour drépanocytaire en igbo?*

Les médecins igbos pratiquant la médecine moderne ont été parmi les premiers à reconnaître le lien entre les *ogbanjes* et l'anémie falciforme. Ainsi, en 1960, Nwokolo expliquait dans une revue : « Pour ma part, je pense que la croyance igbo dans les *ogbanjes*, les enfants qui naissent plusieurs fois pour mourir en bas âge et fendre le cœur de leurs parents avec une régularité sadique, doit probablement son origine à la fréquence élevée de l'anémie falciforme, ce qui indique que cette maladie est vieille de plusieurs siècles<sup>(3)</sup>. » C'est sans doute la première fois que l'on a évoqué la possibilité d'un rapport entre les *ogbanjes* et la drépanocytose. Ce sujet a été repris en 1983 par J. Onwubalili. Pour démontrer que le rapport n'est pas toujours clair, nous avons publié les résultats de l'enquête menée à Awgu. En réponse, Onwubalili a dit que les pratiques sont différentes d'une région à l'autre du Nigeria et que pour cette raison, il serait souhaitable d'examiner s'il n'existe pas ailleurs un lien plus systématique entre les *ogbanjes* et l'anémie falciforme<sup>(4)</sup>.

Si ce lien ne peut être prouvé actuellement, même dans d'autres régions, il semble cependant très probable qu'au commencement, les rites *ogbanjes* avaient un rapport avec la drépanocytose. Un des premiers symptômes de cette maladie est la tuméfaction douloureuse des articulations, surtout celles de la main, qui peut provoquer une infection des os. Lorsqu'un doigt ou un orteil est atteint de manière visible, on appelle ce mal une dactylite. Voici ce qu'en dit H. F. Bunn et ses collaborateurs :

## *Symptômes reconnus*

« La dactylite est souvent le premier symptôme de l'anémie falciforme chez les nourrissons. Elle se caractérise par des crises soudaines qui durent de quelques heures à un jour ou deux et qui tuméfient le dos des mains et les pieds. En principe, deux et souvent quatre extrémités sont touchées. La dactylite peut se déclarer pendant la première année, mais en principe pas après 5 ans. Les enfants atteints de dactylite ont de la fièvre et sont par conséquent irritables. Les troubles passent au bout d'une semaine ou deux et se reproduisent parfois dans les semaines ou les mois qui suivent<sup>(5)</sup>. »

D'après les recherches de Serjeant et Ashcroft, la dactylite provoquée par la drépanocytose peut nuire au développement de la main, en empêchant la croissance d'un des doigts (*fig. 4.3.*). A un certain moment de leur histoire, les Igbo auraient détecté une maladie (que nous désignons du nom de drépanocytose) causant la mort de plusieurs enfants du même lit. Si un des survivants était un enfant homozygote SS



*Fig. 4.3.: Doigt atrophie d'un adulte atteint de drépanocytose (O. Akinyanju).*

possédant un doigt anormalement court, les Igbo auraient pu en conclure que le doigt court empêchait la mort. Cette croyance a conduit les parents affligés par la mort de plusieurs enfants à accomplir le rite de l'amputation. Parallèlement, on a associé à ce rite l'idée que les esprits *ogbanjes* n'aiment pas les corps défigurés. Il est intéressant de remarquer que, à l'instar de la dactylite qui touche les mains et les pieds, les rites *ogbanjes* consistent en l'amputation des orteils aussi bien que des doigts.

### *Amputer une phalange pour purifier le corps et l'âme*

La localisation des premiers symptômes de l'anémie falciforme dans les mains et les doigts grâce à la douleur et à la tuméfaction qu'elle cause offre une autre explication du rite de l'amputation. Cette opération relève peut-être du désir de purger le corps de l'élément nocif en l'attaquant au siège de l'irritation. Un autre élément qui tend à prouver que les premiers *ogbanjes* étaient atteints de drépanocytose est le fait que, aux yeux des Igbo, les *ogbanjes*, tout comme les victimes de l'anémie, ont de beaux visages. Comme nous l'avons souligné dans le chapitre premier, cette beauté pourrait être due à la déformation du crâne, typique des enfants atteints de drépanocytose.

### *Les Africains font-ils des diagnostics fiables?*

Pour être en mesure d'affirmer l'existence de ces liens, il nous faut d'abord répondre à cette question: les Igbo, et d'autres peuples d'Afrique tropicale, étaient-ils conscients de ce que la drépanocytose est une maladie en elle-même? Si tel n'était pas le cas, il n'y aurait aucun lien entre cette maladie et les rites des *ogbanjes*. M. Konotey-Ahulu, spécialiste ghanéen de l'anémie falciforme, pense qu'un grand nombre d'ethnies africaines connaissaient les symptômes particuliers de cette anémie et employaient des termes spéciaux pour les décrire. Il

a rassemblé une liste d'un grand nombre de termes d'Afrique-Occidentale désignant l'anémie falciforme :

<i>Nom</i>	<i>Langue</i>
Chwechweechwe	Ga
Hemkom	Adangme, Krobo, Shai, Ada
Ahotutuo	Twi, Akan, Akwapin
Nuidudui ou Chichi	Ewe
Nwiiwii ou Kwaha	Fante
Dobakotiri	Dagbani
Amosani	Hausa
Kob-Tuem	Buili
Paa	Kassena-Nankani
Itaangmi	Bassari (Togo)
Dongadonga	Dialecte du Nord du Togo
Lakuregbee	Yoruba
Orengua	Isokko
Aju-oyi	Igbo, Item
Adep	Banyangi (Cameroun)

Il cite le cas d'une famille appartenant à l'ethnie krobo du Ghana où l'anémie falciforme est présente depuis 1670, autrement dit pendant neuf générations successives. Je ne crois pas que des diagnostics aussi précis soient très fréquents, même s'il en existe quelques exemples. Somme toute, l'anémie falciforme n'était qu'une maladie parmi d'autres dans le panorama des maux affligeant les enfants et les conduisant souvent à la mort, parmi lesquels plusieurs maladies infectieuses, dont le paludisme. Les noms cités ci-dessus peuvent décrire des maladies très diverses. Ainsi, *aju-oyi*, le mot igbo que M. Konotey-Ahuly cite, veut dire grave maladie (de l'avis de personnes dont la langue maternelle est l'igbo) et ne s'applique pas exclusivement à la drépanocytose. Dès lors, on ne peut affirmer de façon certaine que toutes les ethnies reconnaissaient à coup sûr cette maladie<sup>(6)</sup>.

Lorsque j'ai obtenu des renseignements sur les soins que les Africains prodiguaient aux personnes atteintes de drépanocytose, je me suis rendu compte qu'il fallait continuer les recherches pour aboutir à une conclusion satisfaisante. Étant donné que la drépanocytose est répandue dans toute l'Afrique

tropicale, il nous fallait savoir quelle était l'extension géographique de concepts semblables à celui d'*ogbanje*. Il nous fallait donc élargir notre enquête à d'autres ethnies africaines et étudier comment l'anémie falciforme a façonné leur culture. De surcroît, les marques de naissance semblables à celles d'Onuchukwu nous ont amenés à considérer le rôle qu'elles ont pu jouer dans l'apparition du concept d'*ogbanje* et, de façon plus générale, dans la croyance africaine en la réincarnation.

### *Olurun, le dieu du Ciel qui détermine un nouveau destin*

Le concept des enfants revenants n'est pas propre aux Igbo et se retrouve dans d'autres ethnies. Ainsi, chez les Yorubas, grand peuple du sud-ouest du Nigeria, les enfants désignés du terme d'*àbikú* ressemblent beaucoup aux enfants *ogbanjes* igbo. Dans son livre sur les Yorubas, W. Bascom fait observer qu'ils croient que tous les enfants sont des manifestations des ancêtres. Cette croyance est si profondément ancrée que les garçons reçoivent souvent le nom de Batatunde (c'est-à-dire « père revient ») et les filles Yetunde (« mère revient »). Avant de renaître, les âmes se présentent, selon la tradition yoruba, devant Olurun, le dieu du Ciel, qui détermine leur nouveau destin.

« Si une femme met au monde successivement plusieurs enfants qui meurent en bas âge ou même un peu plus tard, il est possible que l'âme d'un seul ancêtre se manifeste en naissant plusieurs fois pour retourner au ciel et y rester peu de temps, gardant sa forme d'enfant. Olorun lui a accordé des périodes de vie courtes, car elle ne veut pas rester sur terre, lui préférant le ciel ou de courts voyages entre le ciel et la terre. Ces enfants sont des enfants *àbikús* (nés pour mourir), très courants dans une ethnie où la mortalité infantile est élevée. Pour retenir l'enfant *àbikú*, les parents peuvent avoir recours à des amulettes ou à un *babalawo* (sorcier) qui leur dira d'accomplir un rite sacrificiel ou de faire adorer à l'enfant un dieu particulier. A Meko et à Igana, la mère devient parfois membre d'un groupe de prière qui tente de se concilier l'*àbikú*

et fait faire pour l'enfant des grelots de fer qu'il portera à la cheville. Parfois, l'on marque le cadavre de l'enfant en rasant une zone du crâne ou en faisant une entaille à son oreille pour savoir s'il sera *àbikú* lorsqu'il reviendra. Parfois, l'on menace le cadavre d'un *àbikú* de le brûler ou de l'amputer d'un orteil ou d'un doigt pour le "persuader" de rester au royaume des vivants lorsqu'il reviendra<sup>(7)</sup>. »

## *Enfants revenants chez les Yorubas*

A l'instar du concept d'*ogbanje*, que les romans parlant de la vie chez les Igbo ont illustré, le concept d'*àbikú* a été décrit par le menu. Ainsi, le talentueux écrivain yoruba Wole Soyinka, Prix Nobel de littérature 1986, nous livre ses souvenirs d'enfance :

« La femme du libraire était l'une de nos nombreuses mères... Sa seule fille, Bukola, n'appartenait pas à notre monde. Lorsque nous lançons nos voix contre les murs de l'école de la Mission d'en bas et que nous écoutions leurs échos lointains, il me semblait que Bukola faisait partie des habitants de cet autre monde où la voix était captée, tamisée, retravaillée et renvoyée en échos de plus en plus faibles. Des amulettes, des anneaux de cheville, de minuscules crécelles et des bagues de cuivre sombre torsadé l'attachaient à la terre par les jambes, les doigts, les poignets et la taille. Elle savait qu'elle était *àbikú*. Les deux petites cicatrices qu'elle portait au visage faisaient partie des nombreux stratagèmes utilisés pour s'opposer aux séductions de ses compagnons de l'autre monde. Comme tous les *àbikús*, elle était choyée, elle avait ses petits privilèges. Ses parents n'osaient pas la gronder trop fort ni trop longtemps<sup>(8)</sup>. »

Le concept d'*àbikú* ressemble beaucoup à celui d'*ogbanje*. De plus, la fréquence des porteurs du trait drépanocytaire est comparable dans les deux ethnies ; il est donc permis de penser que le concept d'*àbikú*, comme celui d'*ogbanje*, a un certain rapport avec l'anémie falciforme. Durant notre enquête sur cette maladie, nous avons essayé d'obtenir des échantillons du sang d'enfants *àbikús* et de leurs parents. Nous avons eu des renseignements de seconde main sur les *àbikús* et nous avons

rencontré plusieurs adultes qui affirmaient avoir été *àbíkús*. Les marques qu'ils portaient étaient censées correspondre à des brûlures pratiquées sur le cadavre d'un frère ou d'une sœur. Nous n'avons cependant pas pu, malgré nos efforts, établir des liens solides avec des villages dont nous voulions examiner les enfants. A plusieurs reprises, des Yorubas habitués à fréquenter des Européens se sont offerts pour nous faire entrer en contact avec des villages ou des familles ayant des enfants *àbíkús*. Mais chaque fois, ils se sont ravisés pour la même raison, au dernier moment : ils craignaient que tout problème apparaissant après notre visite — que ce soit la maladie, un accident ou tout autre chose — ne soit attribué à la visite des Blancs et qu'ils n'en soient tenus responsables, en dernier ressort. Le risque qu'ils couraient était donc trop grand. En général, les Yorubas étaient moins décidés à parler de ces choses avec des étrangers que les Igbos.

La réticence des Yorubas à parler de leurs traditions est révélatrice de la vision des choses en Afrique : la vie est façonnée par des causes apparemment indirectes. L'ouverture d'esprit dont font preuve les Igbos est en fait une exception, due peut-être, selon Ottenberg, à « leur goût pour le changement culturel et leur empressement à adopter le style de vie occidental, inexistant ailleurs au Nigeria à une si grande échelle ». Ottenberg explique cet état de fait par des raisons d'ordre historique et culturel<sup>(9)</sup>. Cependant, nous devons retenir des Yorubas ceci : l'inquiétude que provoquent en eux les conséquences possibles d'un événement inhabituel nous apprend bien des choses sur la conception africaine de la magie et de la sorcellerie ainsi que sur les origines du malheur. En parlant des Zandés d'Afrique centrale, Evans-Pritchard rend avec justesse le sens des causes cachées, caractéristiques de la philosophie naturelle de la sorcellerie :

*Le malheur : résultat de la sorcellerie  
et des forces naturelles*

« En sa qualité de philosophie naturelle, elle est une théorie de la causalité. Le malheur arrive par la collaboration de la sorcellerie et des forces naturelles. Qu'un buffle encorne

un homme, qu'un grenier mangé par les termites s'écroule sur sa tête ou qu'il soit atteint de méningite cérébro-spinale, les Zandés diront que le buffle, le grenier et la maladie sont des forces qui s'allient à la sorcellerie pour tuer l'homme. La sorcellerie ne crée pas le buffle, le grenier et la maladie, car ils ont une existence propre, mais c'est elle qui crée la situation tragique les mettant en rapport avec l'homme. Le grenier devait de toute façon s'écrouler, mais, par l'intervention de la sorcellerie, il l'a fait au moment précis où une certaine personne s'y reposait. De ces causes, seule la sorcellerie permet d'envisager une intervention humaine, car elle dépend d'une personne. L'action du bœuf et du grenier exclut toute intervention humaine et, bien qu'ils soient reconnus comme cause, ils n'apparaissent pas importants aux yeux de la société<sup>(10)</sup>. »

Il est possible que des chercheurs qui auraient le loisir de séjourner plus longtemps chez les Yorubas finissent par vaincre leur peur de la sorcellerie et par pouvoir étudier à fond les *àbikús*. Malgré notre échec, nous savons par divers canaux que les Yorubas ont une croyance *àbikú* bien ancrée, comparable au concept d'*ogbanje* chez les Igbos. En fait, il semblerait que le concept d'*àbikú* soit plus élaboré. J'en veux pour preuve la forme particulière de la statuette utilisée lors des rites *àbikús* (fig. 4.4); le récipient était sans doute destiné à recevoir des présents pour convaincre l'*àbikú* de rester) et la longue liste des noms que les Yorubas réservent exclusivement aux *àbikús*<sup>(11)</sup>.

### *La croyance aux enfants revenants se révèle très répandue*

Un bref séjour à la ville de Bénin nous a permis de voir que les Édos croient, eux aussi, aux enfants revenants, qu'ils appellent *igbankhuan*. Les Édos, une autre ethnies du Nigeria, ont beaucoup de traits communs avec les Yorubas. On nous a présenté une femme *igbankhuan* que l'on avait pu convaincre de rester. Elle portait un nom *igbankuan*, Awurhio (« celle qui meurt et ressuscite »). Awurhio avait, à l'instar des *àbikús*, une marque de naissance sur son abdomen censée correspondre à





Fig. 4.4.: Statuette àbikú décrite par Merlo (Musée de l'homme).

des brûlures infligées au cadavre de l'enfant qui l'avait précédée.

Des travaux ont établi que les Éfiks vivant dans le sud du Nigeria connaissent également les enfants revenants, qu'ils appellent *ekabasi*. De même, Talbot a fait remarquer que, si, chez les Ibibios, les voisins des Igbos, « les enfants d'une même famille meurent les uns après les autres, ou, comme le disent en général les gens ici, l'enfant ne fait que mourir, car l'on y voit une seule âme qui tente de s'incarner, on ampute le cadavre d'un doigt ou d'un orteil ou on le brûle pour que ce fâcheux visiteur cesse d'importuner la mère »<sup>(12)</sup>. Verger mentionne le terme *danwabi* employé par les Hausas (la plus grande ethnie du nord du Nigeria) pour désigner les enfants revenants.

Je me suis peu à peu rendu compte que la croyance dans les enfants revenants est typique de plusieurs ethnies du sud du Nigeria et je me suis mis à étudier jusqu'où on pourrait la trouver. Il n'est pas rare, en Afrique, qu'un mythe ne varie pas, même sur de grandes distances. Il en va ainsi du mythe africain de l'origine de la mort que J.G. Frazer appelle « la fable des deux messagers ». En voici la version igbo :

« Dieu envoya aux hommes le chien, son premier messager, pour leur dire que si quelqu'un venait à mourir, son corps devrait être posé sur le sol et recouvert de cendres pour qu'il revienne à la vie. La faim et la fatigue retardèrent le chien et Dieu chargea un mouton de transmettre le même message. Le mouton s'arrêta lui aussi en chemin pour manger et lorsqu'il arriva, il dit aux hommes qu'il fallait enterrer les morts. Lorsque finalement le chien arriva et donna son message, on ne le crut point : " Le créateur nous a envoyé le mouton pour nous ordonner d'enterrer les morts " <sup>(13)</sup>. »

D'une ethnie à l'autre, les animaux de la fable changent. La version la plus répandue, que les Hausas ont reprise à leur compte, fait intervenir respectivement le caméléon et le lézard. Cette version se retrouve jusqu'en Afrique-Orientale chez les Zoulous. Quant aux Ashantis du Ghana, ils prennent la chèvre comme premier messager et le mouton comme second, alors que les Bongos font intervenir les mêmes animaux que les Igbo en inversant leur ordre. Sur le même modèle apparaissent le chat, l'araignée, la tortue, la poule, le crapaud, le canard, la hyène, la taupe et le mille-pattes, notamment.

### *De fables et de mythes*

La fable des deux messagers, ou la fable du message qui n'est pas arrivé comme on l'appelle aussi, est la preuve qu'un mythe peut être très répandu en Afrique. Ce sont sans doute des personnes bilingues qui ont permis le passage du mythe d'un groupe linguistique à un autre, surtout dans les régions où plusieurs ethnies se côtoient et où le bilinguisme est chose fréquente. De surcroît, les Africains connaissent souvent la

principale langue de la région où ils vivent en plus de leur langue maternelle. Il est également permis de supposer que les mythes sont apparus à une époque si reculée que les langues africaines ne s'étaient pas encore différenciées. Les deux hypothèses ont autant de valeur dans le cas des enfants revenants. Après avoir étudié le sujet, j'en ai conclu que les ethnies qui croient aux enfants revenants sont aussi éloignées entre elles que celles qui croient à la fable des deux messagers.

### *Au Sénégal: pratiques pour marquer les enfants revenants*

Il m'a été facile de déterminer la limite occidentale de l'extension du phénomène des enfants revenants: l'océan Atlantique. Lors de voyages d'étude au Sénégal, j'ai vu chez les Wolofs et les Serers des rites ressemblant aux rites des enfants revenants au Nigeria. Ces deux ethnies, habitant l'extrémité occidentale de l'Afrique aux magnifiques plages, la première autour de Dakar, la seconde au sud, opèrent de petites amputations, surtout des entailles peu profondes à l'oreille, sur la personne des enfants revenants. Bien que ce rite soit ordinairement réservé aux enfants vivants, on dit qu'il est parfois pratiqué sur des cadavres et que les enfants suivants de la famille naissent avec cette mutilation. Dans un village de la côte sénégalaise proche de la Gambie, j'ai rencontré trois adultes amputés d'un petit morceau du bord de l'oreille. Des membres de leur famille, plus âgés, m'ont raconté ce qu'il s'était passé et ont affirmé avoir assisté à l'amputation de la même partie du corps sur une personne décédée (fig. 4.5).

Voici la traduction que M. H. Collomb donne de *tji:d a paxer*, terme par lequel les Serers désignent les enfants revenants: « L'enfant qui s'en va et qui revient, ou la mort du même enfant. » Pour les Serers,

« Dieu, la force suprême, créateur de toute vie, a doté l'homme de deux corps: un pour le monde des vivants et un pour le monde des morts. Le second est la matrice du premier. Toutes les marques faites sur le corps dans le monde des vivants (*anda*) sont également reproduites sur le corps du



Fig. 4.5.: Cette oreille d'un jeune adulte serer montre une entaille que l'on attribue généralement au Sénégal aux enfants revenants.

monde des morts (*alarira*). Les enfants qui meurent en bas âge sont marqués pour que l'on puisse les reconnaître lorsqu'ils reviennent. L'on coupe un morceau de l'oreille ou du doigt, l'on entaille la joue ou la poitrine, ou l'on fiche une épine dans le pied de l'enfant. Bien que le corps de l'enfant pourrisse dans la terre, la matrice dans *alarira* sera marquée de cette mutilation, de même que le nouveau corps qu'elle engendrera<sup>(14)</sup>. »

### *Mythologie existant du Nigeria au Sénégal*

La fréquence du gène S est bien plus faible chez les Serers que chez les Igbo ou les Yorubas, environ 5 p. 100 d'entre eux étant porteurs<sup>(15)</sup>. Collomb pense que le *tji:d a paxer* se rapporte plutôt au *kwashiorkor*, le syndrome d'une grave carence en protéines, qu'à l'anémie falciforme.

Mon expérience sur le terrain m'a convaincu que le concept des enfants revenants est une composante importante des mythologies de l'Afrique tropicale allant du Nigeria au Sénégal. Il est présent également chez les Baulés de la Côte-d'Ivoire comme me l'ont révélé des études précédentes. On procède, dans cette ethnie, au marquage du visage sur un

cadavre (d'après les informations que j'ai pu obtenir) ou sur un enfant vivant à en croire la description que fait Solinka des cicatrices de l'enfant *àbikú*. En plus de ces contacts directs, je me suis plongé dans la lecture de livres et d'articles en anglais et en français traitant de l'Afrique, surtout ceux écrits par les premiers Européens pour savoir si on y relevait des rites liés aux enfants revenants. J'ai vu que la mutilation des cadavres était mentionnée dans la description de la vie de plusieurs ethnies vivant en Afrique-Occidentale<sup>(16)</sup>.

### *L'enfant mort retourne à sa mère*

Si chaque ethnie de l'Afrique Occidentale a modulé le concept de base des enfants revenants pour l'intégrer à ses propres traditions, du moins retrouve-t-on toujours l'idée de l'enfant mort renaissant à sa mère, composante essentielle du concept. De plus, la mutilation ou le marquage du corps de l'enfant, mort ou vif, est chose fréquente. Il a en revanche été plus difficile de trouver des traces de ces croyances à l'est du Nigeria. Des Camerounais que j'ai rencontrés dans d'autres régions de l'Afrique m'ont appris que des rites semblables aux rites *ogbanjes* sont fréquents dans certaines ethnies de leur pays. Je n'ai cependant pas pu vérifier leurs dires et n'ai rien trouvé d'écrit sur le sujet. Dans certains articles traitant de l'Afrique-Orientale, il est mentionné que plusieurs ethnies croient à la transmission par la réincarnation de certains traits physiques des défunts aux nouveau-nés. Il semble néanmoins qu'il ne s'agisse que de traits passivement acquis, contrairement aux mutilations intentionnelles des personnes mortes ou vivantes en Afrique-Occidentale.

### *L'enfant ressemble fort à sa précédente incarnation*

Voici l'une des premières descriptions de la croyance en la réincarnation dans une région située actuellement au Zaïre : « Il arrive souvent qu'un enfant ressemble de façon frappante à une incarnation précédente et lorsqu'un enfant naît

déformé, on reconnaît en lui la réincarnation d'une personne décédée peu avant et qui souffrait de la même déformation. » Un autre récit, également ancien, décrit une croyance similaire au Kenya: « Les enfants handicapés ne sont pas frappés d'interdits, mais on dit que le nouveau-né est la réincarnation d'une personne qui souffrait du même handicap que lui et on lui donne son nom<sup>(17)</sup>. » Cette source et d'autres encore laissent penser que les ethnies bantoues ont des croyances comparables à celle des enfants revenants, mais ne les ont pas portées au même point de complexité que les ethnies de l'Afrique-Occidentale qui croient qu'elles peuvent user de la mutilation pour influencer ou vérifier la réincarnation.

Bien que les enfants revenants soient un concept essentiel de la culture de l'Afrique-Occidentale, il faudra continuer les recherches pour établir les liens existant entre eux et la drépanocytose. Ou l'absence de ces liens. En règle générale, la répartition géographique de cette maladie est semblable à celle de la croyance dans les enfants revenants pour de nombreuses ethnies, comme le révèlent les travaux de Livingstone sur les ethnies où le concept des enfants revenants existe. (Lorsque la répartition par ethnie n'est pas possible, les pays sont indiqués à la place<sup>(18)</sup>.)

<i>Ethnie</i> (d'ouest en est)	<i>Trait drépanocytaire</i>
Serer	5 %
Wolof	8 %
Diola	13 %
Bambara	11 %
Baulé	7 %
Sud du Ghana	17 %
Yoruba	27 %
Edo	29 %
Cameroun (Yaoundé)	20 %
Zaire (Kinshasa)	26 %
Luba	30 %
Ouganda	23 %
Tanzanie (Dar-es-Salaam)	13 %
Kenya (y compris les Kikuyu)	7 %

Les malformations congénitales dont souffrent parfois les enfants revenants doivent également faire l'objet d'études complémentaires. En général, les malformations censées correspondre aux mutilations intentionnelles devraient avoir des causes plus classiques, telles que des anomalies génétiques ou des traumatismes subis pendant la grossesse. Mais certaines malformations, dont l'absence d'une phalange, n'ont pas, à notre connaissance, ce genre de causes. Il y a une légère ressemblance avec certains cas d'ectrodactylie (du grec *ectro*, absence congénitale d'une partie du corps), mais l'absence de la dernière phalange de l'auriculaire gauche, comme c'est le cas d'Onuchukwu, serait un cas d'ectrodactylie difficilement imaginable.

Au Nigeria, nous avons également rencontré des enfants amputés des orteils et parmi eux Onuchukwu. La perte d'un orteil pourrait également survenir lorsqu'il n'est plus irrigué. L'atrophie et une amputation spontanée s'ensuivent. Cependant, S.G. Browne, qui a étudié dans toute l'Afrique-Équatoriale cette maladie appelée *aïnhum*, fait observer que les patients n'ont jamais moins de six ans. Il a également examiné un patient souffrant d'*aïnhum* à un doigt. Si l'*aïnhum* n'a pas été décelé chez des enfants de moins de six ans, il est improbable qu'il ait joué un rôle auprès des enfants revenants<sup>(19)</sup>.

### *Le culte des ancêtres et les marques de naissance*

Quelle que soit l'origine des marques de naissance et des malformations des enfants revenants, les croyances liées à ce phénomène sont, à mes yeux, de première importance, si l'on veut comprendre l'origine du culte des ancêtres en Afrique. Cette opinion tranche avec l'explication la plus courante de ces traditions, semblable à celle donnée par E.B. Tylor, un ethnologue confirmé, pour qui les rêves sont à l'origine de la conception mythique du monde qui attribue aux esprits la maîtrise de la vie.

## *A la mort, l'ombre de l'homme devient esprit*

« Pour comprendre les conceptions populaires de l'âme et de l'esprit de l'homme, il est utile de relever les mots que l'on a jugés dignes de les décrire. L'esprit ou le fantôme vu par le rêveur ou le visionnaire n'a pas de substance, à l'instar d'une ombre ou d'une réflexion, et le mot "ombre" vient naturellement aux lèvres pour qualifier l'âme. Ainsi, le mot tasmanien pour ombre est le même que pour esprit; les Algonquins qualifient l'âme d'un homme d'*otachchuk*, "son ombre"; en quich, *natub* signifie "ombre", "âme" et "image"; le mot arawak *ueja* signifie "ombre", "âme", "image" et les Abipones ont un seul mot pour "ombre", "âme", "écho" et "image" (*loakal*). Quant aux Zoulous, non seulement ils utilisent le mot *tunzi* pour décrire "l'ombre", "l'esprit" ou "le fantôme", mais ils pensent également qu'à la mort, l'ombre de l'homme quitte en quelque sorte le corps et devient un esprit. Les Basutos désignent du nom de *serit*, "esprit" ou "ombre" l'esprit survivant à la mort. Ils croient d'ailleurs que si un homme marche le long d'une rivière, un crocodile pourra happer son ombre sur la rivière et le tirer dans l'eau. En calabar ancien, l'on identifie également l'esprit à l'*ukpon* ou "ombre" dont la perte est fatale pour l'homme<sup>(20)</sup>. »

Delafosse a, sur le sujet, une opinion semblable. D'autres spécialistes, tel Malinowski, attachent moins d'importance aux rêves et voient dans les concepts de l'âme et de l'esprit une sorte d'illusion qui apporte une sécurité face à la mort. Pourtant, les Africains accordent une grande importance aux rêves, ce qui n'est pas sans influencer leur culture de plusieurs façons. Ainsi, Denise Paulme, ethnologue également, met en rapport le rêve et la réincarnation chez les Kisis de Guinée. Selon elle, chaque personne a une ombre ou un double qui, possédant des attributs spirituels, est la partie active des rêves.

## *Chaque personne aurait-elle un double spirituel?*

« ... le terme de *wundule*, désigne quelque chose de plus que l'ombre projetée. La possession de l'ombre, comme celle du cœur, est une condition essentielle de la vie. A la mort,



l'ombre quitte le cadavre, s'échappe. Pendant le sommeil, un dédoublement se produit parfois, attesté par le rêve... Si l'on rêve d'un mort ou d'un absent, c'est son ombre qui apparaît au dormeur. Qu'un malade ("son ombre") traverse le rêve d'un parent habitant un autre village : présage favorable, le malade guérira... la mère durant sa grossesse peut voir en songe un aïeul qui lui dit son intention de renaître dans le corps de l'enfant. On offrira un peu de riz cuit à cet aïeul (qu'aucun terme spécial ne désigne) en remerciement et pour lui demander de ne pas retirer sa protection à l'enfant...<sup>(21)</sup>. »

Les Kambas d'Afrique-Orientale croient, selon C.W. Hobley, qu'« une femme enceinte peut rêver plusieurs nuits de suite du même mort ; si elle rêve d'un certain homme et met au monde un fils, ils savent que cet homme s'est réincarné et ils baptiseront l'enfant de son nom »<sup>(22)</sup>.

### *Messages du défunt à travers le rêve*

Malgré l'importance du rêve pour de nombreuses cultures africaines, il est permis de penser, que les marques de naissance des enfants revenants (censées correspondre aux marques, naturelles ou non, d'un mort) sont chose si commune, en Afrique, que l'on devrait leur accorder plus d'importance qu'à de simples visions de rêves et à des aspirations illusoires à l'immortalité. Elles jouent un rôle notoire dans la diffusion de la croyance en la réincarnation et en l'existence d'un royaume où résident les âmes des morts. L'importance du phénomène des enfants revenants est soulignée par l'aspect actif de la croyance : la mutilation volontaire des cadavres avec l'intention explicite de reconnaître l'esprit qui se réincarne. Nous avons surtout parlé de la mutilation des enfants morts, mais les cadavres d'adultes peuvent aussi en faire l'objet. Dans son ouvrage sur les Igbos, Victor C. Uchendu nous apprend qu'il est censé être la réincarnation de son oncle :

« Nul doute que ma naissance, en 1930, a apaisé l'anxiété de mes parents. Mon nom, Chikezie ("Que Dieu crée bien"), est révélateur de leur attachement. La confiance de ma famille a redoublé lorsque le sorcier a déclaré que j'étais la réincarna-

tion d'Ufomadu, l'oncle qui précédait immédiatement mon père, troisième fils de ma grand-mère, qui en a eu quatre. Sur son lit de mort, il avait conseillé à mon père de se marier sans tarder car "il allait renaître dans sa famille". Le verdict du sorcier était irréfutable: j'ai trois taches de naissance sur mon flanc droit pour le confirmer! Mon père affirme que ces taches correspondent à celles que l'on a faites sur le cadavre d'Ufomadu pour que l'on puisse reconnaître sa personnalité dans son prochain cycle de vie dont je suis l'expression<sup>(22)</sup>. »

Les enfants que les marques permettaient de qualifier de revenants ont dû faire une forte impression sur les esprits, en Afrique. En Asie même, où le culte des ancêtres et la réincarnation sont les grands dogmes de la vie, il est possible que le phénomène des enfants revenants ait joué un rôle dans l'enracinement de ces dogmes. L'hindouisme a substitué au culte des ancêtres le panthéon des dieux, mais la réincarnation y est un principe généralement reconnu. Quant au bouddhisme, il présente des traits semblables car il est en quelque sorte une réforme de l'hindouisme. Il est donc particulièrement intéressant que l'ethnologue N.E. Parry, travaillant dans la région de l'Assam et de la Birmanie en Asie du Sud-Est, décrive des rites de mutilation accomplis sur des cadavres semblables aux rites africains:

« Bien que les Lakhers affirment que l'esprit d'un adulte mort s'en va à Athiki pour ne jamais revenir, ils croient que l'esprit des enfants se réincarne dans un frère ou une sœur et l'on m'a montré plusieurs cas qui renforcent cette croyance. Dans le village de Longba, Seikia et sa femme Tleihia avaient un fils, Laika, qui mourut à l'âge de cinq ans environ, leur causant un grand chagrin. Avant d'enterrer son fils, Tleihia le marqua d'un trait de suie à la cheville. Lorsque l'on descendit le corps dans la tombe, les parents lui crièrent de revenir bientôt. Plus tard, Tleihia mit au monde un garçon dont la cheville portait une tache semblable à celle qui avait été faite sur Laikha avant de l'enterrer. On le baptisa du double nom de Laikha et Laribai. Le garçon a environ neuf ans actuellement<sup>(24)</sup>. »

Parry cite d'autres exemples. I. Stevenson a décrit, récemment, un rite semblable pratiqué en Thaïlande: l'enfant

revenant, Ampam Petcherat, portait sur la poitrine une tache censée correspondre à une tache faite sur le corps d'un enfant mort dans un village des environs<sup>(25)</sup>.

### *Croyance en la réincarnation pour expliquer les malformations*

La similitude des rites africains et asiatiques nous permet d'envisager que les croyances dont ils sont l'expression se sont répandues grâce aux migrations. Des ressemblances linguistiques entre les langues de Bornéo et de Madagascar donnent à penser que les deux îles étaient unies par des courants migratoires. Il est également possible que les croyances et les rites n'aient pas de lien entre eux et soient le résultat de croyances plus anciennes en la réincarnation ou d'une tentative d'explication des malformations congénitales. Si une anomalie génétique rare causait, par exemple, l'absence de la dernière phalange de l'auriculaire gauche, l'on pouvait en imputer la cause à l'amputation accidentelle d'un doigt dont un homme aurait été victime de son vivant. Si la croyance commençait à s'enraciner et que de plus en plus de cadavres recevaient des marques, cette explication s'est peut-être trouvée à l'origine desdites marques. De sorte que la croyance s'est définitivement enracinée dans l'esprit des gens.

Cet argument présente cependant quelques défauts. Ainsi, il arrive que les marques de naissance soient si irrégulières (plusieurs doigts sont atteints, qu'il s'agisse de la main droite ou de la main gauche) qu'elles n'obéissent pas aux principes de la tératologie (science qui étudie les malformations du corps) tirés de l'embryologie. De plus, nous devons supposer que la localisation des marques faites sur les cadavres et des marques de naissance portées par les enfants est souvent entachée d'un manque de rigueur. Cependant, le génie que suppose le coulage de statues en bronze, par exemple, réalisation de cultures qui ne connaissaient pas l'écriture, démontre qu'elles possédaient une capacité d'observation et de mémorisation qui s'accorde mal avec le manque de rigueur dans la localisation des taches de naissance et des marques faites sur les cadavres.

## *Mutilation des morts pour empêcher la mère de trop s'attacher à son prochain enfant*

Quelle que soit la véritable origine du phénomène des enfants revenants, fruit de l'imagination, conséquence de la drépanocytose ou connaissance profonde de la condition humaine, il est clair qu'il occupe, avec les marques qui permettent d'identifier les enfants, une place de choix dans la mythologie africaine. Les médecins igbos qui affirment que les sociétés primitives identifiaient la drépanocytose dans les enfants *ogbanjes* vont sans doute trop loin, car la qualité du diagnostic traditionnellement pratiqué n'était pas assez bonne pour assurer une interprétation constante. Cependant, le phénomène *ogbanje* et le rite de l'amputation des phalanges pourraient bien plonger leurs racines dans la drépanocytose.



**Fig. 4.6. :** Empreinte d'une main qui semble ne pas avoir de dernière phalange à l'auriculaire gauche. Provenant des grottes de Gargas dans les Pyrénées françaises, elle ressemble étrangement aux mains des enfants *ogbanjes* du Nigeria. Les parois préhistoriques de Gargas sont recouvertes de près de 100 empreintes de mains, principalement de mains gauches, dont la plupart sont privées d'une partie d'un ou de plusieurs doigts. (C. Barrière.)

Les rites d'autres sociétés africaines, ayant elles aussi, développé la mythologie des enfants revenants, sont moins liés aux doigts, par conséquent, à la falciformation.

Mais il faudra continuer longtemps les recherches pour avoir une vue générale précise. La mutilation intentionnelle a peut-être joué des rôles multiples dans le passé, voire dans la préhistoire (*fig. 4.6*). Elle a pu permettre l'accès à des sociétés secrètes ou aider à se protéger contre la traite des esclaves<sup>(26)</sup>. La mutilation des morts peut également servir d'avertissement à la mère pour qu'elle évite de trop s'attacher à son prochain enfant s'il porte les mêmes marques que le premier. On diminue ainsi le chagrin que causerait le deuxième enfant s'il mourait prématurément.

En étudiant les manifestations culturelles de l'anémie falciforme, nous avons débordé sur plusieurs aspects complexes de la société africaine. Ce domaine ne permet jamais de parvenir à des conclusions définitives, contrairement à l'étude de la structure d'une hélice ou de la séquence des bases de l'A.D.N. Malgré tout, les enfants revenants sont, pour la recherche en anthropologie, un sujet fascinant, même s'il ne sera bientôt plus possible de les étudier. Le passage des sociétés africaines à l'ère de la culture technologique fera, certes, perdre de son importance au phénomène des enfants revenants, mais l'anémie falciforme ne disparaîtra pas sans peine. Il nous reste donc à présenter la recherche qui a été menée en vue de traiter cette maladie, recherche qui s'est servie des connaissances de la biologie moléculaire et de la pharmacologie moderne.

## *Chapitre 5*

# Le monde des molécules

Si tous les aspects, ou presque, de la vie traditionnelle en Afrique ont un rapport avec la mythologie, dans notre société scientifique, en revanche, ce sont les molécules qui ont pris des dimensions mythiques. La connaissance du fonctionnement des molécules nous a permis de comprendre les propriétés des organismes vivants, notamment en génétique et en cytologie, donnant à la science un pouvoir apparemment illimité. Bien qu'il soit possible de signaler ses réussites et ses divergences d'avec la science des sociétés villageoises, il reste difficile de dégager les caractéristiques de la science moderne. Les chercheurs n'expliquent pas en termes abstraits leur travail : tous, ils isolent des molécules, mesurent des propriétés, inventent des expériences pour découvrir des mécanismes, mais chacun a son style et sa stratégie, selon le problème à résoudre et sa personnalité.

Il nous faut garder présente à l'esprit cette diversité lorsque l'on cherche à décrire la science moderne, si différente de la science traditionnelle en Afrique. Même pour l'hémoglobine, sujet relativement simple, de nombreux exemples sont témoins de cette diversité. Plusieurs étapes du développement de la biologie moléculaire ont fait intervenir l'hémoglobine, à laquelle de nombreux chercheurs ont accordé leur attention d'une façon qui trahit leur style et leur stratégie propre. Par conséquent, l'hémoglobine nous est utile en tant que 1) molécule essentielle à l'explication de la drépanocytose, 2) outil révélateur du fonctionnement de la science et des chercheurs, et 3) point de référence pour l'étude des principaux procédés de la biologie moléculaire.

## *Nous sommes conformes à l'A.D.N. de nos gènes*

Le rôle mythique des molécules dans nos sociétés scientifiques est particulièrement bien illustré par la conséquence des découvertes de la biologie moléculaire sur la perception que nous avons de la condition humaine. Se fondant sur l'expérience et sur le caractère réfutable des hypothèses, la science postule la priorité de la connaissance objective sur toute vérité qu'elle n'est pas en mesure de vérifier. Le but de la vie a perdu en partie le sens qu'on lui donne traditionnellement, et cela n'est qu'une conséquence parmi d'autres. La biologie moléculaire a prouvé que nous sommes créés conformément aux messages contenus par l'A.D.N. de nos gènes et que les informations qu'ils véhiculent, grâce à un alphabet de quatre lettres, sont traduites dans l'alphabet de vingt lettres des chaînes d'acides aminés, selon les lois du code génétique. Ces chaînes donnent alors naissance, de façon spontanée, à ces protéines tridimensionnelles, organisées de façon stricte, qui font preuve de la plus haute efficacité dans l'exécution de toutes les fonctions biochimiques. Aucune protéine conçue en laboratoire ne soutient la comparaison avec les protéines naturelles.

Toutes les cellules expriment, sous forme de protéines, les informations transmises par l'A.D.N. et tous les organismes vivants sont organisés en cellules. En poussant le raisonnement à l'extrême, on peut dire que, pendant toute l'évolution, le seul impératif qui trouve en lui-même sa justification est la duplication de l'A.D.N. et l'élaboration d'organismes plus perfectionnés dans lesquels cet acide peut remplir sa fonction moléculaire. Peu nombreux sont les biologistes qui ont cherché à mener cette réflexion sur les molécules jusqu'à ses limites philosophiques. Parmi eux, Jacques Monod a réfléchi sur le concept de connaissance objective et de son influence sur la biologie et d'autres disciplines :

« Cette idée austère et froide, qui ne propose aucune explication mais impose un ascétique renoncement à toute autre nourriture spirituelle, ne pouvait calmer l'angoisse innée ; elle l'exaspérait au contraire. Elle prétendait, d'un trait, effacer une tradition cent fois millénaire, assimilée à la nature humaine elle-même ; elle dénonçait l'ancienne alliance ani-

miste de l'homme avec la nature, ne laissant, à la place de ce lien précieux, qu'une quête anxieuse dans un univers glacé de solitude. Comment une telle idée, qui semblait n'avoir pour soi qu'une puritaine arrogance, pouvait-elle être acceptée? Elle ne l'a pas été; elle ne l'est pas encore. Si elle s'est malgré tout imposée, c'est en raison, uniquement, de son prodigieux pouvoir de performance<sup>(1)</sup>. »

### *La connaissance objective vient libérer l'homme de ses vieux dogmes*

Tous ne donnent pas à cette réflexion la même extension que Monod et, s'ils le faisaient, ne lui donneraient pas une perspective aussi sombre. Quant à moi, la possibilité de libérer l'homme des vieux dogmes et de réinventer la condition humaine me semble passionnante, mais, quoi qu'il en soit, il est indéniable, si l'on y réfléchit un instant, que la biologie moléculaire a complètement bouleversé la conception que nous nous faisons de l'homme. C'est la théorie de l'évolution de Darwin qui a jeté les bases de ce bouleversement: la sélection naturelle, liée aux variations inhérentes à la reproduction des organismes vivants, provoque la prolifération d'organismes vivants avec l'intention apparente, mais seulement apparente, de maîtriser leur environnement. La sélection est donc un mécanisme qui assure la continuité des bonnes caractéristiques. Mais la méconnaissance des mécanismes de l'hérédité a fait que la conception darwinienne de l'évolution est restée abstraite. Il était encore possible que soit formulé un principe « vitaliste » entièrement nouveau, indépendant des lois physico-chimiques classiques. Mais, lorsque nous avons su que le fonctionnement des gènes pouvait être expliqué par des principes de chimie uniquement, nous avons été mis en face d'une nouvelle vérité inéluctable.

### *Stratège ou phénoménologue: les deux options du savant actuel*

Les réflexions de Monod sur les implications philosophi-



ques de la biologie moléculaire sont venues couronner une brillante carrière à l'Institut Pasteur, à Paris, où ses travaux ont fort contribué à expliquer l'organisation des gènes dans les bactéries et le contrôle de leur expression. C'est d'ailleurs son intérêt pour les mécanismes de contrôle qui l'a poussé à étudier l'hémoglobine. Aux réussites du savant s'ajoutait le combat du résistant pendant la guerre et de l'homme engagé digne de la tradition de Camus. Tout savant est le résultat de la lutte de plusieurs tendances, mais je crois que Monod doit beaucoup aux qualités de stratège dont il fait preuve dans sa conception de la science. Le stratège préfère formuler des théories puis créer des expériences pour les vérifier, contrairement au « phénoménologue » qui s'engage dans un projet, mû par les résultats d'un autre. J'essaierai de montrer que plusieurs méthodes scientifiques peuvent porter leurs fruits et que le même chercheur appliquera des méthodes différentes selon le problème à résoudre. Il est donc toujours arbitraire et exagéré de donner une étiquette à un chercheur. Cependant, la carrière de Monod est un exemple à suivre, car il a essayé d'aller au bout de son raisonnement, que ce soit en étudiant les conséquences sociales des principes biologiques ou en étudiant l'action des protéines et les propriétés de l'hémoglobine.

Dans l'une de ses dernières grandes publications, Jacques Monod proposait avec Jeffries Wyman et Jean-Pierre Changeux une explication inédite à un aspect singulier de la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine, aspect qui avait attiré l'attention des chercheurs au début du siècle, déjà <sup>(2)</sup>. L'hémoglobine a souvent été au premier plan des recherches en biochimie, car sa couleur rouge vif la rend aisément reconnaissable et elle peut être facilement isolée des globules rouges (qui ne sont en fait que des microcapsules contenant de l'hémoglobine presque pure). Lorsque l'on a étudié en détail la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine, on s'est aperçu que l'oxygène se fixait plus rapidement lorsqu'une petite quantité d'oxygène y était déjà liée. C'est ce mécanisme singulier de la « coopérativité » que Monod et ses collègues se proposaient d'expliquer. Mais, avant d'étudier leur théorie, nous devons faire remarquer que c'est son rôle dans la formation des drépanocytes qui a placé l'hémoglobine au centre des recherches en biochimie.

## *Biologie moléculaire et drépanocytose*

En 1949, Linus Pauling et ses collègues ont fait une observation capitale pour la drépanocytose, qui a également marqué un jalon dans l'histoire de la biologie moléculaire. Alors qu'ils étudiaient la migration de l'hémoglobine dans un champ électrique, ils ont remarqué que les drépanocytoses contenaient une forme altérée de l'hémoglobine qui ne migre pas aussi vite que la forme normale. A partir de cette observation, ils ont pu attribuer l'altération de la forme des globules rouges à la modification d'une seule protéine. Ils ont appelé hémoglobine S la forme altérée de l'hémoglobine et ont qualifié l'anémie falciforme de maladie moléculaire. La migration de l'hémoglobine dans un champ électrique, l'électrophorèse, est encore utilisée aujourd'hui pour reconnaître l'hémoglobine S. Pauling a en plus étudié plusieurs aspects de l'hémoglobine et a été un des premiers à proposer une explication de la coopérativité<sup>(3)</sup>.

Plusieurs années après les travaux de Pauling, une découverte spectaculaire a conduit les chercheurs à qualifier de « maladie atomique » la drépanocytose. Vernon Ingram a établi qu'un seul acide aminé, situé sur les chaînes bêta, distinguait l'hémoglobine S de l'hémoglobine normale<sup>(4)</sup>. Dans le chapitre 2, nous avons vu que l'hémoglobine se compose de quatre parties différentes appelées chaînes : deux chaînes alpha composées de 141 acides aminés et deux chaînes bêta composées de 146 acides. Bien que les chaînes alpha soient un peu plus courtes, la structure générale des deux chaînes est presque analogue. Dans les molécules d'hémoglobine S, l'acide aminé que l'on trouve généralement à la sixième position sur les chaînes bêta, l'acide glutamique, est remplacé par un autre acide aminé, la valine. L'acide glutamique, très soluble dans l'eau, possède une charge électrique, alors que la valine, peu soluble, n'en a pas. La perte de la charge explique que l'hémoglobine S migre plus lentement dans le champ électrique, comme l'avaient observé Pauling et ses collègues. De plus, il semblait probable que la valine, acide neutre et peu soluble, forme un point d'adhérence agglutinant les molécules d'hémoglobine en de longs filaments qui font prendre aux drépanocytes leur forme caractéristique de faucille. Cette supposition a été confirmée par la suite.

## *Informations des gènes pour déterminer chaque acide aminé*

La découverte d'Ingram a eu un effet plus immédiat sur la biologie moléculaire: elle a révélé que les informations contenues dans les gènes doivent être suffisamment détaillées pour déterminer chaque acide aminé. Les biochimistes commençaient à comprendre que chaque organisme contient des milliers de protéines composées chacune d'une séquence d'acides aminés bien définie. Chacune d'entre elles est importante: certaines sont des enzymes qui catalysent une des innombrables réactions du métabolisme cellulaire, d'autres jouent un rôle dans la structure et le mouvement des cellules (comme les protéines des muscles) et dans la reconnaissance (comme les récepteurs d'hormones). La taille des protéines va de quelques dizaines à plusieurs centaines d'acides aminés. Les informations qui déterminent la séquence des acides aminés de toutes ces protéines sont contenues dans les gènes des chromosomes, chaque protéine étant déterminée par un gène différent. Dans les années cinquante, les biochimistes ne pouvaient pas encore expliquer comment les informations des gènes déterminaient la séquence des acides aminés de chaque protéine. Ainsi, lorsque l'on a découvert qu'un seul acide aminé est différent dans l'hémoglobine S, on a conclu que, quel que soit le mécanisme de la détermination des acides, il doit s'appliquer acide aminé par acide aminé et non par groupes d'acides aminés fixes.

## *Découverte de la double hélice*

La science était mûre pour que l'on parvienne à expliquer l'action des gènes lorsque James Watson et Francis Crick, chercheurs très renommés en biologie moléculaire, ont fait sensation dans le monde de la science en décrivant, par leur fameuse double hélice, la structure des molécules des gènes, l'acide désoxyribonucléique ou A.D.N.<sup>(5)</sup>. La structure était composée de deux brins de nucléotides formant un escalier en colimaçon, presque sans fin. Les longs brins étaient constitués par la chaîne précise de quatre bases chimiques distinctes,

l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine (abrégées A, T, G et C), chaque marche de l'escalier étant formée par une paire de bases, soit A et T, soit G et C. D'un seul coup, la double hélice révélait que l'A.D.N. était construit de brins reliés par des paires de bases (ce qui démontre la raison pour laquelle le nombre de A et de T, ainsi que celui de G et de C est égal pour l'A.D.N. de toutes les espèces) et expliquait comment la duplication de l'A.D.N. conservait l'information génétique pendant la division des cellules. A chaque division, les deux brins se séparent et le brin manquant dans chaque nouvelle cellule est reconstitué selon le couplage A avec T et G avec C. Ainsi, chaque «vieux» brin est la matrice du «nouveau» brin et deux molécules d'A.D.N. sont issues d'une seule. Ce mécanisme permet de transmettre l'héritage génétique d'une cellule aux deux nouvelles cellules, chacune contenant des molécules d'A.D.N. dont un des brins provient de la cellule mère et l'autre est synthétisé dans la nouvelle cellule.

### *Cellules messagères et mutations*

Ce modèle a également permis de comprendre pour la première fois l'évolution au niveau cellulaire. En se divisant en cellules germinales (par un procédé appelé méiose), les cellules transmettent leur A.D.N. aux générations suivantes. Les mutations (des changements dus au hasard, se produisant dans la séquence des bases) se retrouvent automatiquement dans les gènes de la descendance, ce qui veut dire que des gènes nouveaux ou modifiés déterminant des protéines améliorées sont intégrés à l'évolution.

### *L'A.D.N., molécule fétiche*

La découverte de l'A.D.N. est l'exemple qui illustre le mieux le rôle mythique des molécules dans notre société, car la double hélice est, pour l'évolution, un instrument puissant, comparable à un dieu. L'attention que les chercheurs lui ont accordée est justifiée et sa découverte reste à ce jour une des

grandes étapes de la biologie moléculaire. Mais, comme c'est généralement le cas en science, les choses ne sont jamais aussi simples qu'elles en ont l'air de prime abord. On a découvert, par la suite, que l'information génétique est également contenue dans d'autres molécules (l'A.R.N. de certains virus, dont de nombreux virus jouant un rôle dans le cancer) et que l'A.D.N. existe sous d'autres formes hélicoïdales bien différentes de l'hélice tournant vers la droite de Watson et Crick (l'hélice tournant vers la gauche connue sous le nom d'A.D.N. Z en est un exemple)<sup>(6)</sup>.

Une fois la double hélice découverte, il s'agissait de déchiffrer le code génétique qui permet aux combinaisons des quatre bases composant les gènes de l'A.D.N. de déterminer la séquence des acides aminés des protéines. La séquence des bases des gènes est reproduite plusieurs fois en acide ribonucléique messager, un autre acide nucléique (abrégié en A.R.N.m). La nouvelle séquence des bases en A.R.N.m est reportée sur des particules spécialisées appelées ribosomes pour former les séquences des acides aminés. La décennie qui a suivi la découverte de la double hélice a vu le développement de méthodes faisant intervenir des molécules artificielles d'A.R.N.m. qui ont permis de déchiffrer le code génétique. On a ainsi pu savoir que des groupes de trois bases déterminent chacun des vingt acides aminés. Ces groupes, appelés codons, sont au nombre de 64, mais dans la plupart des cas, plusieurs codons peuvent déterminer un seul acide aminé, surtout si le troisième élément seul les différencie.

### *La mutation maudite de la falciformation*

Après avoir déterminé les acides aminés correspondant à chaque codon, l'on s'est aperçu qu'il suffisait qu'une seule base de l'A.D.N. change dans le codon de l'acide glutamique (GAG) pour le transformer en codon de la valine (GTG). Ainsi, on a pu attribuer la falciformation au remplacement d'une seule base (de A à T) de l'A.D.N. du gène de la globine bêta. En fait, l'information est conservée dans les gènes selon un système arbitraire. Chaque position de l'A.D.N. étant

occupée par une base, nous pouvons la représenter en langage informatique par deux bits :

A: 11  
T: 00

G: 10  
C: 01

Ainsi, la combinaison de deux caractères, 0 et 1, suffit à décrire les quatre bases A, T, G et C. De plus, étant donné que dans la double hélice le couplage ne peut avoir lieu que lorsque le bit 1 correspond au bit 0, seules les paires AT et GC sont possibles. En se fondant sur les principes de la théorie de l'information, l'information génétique peut être représentée par ce langage simple, chaque acide aminé étant défini par des codons de trois unités de deux bits. Ainsi, le codon GTG de la valine est défini par le nombre 100 010. La conservation d'un texte dans un ordinateur obéit au même principe, chaque lettre étant représentée par huit bits.

### *Un code génétique qui semble arbitraire*

Les acides aminés des organismes vivants ont toujours le même code dans l'A.D.N. (sauf certains acides aminés des mitochondries, qui sont des éléments des cellules), mais il est tout à fait concevable qu'un autre code génétique puisse également fonctionner. Ainsi, nous ne pouvons pas expliquer pourquoi la permutation de A et de G et celle de T et de C, en supposant que le code génétique subisse des modifications correspondantes, ne pourrait pas également permettre la transmission de l'information. C'est pour cela que la façon dont le code génétique attribue les acides aminés aux codons semble arbitraire. Cependant, si nous considérons l'alphabet de vingt lettres que les acides aminés composent dans les protéines, le principe est différent, car les acides aminés ne remplissent pas une fonction symbolique mais une fonction structurelle. On ne peut donc pas les comparer au langage informatique, ni même à l'anglais, qui est également un langage symbolique. Les acides aminés se rapprochent plus d'une langue utilisant des hiéroglyphes ou des idéogrammes comme le chinois. Chaque acide aminé a une forme et une

structure (dimension, charge électrique, réactivité, etc.) qui ne sont pas déterminées arbitrairement, mais qui remplissent une fonction chimique. Si de nombreuses mutations ont peu ou pas d'effets sur les protéines (car ces mutations produisent un codon parallèle qui détermine le même acide aminé ou un acide aminé aux propriétés semblables), d'autres, en revanche, produisent des acides aminés qui peuvent altérer en profondeur les propriétés de la protéine. C'est précisément le cas du remplacement de l'acide glutamique par la valine dans l'hémoglobine S.

Nous reviendrons au chapitre 7 sur le changement d'une base de l'A.D.N. qui cause la falciformation, car nous pénétrons ainsi au cœur de la recherche de nouvelles méthodes appliquées au diagnostic prénatal de l'anémie falciforme. Nous examinerons aussi la possibilité de traiter cette maladie en agissant sur le plan de l'A.D.N. Cependant, depuis les découvertes essentielles de Pauling et de ses collègues, la recherche concernant la falciformation est axée principalement sur l'hémoglobine. Afin de percer le mécanisme moléculaire de la falciformation et de concevoir des modifications chimiques de l'hémoglobine capables de l'empêcher, tous les aspects de l'hémoglobine S ont été soumis à un examen minutieux. Étant donné que les propriétés d'oxygénation de l'hémoglobine sont étroitement liées à la falciformation, ce sont ces propriétés que nous allons étudier en décrivant les recherches que Pauling et Monod ont menées pour percer le mystère de la falciformation.

### *L'hémoglobine se règle avec une précision étonnante*

Les molécules d'hémoglobine des globules rouges fixent fortement l'oxygène pendant leur passage dans les capillaires des poumons. Pendant que les globules rouges traversent le cœur, les muscles et les autres organes qui ont besoin d'oxygène, l'hémoglobine diminue l'intensité de la fixation pour que l'oxygène puisse sortir des globules rouges et pénétrer les tissus là où il est demandé. Ainsi, la structure de l'hémoglobine a subi une évolution qui lui permet de moduler ou de régler son mécanisme de fixation de l'oxygène. Ce servo-

mécanisme moléculaire ou, plus simplement, cette coopérativité entre les sites de fixation de l'oxygène, a suscité l'intérêt de plusieurs générations de biochimistes. Cette coopérativité s'est manifestée au début dans la courbe sigmoïdale, ou courbe en S, qui décrit la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine. La réaction de fixation non coopérative, plus typique, se caractérise par une courbe hyperbolique qui sous-entend une intensité de fixation constante. La courbe sigmoïdale définit un processus bien plus compliqué: plus l'hémoglobine fixe l'oxygène, plus cette fixation sera facile (c'est le cas dans les poumons), et, à l'inverse, plus elle en relâche, plus le lien sera faible (c'est le cas des muscles).

### *Journée typique d'une piscine publique*

La coopérativité suggérée par la courbe sigmoïdale nous fait penser qu'il y a entre les différents sites de fixation de l'oxygène un type de communication que l'on associe habituellement aux personnes ou aux objets animés. La vie de tous les jours nous livre des cas semblables à la courbe en S. Ainsi, la journée typique d'une piscine publique ressemble à la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine. Les premiers arrivés ne se jettent pas immédiatement à l'eau car la température de l'air est encore fraîche et l'eau semble froide. A ce moment-là, le graphe représentant le taux d'occupation de la piscine en fonction du nombre d'entrées aurait une courbe à faible pente. A mesure que les heures passent, il y a de plus en plus de gens et la piscine se remplit car la vue des nageurs incite les autres à s'y jeter. La pente de la courbe augmentera alors. Puis, la piscine commencera à être surpeuplée. Les gens continuant d'affluer, vient le moment où ils ne peuvent pas tous entrer dans la piscine; par conséquent, la courbe s'aplatit, car le taux d'occupation approche de la saturation. De façon globale, on peut comparer cette évolution à une courbe en S. En revanche, si l'on considère les chaises autour de la piscine, l'on s'aperçoit que le taux d'occupation augmente rapidement à mesure que les gens rentrent et qu'il atteint relativement vite la saturation, selon un processus simple illustré par une courbe hyperbolique.



Pour mettre en vedette l'avantage conféré par la coopérativité de l'hémoglobine, il suffit de la comparer à un système hyperbolique simple, tel que la myoglobine, une protéine fixant l'oxygène dans les muscles et apparue en même temps que l'hémoglobine<sup>(7)</sup>. Grâce à la coopérativité, le taux de libération de l'oxygène dans les muscles est très élevé après que le taux de fixation dans les poumons a atteint 100 %. En revanche, si la courbe de fixation de l'oxygène était hyperbolique, l'hémoglobine ne pourrait apporter aux muscles qu'une fraction bien plus petite de l'oxygène qu'elle amène des poumons. La myoglobine, étant donné qu'elle a une courbe de fixation hyperbolique, peut fixer l'oxygène déchargé par l'hémoglobine pour en faciliter l'absorption par les muscles. Lorsque le taux d'oxygène tombe à des niveaux très bas à cause de l'activité du muscle, la myoglobine se décharge de l'oxygène qu'elle retient. Ainsi, d'un point de vue pratique, il est aisé de comprendre pourquoi la courbe sigmoïdale de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine représente un grand pas de l'évolution, car elle permet une très bonne oxygénation. Nous pouvons également comprendre la fascination que la coopérativité a longtemps exercée sur les chercheurs.

### *Déchiffrer l'hémoglobine: un vieux casse-tête*

Le cadre dans lequel se déroulent les recherches sur la coopérativité de l'hémoglobine s'est considérablement rétréci dans les années vingt, lorsque, par des mesures précises, on a pu savoir que chaque molécule d'hémoglobine fixait quatre molécules d'oxygène. Chaque atome d'oxygène (dans sa forme diatomique  $O_2$ ) se lie à un atome de fer placé au centre d'une structure complexe en anneau, appelée hème. Ainsi, chaque chaîne alpha et bêta contient un hème. Bien que l'on ait choisi le terme « hémoglobine » pour d'autres raisons, on peut le concevoir comme la combinaison de « hème » et de « globine ». Les modifications de l'intensité de la liaison entre l'oxygène et l'hémoglobine dans les différentes parties du corps, ce que nous qualifions de coopérativité ou de communication entre les sites de fixation, ont fini par s'appeler « interactions hème-hème ».

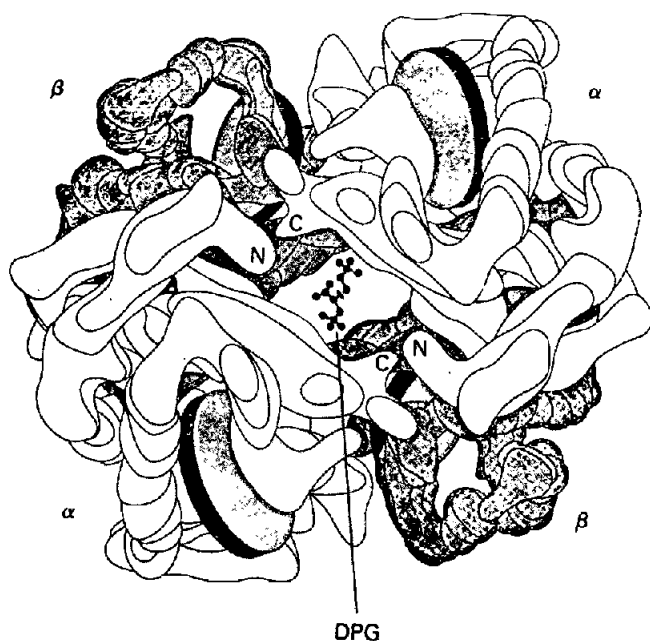
Lorsque Linus Pauling a avancé, en 1935, une des premières explications des interactions hème-hème, on ne connaissait que très mal la structure de l'hémoglobine. Pauling a imaginé que les hèmes étaient très proches les uns des autres, voire en contact, et que si de l'oxygène se fixait sur un hème, les hèmes voisins pourraient en être favorablement influencés. Du fait de ses quatre points de fixation, l'hémoglobine pouvait se combiner avec l'oxygène de façon intéressante, pensait-il. Son modèle, étayé par un raisonnement mathématique, pourrait être présenté sous la forme d'un jeu pour en illustrer les principes. Nous pouvons appeler ce jeu : « Tenez vos chapeaux. »

### *Un jeu appelé : « Tenez vos chapeaux »*

Imaginons quatre singes du Nouveau Monde placés aux angles d'un carré, tournés vers le centre où se trouvent des chapeaux. De temps en temps, un ou plusieurs singes se coiffent d'un chapeau. Lorsqu'un singe en porte un, et seulement à ce moment-là, il peut aider les trois autres singes à tenir leur chapeau. Ainsi, lorsque tous les singes sont coiffés, chacun peut aider les autres à tenir leur couvre-chef (voici la raison pour laquelle on doit faire intervenir des singes du Nouveau Monde car leurs trois organes préhensiles, deux pattes et une queue, leur permettent d'aider leurs trois partenaires). Imaginons maintenant qu'un marchand vienne acheter les chapeaux. Le prix d'un couvre-chef est fixé à 1 franc pour chaque singe qui le porte ou le tient. Si un seul singe a la tête couverte, aucun autre ne l'aide et le prix reste à 1 franc. En revanche, si deux singes ont un chapeau, chacun peut aider l'autre et le prix unitaire sera de 2 francs. Si trois singes sont couverts, chaque singe aide les deux autres et le prix monte à 3 francs. Enfin, si tous les singes sont coiffés, chacun d'entre eux aide les trois autres à tenir leur couvre-chef et le prix unitaire atteindra 4 francs. De cette façon, le prix des chapeaux augmente proportionnellement au nombre de chapeaux portés.

Si nous supposons que le prix reflète l'attachement des singes à leur chapeau, nous avons alors une situation sembla-

ble aux caractéristiques de la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine: plus il y a de chapeaux (ou d'oxygène), plus la fixation est forte car elle est renforcée par l'interaction de plusieurs joueurs (ou unités). Dans le modèle de Pauling, ce sont les hèmes qui se trouvent aux angles du carré. Et les interactions entre les hèmes porteurs d'oxygène sont censés stabiliser et renforcer les liaisons entre les hèmes et l'oxygène, de la même façon que, dans notre jeu, les interactions font monter le prix des chapeaux. Sur le plan moléculaire, les interactions entre hèmes ont, bien sûr, des caractéristiques chimiques différentes qui n'ont aucun rapport avec le jeu, mais le principe d'accroissement proportionnel de l'intensité de la liaison est, dans la forme, identique au principe du jeu. Le modèle de Pauling implique la coopérativité de la fixation de l'oxygène, car chaque étape de cette fixation permet plus



**Fig. 5.1 :** *Structure tridimensionnelle de l'hémoglobine déterminée par la diffraction des rayons X sur des cristaux dans le laboratoire de Max Perutz. La situation du site de fixation DPG est indiquée dans la cavité centrale entre les chaînes bêta. Les objets en forme de disque représentent les hèmes (Adapté de M. Perutz, La molécule d'hémoglobine, copyright Scientific American Inc., 1964, tous droits réservés).*

d'interactions stabilisatrices : aucune à la première, une à la deuxième, deux à la troisième et trois à la quatrième, comme c'est le cas dans le jeu des chapeaux. Ce modèle géométrique simple explique l'origine des interactions hème-hème ou du moins leur principe.

Au moment où Pauling présentait son modèle, la structure de l'hémoglobine était encore très mal connue. Lorsque l'on a obtenu la structure tridimensionnelle complète de l'hémoglobine grâce à la diffraction des rayons X sur ses cristaux, on a découvert que les hèmes étaient très éloignés les uns des autres (fig. 5.1.). Les interactions hème-hème ne pourraient donc pas avoir lieu par contact direct, mais le modèle de Pauling restait valable, car l'on pouvait imaginer que la structure protéique était à même de prendre le relais. Plus de trente ans après avoir été formulé, ce modèle a servi de base à une version améliorée, œuvre de Daniel Koshland, biochimiste, et de ses collaborateurs, ce qui rend hommage à l'ingéniosité de Pauling. L'idée de Koshland et de son équipe était axée sur le concept d'« adaptation induite » : la fixation par des protéines de petites molécules telles que l'oxygène « donne l'ordre » aux protéines d'adopter une forme permettant d'augmenter l'intensité de la liaison. Ainsi, quand de l'oxygène se fixe à une chaîne, un changement de structure augmente la capacité de liaison des autres. L'intensité de la fixation s'accroît proportionnellement à la quantité d'oxygène fixé, se fondant sur le même principe mathématique que le modèle de Pauling ou notre jeu des chapeaux<sup>(8)</sup>.

### *Le principe de sélection a bouleversé le monde des molécules*

Des théories semblables au mécanisme d'induction que Pauling fut le premier à proposer étaient alors en vogue pour expliquer la grande diversité des anticorps, tous capables de se fixer à un nombre apparemment infini d'antigènes. Pauling (et d'autres avec lui) supposait que l'antigène « ordonne » à l'anticorps de prendre la forme nécessaire à leur liaison. Du point de vue de la forme, ces idées sont semblables à des idées

émises avant Darwin : on pensait alors que la girafe descendait d'une espèce qui avait étiré son cou pour atteindre des branches de plus en plus hautes. Leurs cous allongés se seraient retrouvés dans leurs descendants. Nous voyons naturellement le défaut de cette conception : il n'existe pas de transmission des traits acquis. La théorie darwinienne repose sur l'apparition spontanée de certains traits, comme un cou long, quelle que soit leur utilité. Ce cou est le résultat d'une modification des gènes due au hasard, mais l'avantage qu'il représente pour la survie et la reproduction de l'espèce assure son maintien. Pour l'hémoglobine, c'est l'élaboration du principe de sélection, contraire au principe d'induction de Pauling et œuvre de Monod et de ses collègues, qui a bouleversé la réflexion sur cette question. L'élément central de ce principe est l'existence préalable de conformations mineures de l'hémoglobine, c'est-à-dire des molécules ayant la même structure chimique, mais dont les atomes ont des positions légèrement différentes en raison de la rotation des liaisons chimiques. Monod a postulé que certaines de ces conformations se fixaient avec l'intensité à l'oxygène. Ces formes mineures sont stabilisées en priorité par la fixation ou, en fait, « sélectionnées » et deviennent prédominantes. Les principes mathématiques qui sous-tendent ce modèle s'appliquent aussi bien que ceux du modèle de Pauling à la fixation de l'oxygène. Cependant, avant de produire une description aussi détaillée de ce procédé, Monod avait pris en considération plusieurs autres aspects de la question.

Monod et ses collègues pensaient que les sous-unités d'hémoglobine possédaient depuis longtemps une grande capacité de se fixer à l'oxygène. Ils en ont conclu que leur association ne pouvait pas, en accroissant leurs interactions, stimuler la fixation de l'oxygène, et ils ont imaginé, en revanche, que les modifications dues aux interactions hème-hème devaient diminuer l'intensité de la liaison. Nous voyons donc, et cela est un élément essentiel du modèle de Monod, que la fixation de l'oxygène est inversement proportionnelle aux interactions entre les sous-unités d'hémoglobine non oxygénées. Cette hypothèse s'accorde avec la découverte que les hèmes isolés se fixent fortement à l'oxygène lorsqu'une molécule d'hémoglobine est démontée. Cela suffit pour rendre incorrecte la version originale du modèle que Pauling a

construit pour les interactions hème-hème. On pourrait réviser ce modèle en y incorporant cet élément.

Ainsi, pour notre jeu des chapeaux, nous pouvons supposer qu'un singe ne place sa queue ou ses pattes sur la tête d'un autre singe que si les deux sont nu-tête. Supposons qu'un marchand de chapeaux arrive qui offre 1 franc à chaque singe acceptant de porter un chapeau ou de retirer sa queue ou sa patte pour que le chapeau puisse être porté. Le premier chapeau coûtera alors 4 francs au marchand, le deuxième 3 francs, le troisième 2 francs et le dernier 1 franc seulement. Ainsi le coût ou l'effort nécessaire pour mettre le chapeau diminue avec le nombre de chapeaux portés, comme la fixation de l'hémoglobine devient plus facile lorsque augmente la quantité d'oxygène fixé. Nous avons seulement remplacé des interactions positives ou stimulantes (tenir le chapeau) par des interactions négatives ou restrictives (empêcher le port du chapeau). Les deux modèles représentent en principe avec le même bonheur la coopérativité dans la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine, mais les considérations mentionnées ci-dessus nous portent à croire que les interactions négatives sont plus vraisemblables.

### *Une étreinte très scientifique*

Monod avait un deuxième argument à l'appui de sa thèse. Lorsque des sous-unités s'associent en protéines oligomériques, comme l'hémoglobine, elles le font selon certains principes de symétrie qui restent constants pendant les étapes de l'oxygénation. Le premier principe est un double axe de rotation. Ce principe permet à un objet d'être superposé à son pendant par une rotation de 180 degrés sur un double axe de symétrie. Ce genre de symétrie ressemble à une étreinte qui met en contact les surfaces identiques de deux objets, comme *Le Baiser* de Brancusi (fig. 5.2). Pour que la symétrie double soit parfaite, il faudrait cependant que les deux partenaires soient de vrais jumeaux. Dans le second type de symétrie, objets tête-bêche par exemple, ce sont des parties différentes qui assurent le contact entre deux objets. Monod a appelé la



Fig. 5.2.: Le Baiser de Constantin Brancusi. Les deux moitiés de la statue s'approchent de la symétrie parfaite (Collection Louise et Walter Arensburg, Philadelphia Museum of Art. Photographie de Eric Mitchell, 1984).

symétrie de l'étreinte « association isologue » pour rappeler que ce sont les mêmes surfaces de chaque sous-unité qui font contact, alors que le second type de symétrie a reçu le nom d'« association hétérologue ». Jean-Pierre Changeux, qui a collaboré à la célèbre publication parue en 1965, raconte :

« Pour des raisons d'ordre, soit esthétique, soit (plutôt) pratique, Jacques Monod a toujours préféré l'association isologue. Cette association... implique automatiquement un double axe de rotation et les oligomères construits de la sorte ont plus de propriétés symétriques que ceux obtenus par association hétérologue. Ces oligomères sont toujours composés d'un nombre pair de sous-unités, d'où l'opposition quasi mystique de Jacques Monod aux trimères ou aux pentamères<sup>(9)</sup>. »

De fait, l'hémoglobine constitue une association isologique. Une sous-unité alpha s'unit à une sous-unité bêta par un axe de rotation apparemment double (apparemment seulement, car les deux sous-unités ne sont pas identiques mais semblables, comme c'est le cas des partenaires du *Baiser*). Ce dimère s'associe ensuite à un autre dimère par un véritable double axe pour former le tétramère d'hémoglobine. On peut démontrer que quatre est le plus grand nombre de sous-unités qu'une protéine peut avoir, tout en restant une structure « fermée » ou « limitée ». Si des tétramères sont combinés par un double axe de rotation, deux surfaces de contact sont libres d'un côté et de l'autre des tétramères, formant ainsi des structures « ouvertes » ou « illimitées », telles que les cristaux ou les longues chaînes de molécules. Ainsi, si nous nous tournons de nouveau vers la sculpture *Le Baiser*, il serait possible de joindre deux versions identiques de cette œuvre par leur base, formant ainsi un tétramère analogue à l'hémoglobine. Cependant, si nous joignons des copies de ce tétramère par la tête, par exemple, nous formerions des chaînes infinies, car chaque tétramère commence et finit par une tête. Nous voyons donc que le tétramère possède des qualités propres que ne possède pas un octamère, par exemple. Que l'hémoglobine — et bien d'autres protéines — soit composée de quatre sous-unités ne constituait pas, pour Monod, une simple coïncidence.

La dernière étape du raisonnement de Monod était consacrée à la coopérativité entre les sites de fixation de l'hémoglobine. Il supposait que les sites ne se touchaient pas et qu'ils coopéraient par un mécanisme « allostérique ». Formé à partir du grec, « allostérique » veut dire : divers endroits ou diverses structures. Ce mot est désormais d'un usage très répandu pour qualifier les interactions ayant lieu dans des protéines pourvues de capacité coopérative. Pensant que la symétrie était respectée pendant toute la durée de la fixation de l'oxygène, Monod a dû postuler l'existence de différentes configurations dont la forme changeait légèrement. Les représentations de la structure des protéines obtenues par l'étude de leurs cristaux sont généralement statiques, comme si les interactions entre les acides aminés d'une protéine étaient figées. En fait, la structure des protéines se modifie constamment, car la position de chaque acide aminé se



modifie légèrement à chaque instant, au rythme de la protéine qui gravite autour de sa conformation la plus stable. Les protéines passent rapidement d'une forme à l'autre. Dans le cas de l'hémoglobine, des conformations pouvant se fixer à l'oxygène à des degrés divers sont présentes, même en l'absence d'oxygène. Les formes d'une protéine ayant la même structure chimique mais une conformation différente sont dites « états conformationnels ».

### *États tendu et relâché*

Monod et ses collègues ont supposé qu'en absence d'oxygène, le principal état conformationnel de l'hémoglobine se caractérisait par de fortes interactions entre ses sous-unités et par une faible capacité de fixation de l'oxygène. Il s'agit de l'état T (pour tendu). En l'absence d'oxygène, la plupart des molécules seront à l'état T. Cependant, ils ont également postulé l'existence d'un autre état, caractérisé par de faibles interactions entre les sous-unités et une forte capacité de fixation de l'oxygène. On a appelé cet état l'état R (pour relâché). Sans oxygène, seule une fraction des molécules d'hémoglobine se trouve à l'état R. Cependant, lorsque les molécules sont en présence d'oxygène, celui-ci se fixe de préférence aux molécules à l'état R, leur donnant une plus grande stabilité. De cette façon, l'oxygène « sélectionne » l'état R, et plus il y a d'oxygène, plus nombreuses seront les molécules stabilisées à l'état R. Lorsque le taux d'oxygène atteint 100 p. 100, la plupart des molécules sont à l'état R et l'état T devient minoritaire. L'oxygénation fait donc passer un groupe de molécules principalement à l'état T à un groupe de molécules principalement à l'état R. Cette transition se fait toujours de façon à respecter la symétrie (aucune molécule ne se compose à la fois de sous-unités à l'état T et de sous-unités à l'état R).

## *Nouvelle version du jeu des singes*

Pour saisir la notion d'états conformationnels préexistants, nous pouvons concevoir une nouvelle version de notre jeu des singes du Nouveau Monde. Dans ce cas, étant donné que la distribution des molécules à l'état T et des molécules à l'état R est le point central du jeu, il nous faut imaginer des milliers de singes en groupes de quatre. Comme dans le cas de la formulation négative du modèle de Pauling, chaque singe posera au début sa queue et ses pattes sur la tête de ses partenaires, les empêchant de porter un chapeau. Étant donné que tous les singes font le même geste, tous les groupes (que nous pouvons appeler T) sont symétriques. Imaginons ensuite que tous les singes d'un groupe retirent leurs pattes et leur queue de la tête de leurs partenaires. Nous aurons un groupe, également symétrique, de quatre singes nu-tête, que nous pouvons appeler R. Les singes découverts reprendront ensuite de concert leur disposition antérieure. Mais d'autres groupes de singes se découvriront alors également en respectant la symétrie.

Imaginons ensuite qu'un vendeur de chapeaux place un chapeau sur la tête de chaque singe lorsqu'un groupe se découvre. Couverts, les singes auront moins tendance à poser leurs membres sur la tête de leurs partenaires. Lorsque le nombre des chapeaux augmente, de plus en plus de groupes porteront des chapeaux jusqu'à ce que la saturation soit atteinte au moment où la plus grande partie des singes sera coiffée d'un chapeau. Le passage de l'état T à l'état R est ainsi stabilisé ou « sélectionné » par les chapeaux. Ce jeu constitue une illustration correcte de la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine selon le modèle des états T et R. Sans oxygène, les molécules sont surtout à l'état T, mais passent à l'état R en présence d'oxygène. Les molécules adoptent donc la forme qui leur permet de se fixer fortement à l'oxygène. Bien que son exécution soit passablement plus compliquée, la formulation du modèle des états T et R est simple.

La notion de « sélection » que l'oxygène opérait dans un mélange de conformations symétriques préexistantes s'opposait à la pensée de type inductif en vogue à l'époque. Le modèle de Monod s'est heurté au scepticisme du monde scientifique, notamment des chercheurs connus pour leurs travaux sur

l'hémoglobine. Bien que l'équipe de Max Perutz, chercheur anglais, eût identifié différentes conformations en étudiant les cristaux de déoxyhémoglobine et d'oxyhémoglobine, la plupart des chercheurs penchaient pour une transition graduelle entre les deux formes, passant par des états intermédiaires pendant la fixation de l'oxygène. Pour Monod, les différences entre la déoxyhémoglobine (l'état T) et l'oxyhémoglobine (l'état R) suffisent à expliquer la coopérativité sans faire intervenir d'états intermédiaires. Une de ces différences est l'accroissement de l'espace entre les chaînes bêta à l'état T qui crée une poche permettant de fixer le 2,3 diphosphoglycérate (D.P.G.), une petite molécule, comme le montre la figure 5.1. La fixation du D.P.G. augmente la stabilité de l'état T, car à l'état R les chaînes bêta se meuvent de concert, le D.P.G. ayant été expulsé. On a remarqué bien d'autres différences, mais l'on ne comprenait pas très bien comment se faisait le passage d'un état à l'autre. Actuellement, le débat se situe à un tel niveau de la structure moléculaire qu'il faudrait un livre entier pour lui rendre justice (et d'ailleurs plusieurs ont déjà été écrits). Cependant, les principes ci-dessus gardent toute leur validité pour distinguer les différentes explications de la coopérativité de la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine. Dans une large mesure, le présent a donné raison à Monod. Sa théorie sur l'hémoglobine fait désormais autorité. Elle prédisait des faits qu'on ne pouvait pas nécessairement anticiper lorsqu'elle a été formulée: c'est là le propre d'une bonne théorie.

### *Variations génétiques de l'hémoglobine*

Les résultats qui m'ont paru du plus haut intérêt touchaient à l'altération des propriétés de fixation de l'oxygène détectées dans certaines variations génétiques de l'hémoglobine. Après la découverte de l'hémoglobine S, plusieurs opérations de dépistage ont été menées par électrophorèse pour identifier les porteurs de l'hémoglobine S. Ce faisant, on a découvert des variations de l'hémoglobine dont les propriétés ne correspondent ni à l'hémoglobine adulte normale ni à l'hémoglobine S. En peu de temps, de nombreux types d'hémoglobine, inconnus jusqu'alors, ont été découverts et

nommés, avec les lettres de l'alphabet. On s'est vite rendu compte qu'elles n'allaient pas suffire, cependant, et l'on s'est mis à désigner l'hémoglobine d'après le lieu où la variante a été découverte. A ce jour, des centaines de variantes sont connues qui ne se distinguent, pour la plupart, de l'hémoglobine normale, que par un seul acide aminé dans l'une ou l'autre chaîne. Leur nom va de villes proches de nous (Amiens, Barcelone, Lille, Strasbourg, Zurich), d'Amérique du Nord (Chesapeake, Detroit, Indianapolis, Kansas, Ottawa), à d'autres plus exotiques (Anantharaj, Hirosaki, Fort-de-France, Korle-Bu, Porto Alegre), etc. Parfois, ces variantes ont des propriétés de fixation de l'oxygène fortement anormales, la plupart d'entre elles (comme l'hémoglobine Chesapeake) se fixant bien plus fortement à l'oxygène que l'hémoglobine A et d'autres, moins nombreuses, s'y fixant bien moins fortement (telles que l'hémoglobine Kansas).

Ces variantes présentent un aspect déroutant: les deux sortes, celle se fixant fortement à l'oxygène et celle s'y fixant faiblement, n'ont qu'un faible degré de coopérativité. Lorsque la première molécule d'oxygène se détache de la forme presque totalement oxygénée, les autres molécules sont tenues presque aussi fortement que la première. J'ai pu démontrer que le comportement des deux sortes de variantes est dû à une altération de la force des interactions entre les sous-unités qui modifie la distribution préexistante des molécules entre états T et R. Dans les cas de forte fixation (hémoglobine Chesapeake), une grande partie des cellules sont à l'état R, même sans oxygénation. Dans les cas de faible fixation (hémoglobine Kansas), l'état T est trop stabilisé, ce qui fait que la plupart des molécules restent à l'état T, même après avoir fixé l'oxygène. Dans aucun des deux cas, la transition allostérique T—R ne pouvait se réaliser totalement et l'effet de coopérativité était perdu.

Le jeu des groupes de singes peut servir à décrire les propriétés des variantes, si nous supposons qu'un chapeau peut être placé en équilibre instable sur la tête d'un singe à l'état T, même lorsqu'elle est couverte d'une patte ou d'une queue. Le modèle de Monod des états T et R intègre donc facilement les propriétés des variantes alors que le modèle inductif de Pauling ne laissait pas entrevoir ces modifications de la coopérativité. L'étude des formes mutantes de l'hémo-

globine a fortement contribué à faire accepter le modèle des états T et R.

### *L'effet Bohr et la coopérativité*

C'est par un raisonnement semblable que l'on explique pourquoi l'acidification du sang empêche la fixation de l'oxygène. Ce phénomène a d'importantes conséquences physiologiques car les tissus actifs, les muscles par exemple, produisent des acides qui libèrent des protons. Lorsque l'hémoglobine oxygénée arrive dans ces tissus, la libération de l'oxygène se fait plus facilement que si les interactions agissaient dans un milieu plus pauvre en protons. La stimulation de la libération de l'oxygène due à un acide est connue sous le nom d'effet Bohr, d'après celui qui l'a découvert, Christian Bohr, père du célèbre physicien Niels Bohr. Le modèle des deux états donne une explication de l'effet Bohr : à l'état T, l'hémoglobine se fixe plus fortement aux protons libérés par l'acide qu'à l'état R, faisant pencher la balance vers l'état T. Dans ce cas, la modification du rapport T—R n'est cependant pas aussi forte que dans le cas des formes mutantes de l'hémoglobine Chesapeake et Kansas et le degré de coopérativité reste élevé<sup>(10)</sup>.

D'autres chercheurs se sont servis du modèle des deux états pour expliquer les résultats de leurs travaux sur le taux de fixation de l'oxygène. Actuellement, presque tous les chercheurs ont adopté la formulation T et R, du moins dans ses lignes générales. Malgré cela, l'usage peu rigoureux de ce terme est devenu si commun que le principe de sélection, fondamental pour Monod, qui explique la transition de l'état T à l'état R, est souvent oublié. Par conséquent, même lorsqu'ils parlent des états T et R, certains chercheurs parlent du « déclenchement » de la modification conformationnelle, retournant ainsi, instinctivement, à la formulation inductive que le modèle de Monod exclut.

## *Seul l'état T de l'hémoglobine est coupable dans la falciformation*

Certes, nombre de problèmes touchant à la dynamique de la modification allostérique restent à résoudre, mais l'importance de cette modification pour la falciformation n'est plus à démontrer. Ce sont surtout les molécules d'hémoglobine S à l'état T qui associent les unes aux autres en fibres donnant aux globules rouges leur forme de faucille. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, l'association de molécules de désoxy-hémoglobine S est capitale pour expliquer la haute fréquence de la falciformation dans les régions où le paludisme est endémique. De surcroît, un des traitements de l'anémie falciforme que nous étudierons au chapitre 8 consiste à provoquer la transition allostérique vers l'état R par le biais d'agents antifalciformants qui réagissent avec l'hémoglobine S.

Bien que Pauling et Monod aient travaillé à des époques différentes à partir de bases de données distinctes, on peut déceler deux conceptions divergentes des problèmes de la coopérativité dans leur approche. Pauling est le prototype du chimiste génial. Sa plus grande réalisation est d'avoir prévu la structure tridimensionnelle essentielle des chaînes d'acides aminés, semblable à un ressort, et connue sous le nom d'hélice alpha. Les cristallographes qui ont étudié par la suite la structure de la myoglobine et de l'hémoglobine ont prouvé que chaque sous-unité de l'hémoglobine est faite de huit brins d'hélice alpha reliés entre eux.

## *Un tour de force dans l'utilisation de l'hémoglobine*

La déduction de Pauling est incontestablement un tour de force remarquable. De plus, comme nous l'avons vu au chapitre 2, c'est à lui que nous devons l'utilisation de l'hémoglobine de plusieurs espèces pour mesurer leur âge relatif. Ce concept d'horloge biologique a fortement contribué à la compréhension de l'évolution. Mais lorsque Pauling a tenté d'imaginer le modèle de l'A.D.N., son attitude de chimiste, se fondant sur des principes chimiques uniquement,

a échoué en proposant une triple hélice. Si la double hélice de Watson et Crick s'est imposée, c'est parce qu'elle repose sur des principes biologiques. Non seulement elle s'accordait avec les connaissances existantes en supposant que la base A s'alliait avec la base T et la base G avec la base C, mais, encore, elle proposait une description du mécanisme de la duplication de l'A.D.N. en postulant la séparation des deux brins et la reconstitution du brin manquant selon le principe de la complémentarité des bases. Dans ce cas-ci, Watson et Crick ont porté sur ce problème leur regard de biologistes; ils jouèrent un rôle déterminant<sup>(11)</sup>.

### *Anticorps créatifs et spécialisés*

Dans un autre domaine, Pauling a consacré plusieurs années de sa vie à l'élaboration d'un modèle inductif de la formation des anticorps qui supposait que les antigènes « ordonnaient » aux anticorps d'adopter une conformation correcte. Plus tard, l'on a découvert que la formation des anticorps était un mécanisme qui devait plus au principe de sélection qu'à celui d'induction. Nous savons maintenant que lorsqu'un corps rencontre une substance étrangère (antigène), il produit des anticorps spécialement conçus pour se fixer à l'antigène. Ces anticorps sont produits par des cellules spécialisées utilisant plusieurs mécanismes spéciaux pour recombiner spontanément les gènes des différentes parties des molécules d'anticorps. L'antigène se fixe aux cellules qui possèdent les anticorps appropriés et stimule leur division et leur maturation jusqu'à ce qu'elles soient des cellules stables pouvant produire des anticorps. Ainsi, les cellules de production d'anticorps appropriés sont « sélectionnées » par l'antigène.

Passer en revue ces échecs et ces réussites démontre que certains raisonnements atteignent leur plus haut degré d'efficacité lorsqu'on les applique à des sujets choisis. Les qualités intellectuelles de Pauling et de Monod sont l'exemple de deux genres différents de génie scientifique: 1) la déduction opérée à partir de données précises, comme le fait Pauling, en imaginant l'hélice alpha à partir de données chimiques, et 2) la

formulation d'hypothèses vérifiables en se fondant sur l'intuition, comme c'est le cas de Monod et de son modèle d'hémoglobine. Ces distinctions ne sont qu'approximatives cependant. Car les réussites de Pauling sont dues, en partie, à des principes d'induction. Quant à Monod, il a fait appel à certaines données, mais lorsqu'on les considère côte à côte, ces deux approches donnent une image assez exacte de la science moderne.

### *Une théorie laide devrait-elle être fausse?*

Si l'attitude de Monod se prêtait à l'étude du problème de la coopérativité dans la fixation de l'oxygène par l'hémoglobine, il a cependant péché, en règle générale, par excès d'esthétisme. Il disait lui-même: « Une belle théorie (ou un beau modèle) peut ne pas être correcte, mais une théorie laide est certainement fausse<sup>(12)</sup>. » Et pourtant, on a découvert récemment que la beauté des gènes est flétrie par des séquences « désordonnées » d'A.D.N. appelées introns. Les introns font partie des gènes, mais ne codent pas pour des protéines. La globine alpha et la globine bêta ont, chacune, deux introns. Dans le cas des gènes de la globine, les régions séparées par les introns jouaient peut-être un rôle (comme la fixation des hèmes ou les interactions entre chaîne alpha et bêta) lorsqu'elles étaient liées à des protéines distinctes. Cependant, dans nombre de cas, les introns n'ont apparemment aucun rôle à jouer dans les protéines. N'importe quel chercheur aussi esthète que Monod eût sans doute été moins disposé à accepter la justesse des premières pistes menant à la découverte des introns. De toute évidence, il n'est pas de stratégie parfaite dans tous les cas de figure.

### *Vers une science pluraliste*

La description des différentes stratégies de la science moderne nous aide à accepter la diversité et à reconnaître la valeur de la science des sociétés primitives. Les chercheurs



modernes sont assez larges d'esprit pour accepter des idées traditionnelles, même s'il n'est pas aisé d'obtenir des renseignements sûrs. Nous nous sommes déjà heurtés à la difficulté de tirer des conclusions quand nous étions en face de concepts mythiques, comme le démontre la question du lien entre les *ogbanjes* et l'anémie falciforme. Nous buterons contre des questions semblables lorsque nous étudierons l'usage de médicaments traditionnels pour traiter la falciformation (voir chapitre 8). Il faut chercher, en fait, à reconcilier le mythe et le progrès, pour attaquer avec succès la drépanocytose sur son terrain. Réciproquement, l'étude du régime alimentaire et des médicaments traditionnels en Afrique peut contribuer à améliorer les conditions de vie des personnes atteintes d'anémie falciforme aux États-Unis et dans d'autres pays avancés.

## Chapitre 6

# L'hélice maudite

C'est une forme à la fois terrifiante et attirante qui sert de lien entre la drépanocytose, plaie des sociétés et des personnes, et le monde moléculaire de l'A.D.N. : les fibres de l'hémoglobine S. Ces fibres ont ceci de surprenant que la modification d'un seul acide aminé de l'hémoglobine suffit à faire apparaître soudainement une structure hélicoïdale à nulle autre pareille, l'hélice de la falciformation, ou hélice S. L'aspect terrifiant des fibres tient à leur beauté diabolique : harmonieuses par leur arrangement hélicoïdal, elles sont fatales à leurs possesseurs. Pour comprendre l'origine de la drépanocytose et pour trouver un traitement visant à disloquer les fibres d'hémoglobine S, il est essentiel de connaître à fond la structure de l'hélice S. Cette connaissance peut également aider à percer le mystère d'autres maladies provenant de l'altération d'une protéine.

### *La maladie : perte ou déstabilisation d'un élément ?*

Depuis la découverte des drépanocytes, on a identifié plusieurs autres maladies génétiques. Mais, contrairement à l'anémie falciforme, presque toutes les maladies sont dues à la perte ou à la déstabilisation d'un élément. Il est relativement aisé d'imaginer qu'une mutation puisse inactiver une protéine ou un enzyme (un résidu essentiel étant remplacé par un autre possédant des propriétés différentes, les caractéristiques spé-

ciales de l'enzyme sont perdues). Il est cependant plus difficile de comprendre comment un seul acide aminé peut amener une protéine à former une structure hélicoïdale complexe inconnue avant la mutation. Nous considérons généralement que les protéines sont des machines moléculaires complexes conduites à la perfection par des millions d'années d'évolution. Et cependant, les fibres de l'hémoglobine S sont apparues spontanément, dotées de la faculté portée jusqu'à la perfection de déformer les globules rouges par leur force et leur rigidité. Présente, latente dans les molécules de l'hémoglobine, existait déjà la nouvelle hélice. Sans doute verrons-nous apparaître d'autres surprises dans la structure des protéines. Parfois, il s'agit de maladies aux conséquences graves, comme c'est le cas aujourd'hui de la maladie d'Alzheimer, un trouble profond qui provoque de graves pertes de mémoire et entrave le fonctionnement du système nerveux chez un grand nombre de vieillards. A l'instar de l'anémie falciforme, la maladie d'Alzheimer se caractérise par l'apparition de structures fibreuses (dans le cerveau en ce cas précis) connues sous le nom de filaments hélicoïdaux en paire. Bien que cette maladie ne soit pas congénitale, comme la drépanocytose, l'altération d'une protéine, qui se trouve normalement dans le cerveau, en est peut-être la cause. Il est possible que des progrès dans le traitement de l'anémie falciforme contribuent à la mise au point de traitements pour d'autres maladies biochimiques.

### *Histoires d'hélices*

Pour comprendre le rôle de l'hémoglobine dans la tragédie de la drépanocytose, il est essentiel de prendre en compte sa capacité de transporter de l'oxygène de façon coopérative par le biais de ses conformations T et R. La transition conformationnelle qui permet la coopérativité est un facteur crucial de la falciformation de la forme mutante de l'hémoglobine, l'hémoglobine S. C'est surtout à l'état T qu'ont lieu les interactions entre les molécules d'hémoglobine S qui s'associent entre elles pour former les longues et minces fibres déformant les globules rouges. Sans la mutation

qui substitue la valine à l'acide glutamique à la « bonne » position, et qui rend possibles ces interactions à l'état T, les molécules d'hémoglobine ne formeraient pas de fibres hélicoïdales et les globules rouges garderaient leur forme ronde naturelle : une sphère aplatie, appelée disque biconcave. Ainsi, l'hélice formée par l'hémoglobine S à l'état T est l'agent de la falciformation.

L'hélice est l'une des structures chimiques naturellement formées par de longues molécules. Parmi d'autres structures hélicoïdales, nous avons la double hélice de l'A.D.N., qui contient les gènes de l'hémoglobine, et l'hélice alpha, l'hélice à brin unique décrite plus haut qui se trouve dans la structure des chaînes alpha et bêta de l'hémoglobine. L'hélice S possède une structure bien plus complexe que l'hélice alpha ou la double hélice.

Lorsque le mécanisme qui permet à une mutation simple de faire apparaître une structure complexe et inédite a commencé à être connu, les chercheurs se sont rendu compte qu'il valait mieux connaître la structure moléculaire des fibres de l'hémoglobine S. Ces dix dernières années, de nombreuses études portant surtout sur les zones de contact entre les molécules ont été menées pour déterminer avec plus de précision la structure de ces fibres. Si l'on pouvait modifier à l'aide d'agents chimiques les zones de contact importantes, l'on pourrait sans doute empêcher les fibres de se former. La valine (introduite par la mutation) serait l'endroit idéal pour attaquer la molécule à l'aide d'un agent antifalciformant. Malheureusement, c'est un acide aminé très peu réactif. Il faut donc trouver d'autres zones de la molécule d'hémoglobine possédant des cibles plus réactives pour empêcher les fibres de se former.

Lorsque Linus Pauling et ses collaborateurs se sont aperçus que l'anémie falciforme est due à une anomalie de l'hémoglobine, ils ont supposé que la forme mutante de cette molécule élaborait une structure allongée qui déformait le globule rouge. Peu de temps après, l'examen au microscope électronique de minces sections de globules a permis de découvrir des structures en forme de bâtonnets alignés le long de l'axe des globules<sup>(1)</sup>. Les détails de la structure n'étaient cependant pas nets car l'inclusion dans du plastique, nécessaire pour l'examen des coupes, efface les détails. Pour obtenir

au microscope électronique des images plus piquées, il est possible, en règle générale, d'examiner directement des molécules sans avoir à les stabiliser et à les colorer à l'aide de sels de métaux lourds. Comme les métaux lourds font ressortir les contours des structures, à l'image d'une empreinte, on appelle cette méthode «coloration de contraste» ou coloration négative. Malheureusement, dans le cas des fibres d'hémoglobine S, la coloration de contraste n'est pas d'un grand secours, car la taille des molécules de métaux atteint environ 15 p. 100 de celle de l'hémoglobine. Cela équivaldrait à réaliser le moulage d'un corps humain dans une matrice faite de pamplemousses. Beaucoup de détails seraient noyés dans les lignes générales, mais l'on pourrait toutefois déterminer l'orientation de la forme. Pour l'hémoglobine, c'est encore pis, car sa structure se rapproche plus de la sphère que le corps humain et il est donc même difficile de déterminer son orientation. Cependant, l'examen de préparations colorées par contraste, au microscope, semblait être la meilleure méthode, au début des années soixante-dix, lorsque j'ai commencé à étudier avec mes collègues la structure des fibres. Nous avons ainsi obtenu certains renseignements qui, combinés à d'autres, nous ont permis de réaliser de grands progrès dans la description des fibres.

### *De la manipulation de l'hémoglobine*

Atteindre notre premier but, consistant à déterminer la disposition d'ensemble des molécules d'hémoglobine, n'a pas été sans certaines difficultés d'ordre expérimental. Normalement, l'hémoglobine est présente dans les cellules à un très haut degré de concentration, et pour les drépanocytes, ce degré est encore plus élevé. Or, la coloration de contraste ne donne de bons résultats qu'avec des préparations fortement diluées. En plus, les fibres sont instables dès le moment où elles ont été retirées des globules rouges qui constituent un milieu extrêmement concentré. Les fibres peuvent se former à partir de l'hémoglobine purifiée en augmentant le degré de concentration, mais alors, la solution devient difficile à manipuler. De surcroît, puisque la falciformation des fibres ne se fait

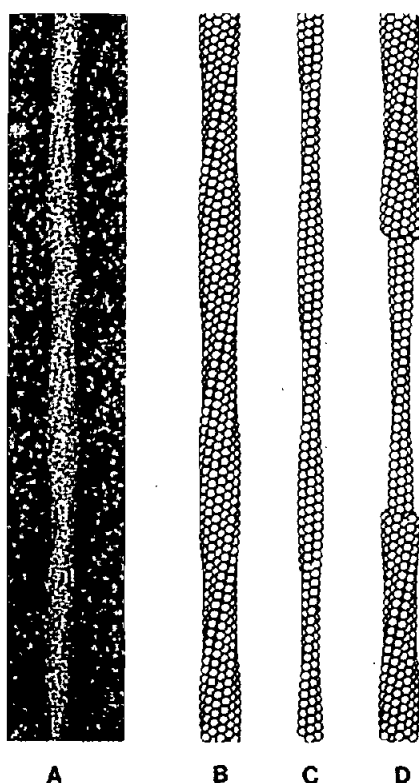
facilement qu'avec l'hémoglobine S à l'état T et que l'état T prédomine seulement en conditions anaérobies, il faut redoubler d'attention pour que toutes les expériences soient réalisées dans des conditions qui empêchent l'exposition à l'air. Plusieurs procédés ont été mis au point pour obtenir à partir des cellules et des gels un grand nombre de fibres stabilisées par coloration de contraste (*fig. 6.1*) donnant des images très détaillées de fibres isolées (*fig. 6.2, A*).



**Fig. 6.1. :** *Drépanocyte lysé dans une solution de colorant de contraste pour mettre en évidence l'alignement des fibres formant la pointe de la cellule.*

Les images des fibres obtenues au microscope électronique ont révélé une complexité inhabituelle, comparées aux autres structures hélicoïdales étudiées auparavant (ces études sont surtout le fait de M. Aaron Klug et de ses collègues qui ont été les premiers à mettre au point des méthodes de reconstitution d'images au microscope électronique). Contre toute attente, la structure des fibres n'était ni cylindrique ni tubulaire, mais rendue plus complexe par une variation périodique du diamètre observé sur des images isolées (*fig. 6.2., A*). De plus, l'absence d'un centre très coloré, présent dans les structures tubulaires, donnait à penser que les fibres d'hémoglobine S avaient un centre solide. Cette difficulté nous a obligé, pour déterminer d'une façon détaillée la structure de la fibre, à recourir à des méthodes informatisées

particulières et la mise au point des programmes a demandé un temps considérable.



**Fig. 6.2. :** (A) Fibre de l'hémoglobine d'un drépanocyte obtenue au microscope électronique à partir d'un échantillon à coloration de contraste; le diamètre moyen des fibres est de 200 Å (1 milliard d'angströms = 1 mètre). (B) Modèle des 10 brins externes, chaque balle représentant une molécule d'hémoglobine S. (C) Modèle des 4 brins internes. (D) Modèle composé montrant la juxtaposition des brins externes et internes.

### *Courbures et profils de molécules au microscope électronique*

Quelque cinq ans après avoir commencé à travailler avec les fibres de l'hémoglobine S, G. Dykes, R. Crepeau et moi-

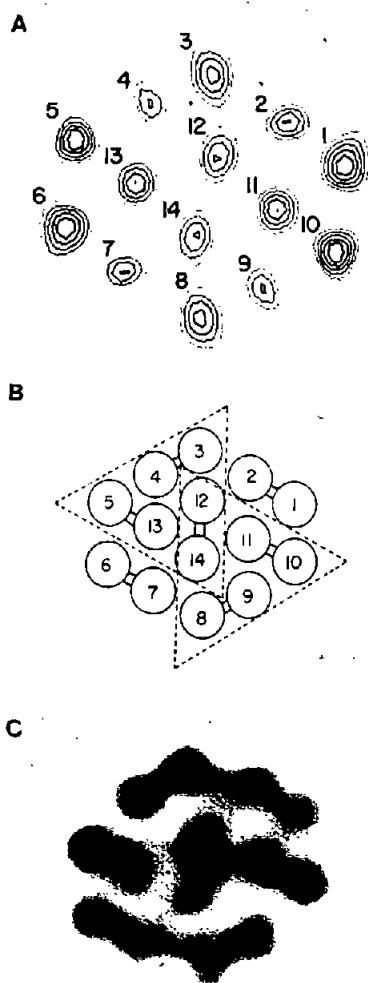
même avons pu en présenter une structure tridimensionnelle complète<sup>(2)</sup>. Nous avons découvert que chaque fibre était composée de quatorze brins de molécules d'hémoglobine S arrangées comme les perles d'un collier. La disposition des quatorze brins explique la variation périodique du diamètre. Étant donné que la coupe transversale de la forme donnait une forme elliptique, dont le grand diamètre était égal à cinq brins et le petit, à quatre, les images révèlent une alternance de profils larges et étroits dus à la courbure de l'hélice. En outre, la situation des brins au centre de la structure explique pourquoi les images n'ont pas une apparence creuse. En résumé, les brins étaient étroitement torsadés de manière à former un câble hélicoïdal avec quatre brins à l'intérieur et dix à l'extérieur (fig. 6.2, B-D).

### *L'hélice à quatorze brins ou plutôt sept paires de brins*

Lorsque nous avons essayé de déduire l'orientation des molécules d'hémoglobine dans la structure à quatorze brins, nous n'avons pas découvert de modèle simple d'interactions entre les molécules d'hémoglobine S qui puisse expliquer pourquoi la présence de la valine, en sixième position sur la chaîne bêta, assemblait ces molécules en fibres. Étant donné que les brins étaient à la fois externes et internes, il semblait que les contacts entre les molécules étaient de type très varié ; d'où la difficulté initiale consistant à comprendre comment l'on pouvait attribuer à la seule mutation bêta-6 l'origine d'une structure aussi complexe. Cependant, nous avons remarqué que certaines fibres présentaient une apparence légèrement différente ; l'analyse a révélé qu'elles avaient la même structure de base que les fibres à quatorze brins, à cette différence près que certains brins manquaient. De plus, les brins manquaient toujours deux par deux et les paires étaient toujours les mêmes. Nous en avons donc conclu que les paires de brins étaient une composante essentielle de la structure, les fibres pouvant être décrites comme une hélice à sept doubles brins (fig. 6.3, B)<sup>(3)</sup>.

Récemment, nous avons réussi à améliorer nos méthodes d'inclusion dans le plastique et avons pu obtenir des coupes





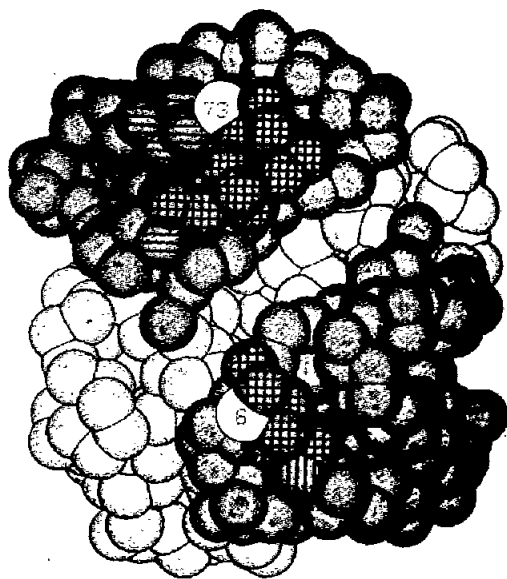
**Fig. 6.3.:** Coupes transversales d'une fibre d'hémoglobine d'un drépanocyte. (A) Reconstitution d'une fibre colorée par contraste montrant la disposition des 14 brins. (B) Modèle d'assemblage en paire des brins construit à partir de fibres incomplètes. (C) Reconstitution obtenue à partir d'une fibre préservée dans une inclusion de plastique, étayant la disposition en paire des brins présentée sous (B) en se fondant sur leur proximité.

très-détaillées. (Les coupes colorées par contraste sont en général légèrement déformées par l'action de la coloration et du support, mais les fibres incluses sont stabilisées dans le moule de plastique.) L'analyse des fibres a révélé l'existence de brins assemblés en paire, séparés par une distance inférieure à

la distance normale entre les brins (fig. 6.3, C). Ces découvertes, les plus récentes, corroborent donc l'organisation en doubles brins de l'hélice de la falciformation<sup>(4)</sup>.

### *Communication et interaction dans le monde des molécules*

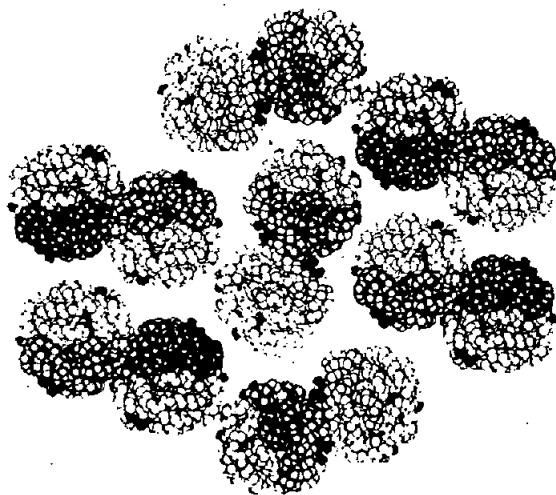
La conception graphique assistée par ordinateur permet d'obtenir un modèle plus détaillé de la molécule d'hémoglobine. Dans la figure 6.4, chaque acide aminé est représenté par une sphère, les chaînes bêta étant plus foncées. La position bêta-6 indique où se trouve le résidu clé, la valine, alors que la position bêta-73 montre l'emplacement de la cavité réceptrice



**Fig. 6.4. :** Modèle tridimensionnel de l'hémoglobine. Chaque sphère est un résidu d'acide aminé. Les sphères sombres appartiennent aux chaînes bêta, les sphères claires aux chaînes alpha. La position de la valine bêta-6 qui opère le contact avec d'autres brins est indiquée par le « 6 » de la chaîne bêta inférieure, alors que la situation de la poche réceptrice qui accueille la valine d'une molécule de l'autre brin située légèrement au-dessus d'elle est indiquée par le « 73 » de la chaîne bêta supérieure.

qui accueille la valine donnée par l'autre molécule. A l'état R, les chaînes bêta se rapprochent et la position exacte des cavités réceptrices et donatrices est faussée. Voilà pourquoi l'hélice S ne se forme spontanément que pour des molécules d'hémoglobine S à l'état T.

En plus des interactions hydrophobes qui ont lieu entre les brins d'une même paire, il existe un ensemble d'interactions entre les différents doubles brins. Un aperçu général des interactions entre les brins est présenté à la figure 6.5. En principe, s'il était possible de rompre un des points de contact essentiels entre les paires de brins, la falciformation pourrait être éliminée ou réduite. Cette rupture a parfois été détectée en laboratoire, dans le cas des doubles mutations de l'hémoglobine où les chaînes bêta sont porteuses de la falciformation et les chaînes alpha porteuses de mutations agissant à certains points de contact. Dans plusieurs cas, la formation des fibres



**Fig. 6.5.:** *Modèle moléculaire des fibres d'hémoglobine S vues dans l'axe. L'espace entre les doubles brins a été exagéré pour rendre plus visible le groupement par paire des brins. Les molécules d'hémoglobine sont représentées comme à la figure 6.4., chaque sphère correspondant à un résidu des chaînes bêta (résidus foncés) ou alpha (résidus clairs). Cependant, la molécule de la figure précédente est, ici, vue d'en haut. La valine bêta-6 est donc cachée dans la zone de contact entre deux molécules de la même paire. Les 3 paires de molécules dont la molécule de droite est située au-dessus de l'autre ont une polarité opposée aux 4 autres (MM. Rodgers, Crepeau et Edelstein, 1987).*

est plus faible que lorsque l'hémoglobine S est la seule forme mutante. Si nous pouvions provoquer cette rupture par des moyens chimiques agissant sur les molécules d'hémoglobine S, le sort des personnes atteintes de drépanocytose serait considérablement amélioré. Nous avons là une des possibilités de traitement qui seront étudiées plus en détail au chapitre 8<sup>(5)</sup>.

J'aimerais insister sur la remarquable complexité de la structure à quatorze brins, résultat de la substitution de la valine à l'acide glutamique. Il est possible que l'apparition d'une nouvelle structure soit due, en partie, à la tendance, certes peu marquée, qu'ont les molécules d'hémoglobine normale à former des brins uniques. Sur une carte représentant la surface des molécules, la valine en position bêta-6 serait située à environ 30° de latitude sud. Cette coordonnée correspond exactement à la position qui permet l'association la plus stable des brins, c'est-à-dire un décalage de la moitié du diamètre d'une molécule d'hémoglobine S. De surcroît, une cavité réceptrice hydrophobe, l'autre élément essentiel du contact, est située à 30° de latitude nord. Une fois que les deux brins se joignent, les paires sont assez stables pour former l'hélice complète avec sept brins.

### *Origine de la falciformation*

Il est judicieux de remarquer que la falciformation se réalise uniquement parce que l'hémoglobine est très concentrée dans les globules rouges. Pour que ce haut taux de solubilité soit possible, la surface doit avoir une importante charge électrique. La perte d'une unité de charge causée par la falciformation réduit considérablement la solubilité et force les molécules d'hémoglobine S à s'associer les unes aux autres. Actuellement, l'on mène des études sur d'autres formes mutantes de l'hémoglobine, et sur des hémoglobines modifiées chimiquement, pour savoir si l'association des molécules entre elles peut avoir d'autres causes. L'hémoglobine d'autres espèces serait également utile à cette recherche. Ainsi, l'hémoglobine du cerf forme parfois des fibres qui décomposent la

structure des globules. Cependant, ces fibres ne s'élaborent qu'à l'état R, et ne semblent pas gêner la circulation sanguine. On ne peut donc pas tirer de l'hémoglobine du cerf des conclusions utiles à l'étude de l'hémoglobine S.

Les connaissances décrites ci-dessus nous donnent une image assez complète de l'hélice S. En utilisant des techniques particulières de corrélation, nous avons obtenu, au microscope électronique, des images améliorées qui montrent l'hélice S dans sa beauté diabolique (fig. 6.6). Les brins situés au-dessus de l'hélice montent vers la droite (il s'agit donc d'une hélice tournée vers la droite), mais au microscope électronique, le dessus et le dessous de l'hélice se confondent. On voit une série d'intersections et, à partir d'une seule image, il n'est pas possible de déterminer si les aspects de la structure appartiennent au dessus ou au dessous de l'hélice. Les molécules que l'on voit alignées en forme de spirale s'agglomèrent en nombreuses hélices, dans les globules rouges de



Fig. 6.6.: Fibre colorée par contraste. Image améliorée par des techniques de corrélation dévoilant en détail de nombreux traits de la structure hélicoïdale (MM. Rodgers, Crepeau et Edelstein, 1987).

personnes à l'hémoglobine homozygote SS, les rendant anémiques et gênant considérablement leur circulation sanguine. Néanmoins, un globule se falciforme au terme d'un long mécanisme et ce mécanisme fait intervenir un autre facteur important : le temps. C'est ce facteur qu'il nous faut examiner maintenant, pour compléter notre connaissance de la formation de l'hélice S et de son rôle dans la falciformation.

### *Le rôle du temps dans le déclenchement de la maladie*

C'est dans les tissus capillaires de tout l'organisme que des drépanocytes causent les plus graves dommages à la circulation sanguine. A ces endroits, la petite taille des vaisseaux sanguins ne laisse passer, en général, qu'un globule à la fois. Pendant son passage à travers le vaisseau, le globule se libère de l'oxygène emmagasiné par l'hémoglobine. Lorsque l'hémoglobine est retournée en grande partie à l'état T (désoxygéné), le globule aura tendance à se falciformer si la personne est homozygote SS. Le drépanocyte peut alors obstruer les étroits capillaires. Le temps de passage des globules n'atteignant que quelques secondes, nous voyons qu'il leur est impératif de traverser le capillaire le plus vite possible et d'atteindre des veines plus larges, moins faciles à obstruer avant que ne commence la falciformation. Si les cellules commencent à se falciformer dans les capillaires, leur passage sera ralenti, plus d'oxygène sera déchargé, plus de molécules adopteront la conformation T et plus de globules se falciformeront. D'autres globules seront également ralentis et pourront se falciformer.

Le laps de temps qu'il faut à un globule pour se falciformer est donc un aspect essentiel des problèmes provoqués par le mécanisme de la maladie. Colleta, Ferrone, Hofrichter et Eaton, chercheurs au National Institute of Health (Bethesda, Maryland), utilisant judicieusement la technique du laser, ont déterminé qu'il fallait généralement entre un centième et un dixième de seconde à un globule pour se falciformer. Plus l'hémoglobine S est concentrée dans les cellules, plus facilement et plus rapidement elle commencera à former des fibres, et plus court sera le temps de falciformation.

Les globules les plus lents à se falciformer peuvent probablement traverser un capillaire sans changer de forme, mais, s'ils sont bloqués par un globule déjà falciformé, ils auront le temps de se modifier<sup>(6)</sup>.

Comment se fait-il qu'une seule modification des chaînes bêta de l'hémoglobine donne des temps de falciformation si divers? Ce sont certains aspects des drépanocytes qui en fournissent l'explication.

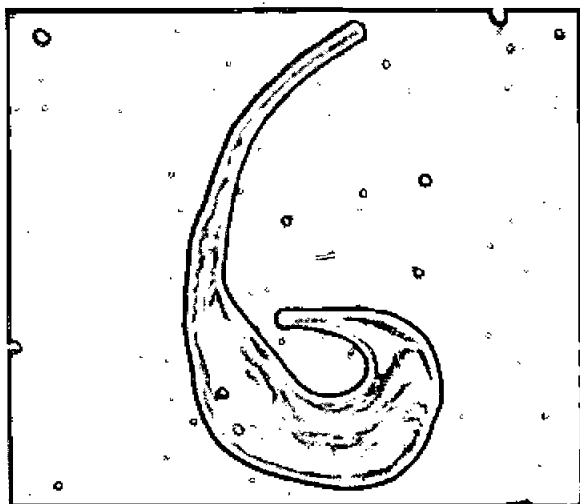
### *Globules jeunes, intermédiaires et vieux*

D'abord, les globules d'une personne atteinte d'anémie falciforme présentent une gamme de différences bien plus étendue que les globules rouges d'une personne normale. En règle générale, il y a des globules «jeunes», «intermédiaires» et «vieux», la deuxième catégorie étant la plus nombreuse. Les vieux globules contiennent plus d'hémoglobine par rapport à leur volume et sont donc plus denses. Les plus jeunes, appelés réticulocytes, produisent encore de l'hémoglobine et en contiennent donc moins par rapport à leur volume que les globules mûrs. Dans le cas des drépanocytes, cette répartition selon l'âge est bien plus prononcée. L'anémie causée par la falciformation pousse la production des globules rouges à bout et augmente la proportion des jeunes globules. A l'autre extrémité, les globules sont beaucoup plus denses que d'habitude. Il semblerait que la répétition de la falciformation endommage la membrane cellulaire, laissant s'échapper des ions et de l'eau. La déshydratation qui s'ensuit élève le taux de concentration de l'hémoglobine S. Bien que l'on se réfère souvent aux drépanocytes comme à des entités bien définies, ils sont, en fait, un mélange très hétérogène de cellules dont la concentration en hémoglobine varie. Les taux de concentration peuvent être mesurés en centrifugeant les globules sur des repères de densité. Les globules les plus denses descendent vers les repères les plus bas où la densité est plus élevée, alors que les globules les moins denses se dirigent vers le haut où la densité est plus faible<sup>(7)</sup>.

En étudiant des solutions d'hémoglobine S purifiée, on

s'est aperçu que le temps de formation des fibres (et, par conséquent, de falciformation) est extrêmement sensible à la concentration d'hémoglobine. Un accroissement de 1 p. 100 de la concentration peut faire baisser le temps de formation des fibres de 30 p. 100. Cet effet nous montre pourquoi les porteurs du trait drépanocytaire sont rarement atteints de falciformation. La faible concentration d'hémoglobine S dans les globules des personnes hétérozygotes AS augmente des milliers de fois le temps nécessaire à la falciformation. Par conséquent, les globules n'ont, en général, pas le temps de se falciformer pendant qu'ils traversent les capillaires<sup>(8)</sup>.

En s'oxygénant, les drépanocytes ne reprennent pas tous une forme normale, ce qui aggrave les problèmes causés par la falciformation. D'ailleurs, des globules ont parfois une forme de faucille très marquée (*fig. 6.7*). Les globules les plus denses



**Fig. 6.7. :** *Drépanocyte fortement recourbé (Franck et al., 1985, tiré du Journal of Clinical Investigation avec l'autorisation de l'American Society for Clinical Investigation).*

restent à l'état falciforme même lorsqu'ils se trouvent dans les poumons, où la concentration en oxygène est à son niveau maximal. Plusieurs facteurs en sont la raison. En premier lieu, l'hémoglobine S, en formant des fibres, stabilise l'état T, diminuant ainsi l'affinité des drépanocytes pour l'oxygène.



Ainsi, même dans les poumons, la transition allostérique ne se fait pas complètement et une partie des molécules reste à l'état T, dont la tendance naturelle est de former des fibres. De surcroît, la concentration élevée en hémoglobine S des globules rouges les plus denses donne aux fibres une plus grande stabilité et diminue considérablement leur affinité pour l'oxygène. Enfin, les lésions progressives des poumons, dues à l'anémie falciforme, réduisent l'apport en oxygène, ce qui a pour conséquence de diminuer considérablement la concentration d'oxygène dans les artères. La conjugaison de ces facteurs explique pourquoi une partie des globules rouges des personnes atteintes de drépanocytose est irréversiblement falciforme. A l'aide de techniques de résonance magnétique nucléaire, Noguchi et Schechter, également chercheurs au National Institutes of Health, ont démontré qu'une partie importante des fibres ne se défaisait pas, même lorsque les globules rouges sont totalement oxygénés<sup>(9)</sup>.

Cette présentation des fibres et de leur impact sur les drépanocytes souligne la diversité des conséquences que peut avoir, sur la vie d'une cellule, une mutation qui ne remplace qu'un seul résidu de l'hémoglobine. Cette diversité explique partiellement pourquoi les symptômes cliniques de l'anémie falciforme, présentés au chapitre 3, sont aussi différents les uns des autres. Le chapitre suivant traite des facteurs qui peuvent diminuer la gravité de la maladie.

### *Globules falciformes contre le parasite du paludisme*

À présent, voici un résumé détaillé de l'ensemble des facteurs ayant contribué à ce que le gène S se répande en Afrique. Gène d'abord présent chez des porteurs AS résistants au paludisme, puis, de plus en plus, chez des personnes homozygotes SS. Bien que les globules rouges des hétérozygotes AS ne se falciforment pas, en principe, car l'hémoglobine normale empêche les fibres de se former, il arrive qu'ils le fassent lorsque leur taux d'oxygénation est inhabituellement bas. Dans ce cas, l'état T sera prédominant pour les deux sortes d'hémoglobine et la formation des fibres provoquera la falcification de certains globules rouges. Nous savons que le

parasite du paludisme provoque la falciformation de certains globules rouges en excréant des déchets acides. L'acidification, en poussant les molécules d'hémoglobine vers l'état T, donne la possibilité aux fibres de se former et ouvre la voie à la falciformation des globules rouges. Ces globules empêchent le développement du parasite, bien que l'on ne sache pas exactement par quel mécanisme. Étant donné que les drépanocytes sont beaucoup plus fragiles que les globules normaux, il est possible qu'ils soient détruits dans la rate avant que le parasite achève l'étape de sa vie qui se déroule dans ces cellules. La progression du paludisme est ainsi stoppée. Il est également permis de penser que la falciformation, qui rend perméable la membrane cellulaire, cause la perte de certains ions, comme le potassium, qui sont nécessaires à la croissance du parasite. Dans les deux cas, il est essentiel que ce soit surtout dans des molécules à l'état T (désoxygénées) que se forment des fibres. S'il s'agissait de l'état R, la croissance du parasite dans les globules rouges n'aurait pas favorisé la formation des fibres et la sélection naturelle n'aurait pas joué en faveur du trait drépanocytaire<sup>(10)</sup>.

S'il est nécessaire de poursuivre les recherches pour découvrir le mécanisme qui empêche la croissance des parasites dans les globules rouges AS, les principes de base, du moins, semblent clairs. Les porteurs du trait drépanocytaire possédaient plus de chance de survie dans des milieux propices au paludisme que les personnes dont l'hémoglobine était normale. Avec le temps, les porteurs du trait drépanocytaire ont atteint le pourcentage qu'ils occupent actuellement dans les régions d'Afrique infestées par le paludisme : 25 p. 100 chez les Igbo. Des chiffres semblables s'appliquent dans toute la région tropicale jusqu'au Zaïre, où une fréquence de 30 p. 100 a été calculée chez les Loubas. Dans ce cas, plus de 2 p. 100 des nouveau-nés sont des homozygotes SS et sont atteints d'anémie falciforme.

Étant donné que cette maladie plonge ses racines dans l'A.D.N., c'est dans l'A.D.N. que les chercheurs commencent à mettre au point de nouvelles méthodes de diagnostic et de traitement pour les personnes, toujours plus nombreuses, atteintes de drépanocytose.



## Chapitre 7

# La bataille génétique contre la drépanocytose

Depuis l'apparition de notre espèce sur la Terre, les menaces que des causes naturelles font peser sur la vie humaine sont allées diminuant. Les premiers hommes avaient principalement à lutter contre les prédateurs. Puis, avec l'augmentation de la densité de la population, les virus, les microbes et les parasites ont pris la place des prédateurs. Aujourd'hui, en Afrique, le paludisme est la maladie la plus répandue. Si les médicaments modernes, les antibiotiques et aussi les vaccins ont diminué la gravité des maladies infectieuses dans de nombreuses régions du monde, il n'en reste pas moins qu'en Afrique, les maladies dues à des organismes étrangers, surtout des parasites, représentent une part importante des problèmes de santé. Ces dernières années, nous avons commencé à reconnaître et à définir les risques encourus par ceux qui sont exposés à des corps encore plus petits que les virus : des molécules à l'origine des mutations cancéreuses, qui apparaissent avec une régularité gênante dans notre A.D.N. Enfin, nous commençons à étudier les mutations spontanées — caractéristiques de notre système génétique — mutations qui sont parfois la cause de maladies telles que la drépanocytose.

### *Intervenir directement sur l'A.D.N. : mission impossible*

La drépanocytose étant le fait de la modification permanente d'une base du gène de la globine bêta, la seule façon de

« guérir » les personnes atteintes serait d'éliminer cette modification à sa source : dans l'A.D.N. Des interventions de ce genre font rêver tous les généticiens, mais pour l'heure, les moyens de réaliser ce rêve manquent. Peut-être pourrions-nous créer un virus inoffensif capable de transporter un gène modifié, mais nous ne savons pas comment procéder pour qu'il se place, à coup sûr, dans le chromosome et se substitue au gène S. La transplantation de la moelle aurait d'ailleurs le même effet, car elle remplacerait les cellules qui produisent l'hémoglobine S par des cellules qui produisent l'hémoglobine normale. Il est peu probable que ce traitement soit appliqué à grande échelle, du moins dans un avenir proche. Les obstacles sont insurmontables, car il est difficile de trouver, pour chaque patient, un donneur dont la moelle convienne. En plus, le patient court de grands risques pendant la période où son système immunitaire n'existe plus, et ces opérations sont très coûteuses, en argent et en personnel<sup>(1)</sup>. Au lieu de guérir les patients en éliminant la cause de la maladie, les recherches portent actuellement sur les moyens d'alléger les symptômes, notamment en modifiant l'hémoglobine S (voir chapitre 8). Cependant, on a récemment proposé d'agir sur l'A.D.N. en expérimentant des médicaments qui modifieraient la mise en marche des gènes produisant une protéine. Les résultats de ces expériences et d'autres aspects génétiques de la falciformation font l'objet des pages suivantes.

### *Chaînes, affinités, liaisons : beaucoup d'intimes relations*

Des milliers de gènes qui, présents dans les cellules humaines, déterminent la structure des protéines, quelques-uns sont inactifs durant certaines étapes de la croissance du corps. Le gène des chaînes gamma de l'hémoglobine fœtale ou hémoglobine F en est un exemple. A l'instar de la forme adulte (hémoglobine A), l'hémoglobine F est composée de quatre sous-unités dont deux sont des chaînes alpha. Cependant, au lieu des deux chaînes bêta, nous trouvons deux chaînes gamma. Le gène des chaînes gamma est situé près du gène des chaînes bêta sur le onzième chromosome, celui des chaînes alpha sur le seizième chromosome<sup>(2)</sup>. La présence des chaînes

gamma augmente légèrement l'affinité de la liaison entre l'oxygène et le sang fœtal par rapport au sang adulte, car l'hémoglobine F ne se lie pas facilement avec le cofacteur 2,3 D.P.G. (qui contribue à diminuer l'affinité de l'hémoglobine A pour l'oxygène en stabilisant les globules rouges à l'état T). Par conséquent, le fœtus est assuré d'avoir un avantage sur la mère pour l'apport en oxygène.

A l'approche de la naissance, la synthèse de la globine gamma est pratiquement arrêtée, alors que celle de la globine bêta démarre. Le mécanisme qui permet cet arrêt et ce démarrage est aujourd'hui un des plus grands mystères de la biologie moléculaire humaine. On a toutefois observé que l'A.D.N. d'un gène inactif est en général plus fortement méthylé que l'A.D.N. d'un gène actif. La méthylation consiste à ajouter un groupe méthyl à la structure en anneau d'une des quatre bases de l'A.D.N. Dans ce cas, la méthylation se produit sur la base connue sous le nom de cytidine, dérivée de la cytosine, et aboutit à la méthylcytidine.

Lorsqu'elle se trouve à la position qui correspond au site de méthylation de la cytosine, la 5-azacytidine, une base synthétique, ne peut être méthylée. De plus, quand on l'introduit dans l'A.D.N., ce composé abaisse le niveau de méthylation et active ainsi des gènes auparavant inactifs. L'on a remarqué récemment que si l'on administre la 5-azacytidine (un médicament couramment utilisé pour la leucémie) à des personnes souffrant de drépanocytose, le gène gamma est réactivé et la production d'hémoglobine F reprend. Les adultes s'accommodent très bien de l'hémoglobine F. D'ailleurs, des contrôles de routine ont fait découvrir une anomalie génétique appelée persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale. On a prouvé, après avoir examiné des sujets possédant cette anomalie, qu'ils ne souffraient d'aucun problème de santé que l'on pût attribuer à cette persistance. L'accroissement de la production d'hémoglobine F pourrait être d'un grand secours pour les personnes souffrant d'anémie falciforme, car elle gêne la formation des fibres et diminue la gravité de la falciformation.

Bien qu'il semble logique de traiter la drépanocytose avec une substance qui modifie la méthylation de l'A.D.N., des expériences récentes donnent à penser que l'action de la 5-azacytidine a été expliquée trop simplement. En effet, deux autres substances anticancéreuses, l'hydroxyurée et la cytosine

arabinoside, ne modifient pas la méthylation tout en élevant, semble-t-il, le taux d'hémoglobine F. Les globules rouges passent par plusieurs stades préliminaires avant d'atteindre la maturité et des substances anticancéreuses (dont on suppose qu'elles arrêtent la croissance des cellules lors de la division) pourraient altérer leur développement et élever les taux d'hémoglobine fœtale. Quoi qu'il en soit, il est trop tôt pour savoir si des substances qui ont un effet sur l'A.D.N. pourront être utiles au traitement de la drépanocytose. Même si elles obtiennent de bons résultats sur de courtes périodes, leur application à long terme devrait être limitée, car il est possible qu'elles soient cancérigènes<sup>(3)</sup>.

### *Les enzymes détecteurs d'A.D.N. étranger*

Par ailleurs, les méthodes biochimiques qui permettent de détecter la mutation S ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans le diagnostic de la drépanocytose. Ces méthodes reposent sur la présence d'enzymes dans de nombreuses bactéries, enzymes dont la fonction est d'identifier et d'inactiver des molécules d'A.D.N. étranger, c'est-à-dire, d'A.D.N. d'autres provenances, surtout des virus, qui se serait introduit dans la cellule. Chaque enzyme identifie une séquence de quatre à sept bases de l'A.D.N. étranger et le coupe à cet endroit. La même séquence dans l'A.D.N. de la bactérie hôte échappe à ce traitement car elle est « camouflée » par la méthylation. On a tiré des bactéries plus de cent enzymes de restriction (également appelés endonucléases) qui identifient chacun une séquence de bases différente. Étant donné que nombre de ces séquences sont présentes dans l'A.D.N. humain, les enzymes de restriction se sont révélés être un outil de valeur pour obtenir des fragments précis de l'A.D.N. de nos cellules.

Les sites de l'A.D.N. humain que les enzymes de restriction identifient et coupent ne sont pas illimités. Ainsi, lorsque l'on mêle l'A.D.N. de l'homme à un enzyme précis, on obtient un ensemble de fragments qui commencent et finissent tous par la séquence de base que cet enzyme de restriction identifie. Les méthodes d'analyse de ces fragments ont permis d'isoler des gènes et c'est cette capacité d'isoler les gènes en laboratoire

qui a amené la révolution biotechnologique des dix dernières années. On a cloné dans des bactéries des gènes d'organismes supérieurs et déterminé ainsi la séquence des bases de ces gènes. Parfois, il a même été possible de retransférer les gènes de la bactérie à l'organisme supérieur, bien que pour l'homme ce ne soit pas encore le cas. Les méthodes rapides et pratiques permettant de déterminer la séquence des bases de l'A.D.N. d'un gène (méthodes mises au point par Walter Gilbert, Frederick Sanger et leurs collègues respectifs biologistes moléculaires) ont fait avancer à grands pas la connaissance que nous avons de la structure des gènes et de notre capacité à les manipuler<sup>(4)</sup>. Ces découvertes ont donné naissance à une nouvelle industrie, la biotechnologie, dont les réalisations les plus connues à ce jour sont le clonage du gène de l'insuline humaine et la production de cette protéine dans des bactéries. En conséquence, les diabétiques ne sont plus dépendants de l'insuline de provenance animale, laquelle n'est pas identique à l'insuline produite par l'homme<sup>(5)</sup>.

### *Un enzyme qui ne coupe plus lors de la mutation falciforme*

Un nucléase de restriction récemment découvert, le *MstII*, coupe l'A.D.N. lorsque la séquence CCTNAGG apparaît (où N est l'une des quatre bases A, T, G ou C). La séquence des sept bases CCTGAGG située sur l'A.D.N. du gène de la globine bêta normale est un point d'attaque pour le *MstII*. Cependant, la mutation S transforme cette séquence en CCTGTGG, privant l'enzyme de restriction *MstII* d'un de ses points d'attaque. Grâce à cela, l'on peut détecter la mutation S.

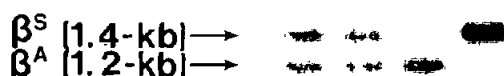
Pour ce faire, on emploie un enzyme *MstII* pour couper l'échantillon d'A.D.N. Les fragments sont migrés dans un champ électrique où un support poreux les sépare, selon la taille. On amène ensuite ces fragments vers un filtre mince auquel on a ajouté une sonde d'A.D.N. avec l'intention de détecter seulement les fragments qui sont porteurs du gène de la globine bêta. Cette sonde est un fragment d'A.D.N. radioactif qui contient le début du gène de la globine bêta. Il est produit chez la bactérie *Escherichia coli* par clonage. Lorsque



l'échantillon est placé en milieu alcalin pour que les deux brins de l'A.D.N. se séparent, la sonde se fixe à certaines séquences non radioactives. Après y avoir mis la sonde, on place un film aux rayons X sur le filtre. A la suite d'une longue exposition (plusieurs jours), on développe le film sur lequel apparaissent des traits à l'endroit occupé par le gène de la globine bêta. Ces traits proviennent de la désintégration de la sonde radioactive. En comparant les positions de l'A.D.N. standard, dont la longueur est connue, avec la position du fragment contenant le

AS AS AA SS

Origine →



**Fig. 7.1.:** Analyse de l'A.D.N. par l'emploi d'enzymes de restriction pour le dépistage prénatal de la drépanocytose. Un fragment de 1,2 kb appartient à un sujet homozygote AA, un fragment de 1,4 kb à un sujet homozygote SS et les deux fragments réunis à un sujet hétérozygote AS (Adapté de Chang et Kan, 1981. Reproduit avec l'autorisation du New England Journal of Medicine).

gène de la globine bêta, il est possible d'estimer la dimension du fragment porteur du gène de la globine bêta de la façon suivante : le début du gène de la globine bêta normale se trouve sur un fragment de restriction *Mst*II d'une longueur d'environ 1'200 bases (ou 1,2 kilobase, abrégé kb), alors que l'A.D.N. porteur de la mutation falciforme donne un fragment de restriction plus long, d'environ 1,4 kb, car un des points d'attaque

se perd dans la mutation. La différence entre les fragments de 1,2 kb et de 1,4 kb est facile à détecter, comme l'ont prouvé Kan et Orkin et leurs collaborateurs respectifs<sup>(6)</sup>. Ce test permet donc de dépister facilement la mutation falciforme (fig. 7.1).

### *Diagnostic prénatal de la maladie*

Dépister la drépanocytose par l'analyse des gènes présente un grand avantage: on peut utiliser, pour ce faire, les cellules fœtales obtenues par amniocentèse. L'amniocentèse consiste à traverser l'abdomen de la femme enceinte d'une aiguille fine pour prélever un échantillon du liquide amniotique qui entoure le fœtus. Lorsque le père et la mère sont tous les deux porteurs du trait drépanocytaire, l'analyse des fragments de restriction *MstII* tirés de l'A.D.N. de cellules fœtales peut servir à déterminer quelle combinaison d'hémoglobine le fœtus a reçue: AA (si on ne trouve que des fragments de 1,2 kb), AS (fragments de 1,2 et 1,4 kb) ou SS (fragments de 1,4 kb seulement). Si l'enfant est homozygote SS, les parents pourront envisager de mettre un terme à la grossesse.

L'amniocentèse n'est jamais réalisée avant la seizième semaine de grossesse, car, auparavant, il n'y a pas assez de liquide amniotique pour que le test soit sûr. Cependant, on teste actuellement une nouvelle méthode de diagnostic prénatal qui peut être effectuée entre la huitième et la dixième semaine de la grossesse. Un fin cathéter ou forceps de biopsie est introduit par le col de l'utérus pour prélever des cellules des villosités choriales (les villosités choriales sont des projections filiformes de la membrane qui entoure l'embryon jusqu'à la dixième semaine de la grossesse). On peut utiliser l'A.D.N. de ces cellules pour effectuer l'analyse du gène de la globine bêta à l'aide des enzymes de restriction. Ce test a l'avantage de rendre l'avortement plus sûr et moins dramatique, car il peut avoir lieu plus tôt pendant la grossesse si la mère décide d'y avoir recours. Pendant les premiers temps que la biopsie chorale était pratiquée, le nombre de fausses couches était plus élevé qu'avec l'amniocentèse, mais avec l'approfondissement de nos connaissances, les résultats se sont bien améliorés<sup>(7)</sup>.

Le dépistage de l'anémie falciforme à l'âge fœtal pourrait

en principe servir à réduire, à l'avenir, le nombre de nouveaux atteints de cette maladie. Ce procédé n'est cependant pas exempt d'inconvénients qui nuisent à son efficacité. Premièrement, l'avortement n'est pas toujours accepté par les parents, pour de multiples raisons. Deuxièmement, la diffusion de ce procédé serait ralentie par des facteurs d'ordre politique, social et économique. En troisième lieu, il faut que le père et la mère sachent qu'ils sont porteurs, et cela avant que l'amniocentèse ne soit plus possible. Finalement, lorsque l'on diagnostique la drépanocytose chez l'enfant à naître, les médecins et les spécialistes de la santé qui conseilleront les parents auront de la peine à formuler, pour eux-mêmes déjà, l'étendue des problèmes que la drépanocytose causera à l'enfant. Bien qu'à l'origine de l'anémie falciforme il n'y ait qu'une simple mutation génétique, l'étendue des symptômes cliniques est très grande et il est possible que certaines personnes ne subissent aucun effet grave de la maladie. De nombreux travaux de recherches ont tenté de trouver les facteurs de cette variabilité et dernièrement, on a supposé que le nombre de gènes alpha situés sur les chromosomes des personnes atteintes d'anémie falciforme pourrait être un de ces facteurs. Nous étudierons d'ailleurs les arguments en faveur de cette hypothèse plus loin dans ce chapitre.

### *Le dépistage en Afrique a-t-il un rôle ?*

Le dépistage prénatal et l'interruption de grossesse n'apparaissent donc pas comme la solution à la portée de tous les couples dont les enfants sont susceptibles d'être atteints de drépanocytose, même s'ils peuvent être des instruments précieux du planning familial, surtout dans les pays développés. En revanche, il est peu probable que ces deux procédés se répandent en Afrique, du moins dans un proche avenir, car les moyens existants ne permettent pas d'examiner les fœtus chaque fois que le père et la mère sont porteurs de la maladie. De surcroît, les Africains, pour la plupart, ne savent pas s'ils sont porteurs et ne sont pas favorables à l'avortement.

Répondant à ceux qui voient dans le dépistage prénatal un grand progrès pour l'Afrique et le reste du Tiers monde, le

Dr Konotey-Ahulu, spécialiste ghanéen de la drépanocytose, exprime ses réserves au sujet de l'emploi de cette technique :

«Celui qui présente l'amniocentèse et l'interruption de grossesse comme la panacée de la drépanocytose dans le Tiers monde non seulement fait preuve de naïveté, mais met... également le doigt sur des questions éthiques complexes... Qu'un couple, parmi des milliers, ait recours à cette technique, est une chose; mais c'en est une autre que de présenter le dépistage comme le progrès tant attendu qui éliminera le problème de la drépanocytose. En Afrique-Occidentale uniquement, et voici la naïveté de la proposition, il faudrait 140 000 amniocentèses par million de naissances pour détecter tous les cas d'hémoglobinopathies (maladies dues à une modification des molécules d'hémoglobine). Sans parler des problèmes d'ordre éthique, n'est-il pas grand temps que nous cessions de parler à la fois de "ce grand progrès" et de "son importance pour la santé publique", alors que dans la région nommée uniquement, la population augmente d'un million tous les quatre mois<sup>(8)</sup> ? »

Dans le même article, Konotey-Ahulu cite le cas de plusieurs sujets homozygotes SS de sa connaissance qui mènent une vie active et enrichissante. Voilà qui parle en faveur de son point de vue: même si le dépistage prénatal était réalisable à grande échelle en Afrique, l'élimination des fœtus homozygotes SS serait une mesure exagérée, si l'on tient compte des personnes atteintes d'anémie falciforme qui ont réussi à s'adapter à leur condition.

### *Une maladie où le dépistage prénatal a réussi*

Le cas de la thalassémie bêta, une autre hémoglobinopathie, illustre l'utilisation potentielle du dépistage prénatal et de l'interruption de grossesse pour diminuer la fréquence d'une maladie génétique. La thalassémie bêta, répandue autour de la Méditerranée, a ceci de commun avec la drépanocytose qu'elle accroît la résistance au paludisme. A d'autres égards, elle ne lui ressemble pas du tout: elle ne modifie pas les chaînes bêta, mais les réduit considérablement, voire les élimine. En général,

les sujets homozygotes atteints de thalassémie bêta souffrent de problèmes de santé nettement plus graves que les sujets atteints de drépanocytose et leur vie s'en trouve davantage menacée. En conséquence, le dépistage prénatal et l'interruption de grossesse sont devenus systématiques dans les régions d'Italie et de Grèce et les îles des environs où les cas de thalassémie bêta sont fréquents. Le nombre de naissances d'enfants thalassémiques s'est ainsi réduit considérablement. D'après un rapport antérieur à 1981 :

« La demande de dépistage prénatal augmente rapidement en Grèce où, auparavant, 200 enfants thalassémiques naissaient chaque année. En Sardaigne, de 1976 à 1979, le taux d'enfants atteints est descendu de 1 sur 213 à 1 sur 587. A Ferrare, en Italie, le taux de thalassémiques pour mille naissances était de 1,56 en 1970 et pratiquement de 0 en 1979. A Chypre, 18 thalassémiques sont nés en 1979, alors que l'on en attendait 77... les statistiques pour 1980 et les années postérieures révéleraient un impact encore plus grand des programmes de dépistage<sup>(9)</sup>. »

### *Prévention par dépistage prénatal et avortement*

On peut atteindre des résultats semblables pour la drépanocytose dans les pays développés, du moins si les parents sont persuadés qu'un enfant atteint de drépanocytose est une charge trop lourde pour eux. Toutefois, le dépistage prénatal et l'interruption de grossesse n'ont pas encore eu d'effet notoire sur le nombre de nouveau-nés atteints aux États-Unis : d'une part cette maladie n'est pas assez grave pour que l'avortement s'impose dans tous les cas et d'autre part la mise au point d'un traitement efficace semble imminente. Les familles dont l'un des enfants est déjà atteint de drépanocytose ont plus souvent recours à l'avortement. L'efficacité d'un dépistage général est diminuée par la forte proportion des mères célibataires parmi les femmes enceintes qui risquent de mettre au monde un enfant atteint d'anémie falciforme. Il est donc nécessaire d'axer les recherches sur le traitement des symptômes une fois que l'enfant est né. Cependant, il est utile de passer en revue les résultats obtenus par l'utilisation des enzymes de restriction.

Avant que l'on puisse diagnostiquer la drépanocytose grâce aux enzymes de restriction *MstII*, des chercheurs, notamment Y.W. Kan, médecin chercheur à San Francisco, ont étudié des procédés utilisant d'autres enzymes de restriction. Au début, l'enzyme *HpaI* a permis d'obtenir de bons résultats. Le *HpaI* ne coupait pas l'A.D.N. à l'intérieur du gène de la globine bêta, mais donnait un fragment plus long qui comprenait le gène. Dans la plupart des cas, ce gène se situait sur un fragment de 7 ou de 7,6 kb. Cependant, il est souvent arrivé lors de l'examen du sang des porteurs de la mutation S que le gène de la globine bêta se trouve sur un fragment de 13 kb. Ce fragment *HpaI* de 13 kb était donc révélateur de la mutation S. Malheureusement, ce test ne détectait pas tous les cas de mutation S, car parfois le gène mutant se trouvait sur un fragment de 7,6 kb. Le dépistage prénatal n'était donc pas possible. Lorsque l'on a commencé à utiliser l'enzyme de restriction *MstII*, ce problème a pu être résolu, mais la présence de la mutation S sur les gènes de globine bêta des fragments de 7,6 kb et de 13 kb a des répercussions étonnantes sur l'origine de la falciformation.

La présence de la mutation S sur de longs fragments prouve que le chromosome 11 a subi deux mutations, la première étant la mutation S sur le sixième acide aminé des chaînes bêta, la seconde se situant sur la région adjacente au gène de la globine bêta. Cette seconde mutation change une base du point de reconnaissance du *HpaI*, GTTAAC, qui était à l'origine du fragment de 7,6 kb. Le point n'étant plus attaqué par l'enzyme de restriction *HpaI*, il en a résulté un fragment plus long, de 13 kb. Cependant, la présence de la mutation S sans la mutation adjacente indique que cette première mutation est apparue spontanément à plus d'une reprise.

### *Géographie et mutations S*

C'est en 1980 qu'un rapport de Kan et Dozy sur la fréquence des fragments de 7,6 kb et de 13 kb dans plusieurs régions du monde a apporté les premières preuves de l'origine multiple de la mutation S<sup>(10)</sup>. En Afrique, il y a deux régions où le gène S atteint sa fréquence

maximale: la première a son centre à l'embouchure du Niger, la seconde à l'embouchure du Zaïre (anciennement Congo). Dans la région du Niger et dans les régions voisines, la mutation S est située sur le fragment de 13 kb. En revanche, dans les environs du Zaïre, on ne la trouve que sur le fragment de 7,6 kb. Il est probable que le gène S soit apparu spontanément dans ces deux régions, d'autant plus qu'on a découvert, près du gène de la globine bêta, une autre mutation de la globine bêta qui produit l'hémoglobine C. Cette hémoglobine anormale, dont la fréquence à l'ouest du Niger est proche de celle de l'hémoglobine S, accroît également, semble-t-il, la résistance au paludisme<sup>(11)</sup>.

Dans la forme C de l'hémoglobine, le codon GAG qui code pour l'acide glutamique en sixième position du gène de la globine bêta est remplacé par le codon AAG qui code pour la lysine. Le changement G pour A a lieu dans la base située immédiatement après celle qui de A devient T dans la mutation S (remplacement de GAG par GTG). C'est pour cela que l'on pense que l'hémoglobine C et l'hémoglobine S sont indépendantes l'une de l'autre quant à leur origine et qu'elles dérivent toutes les deux de l'hémoglobine A (ce qui implique la mutation d'une seule base). Si l'hémoglobine C provenait de l'hémoglobine S ou vice versa, il faudrait que deux bases soient modifiées, ce qui est beaucoup moins probable. Cependant, l'on trouve également l'hémoglobine C sur le fragment de 13 kb coupé par les enzymes de restriction *HpaI*. Il est donc probable que la mutation à l'origine du fragment de 13 kb soit antérieure aux deux mutations des hémoglobines S et C. Ainsi, la mutation S a dû apparaître une fois chez une personne habitant le bassin du Niger où le site *HpaI* faisait déjà défaut et une autre fois chez une personne habitant au bord du Zaïre qui possédait ce site. Étant donné que c'est d'Afrique-Occidentale que sont partis la plupart des esclaves à destination de l'Amérique du Nord (alors que ceux qui partaient de la côte sud-ouest étaient en général destinés à l'Amérique du Sud), nul n'est surpris de savoir que chez la grande majorité des Noirs des États-Unis, la mutation est située sur le fragment de 13 kb.

En dehors de l'Afrique tropicale, le gène S se trouve également à de faibles fréquences dans des endroits où le paludisme est ou était endémique. En Afrique du Nord et dans les îles du sud de l'Europe, le gène est situé sur le fragment de

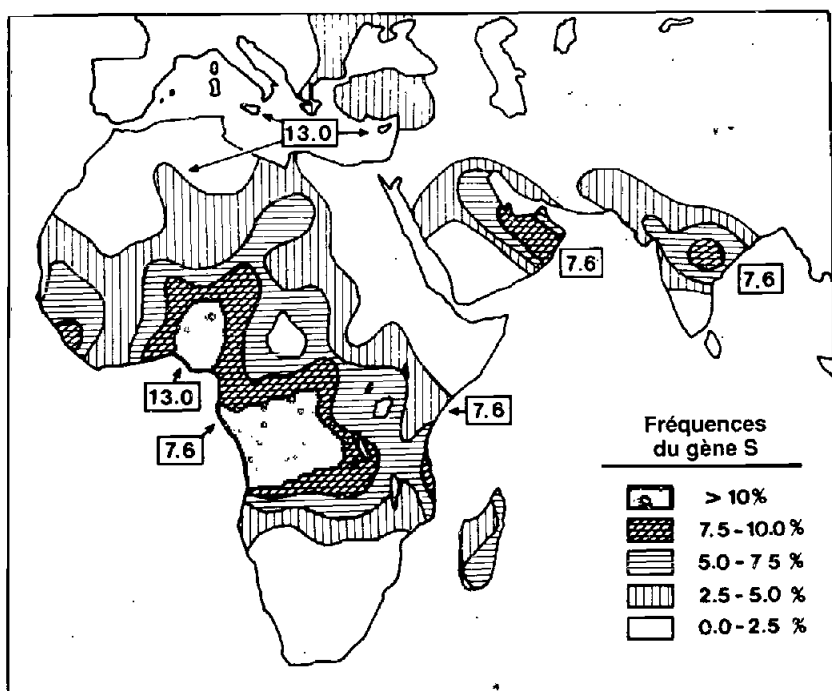


Fig. 7.2.: Carte de la division des gènes en deux groupes selon qu'ils sont situés sur des fragments de 7,6 ou de 13 kb. La région d'Afrique-Occidentale sans chiffre où le gène est très répandu, centrée autour de la Sierra Leone, est peut-être le lieu d'origine du phénotype « sénégalais » découvert par Josée Pagnier et ses collaborateurs (adapté de Kan et Dozey, 1980. Copyright de l'A.A.A.S., 1980).

13 kb, ce qui nous porte à croire que le gène s'est répandu de l'Afrique-Occidentale le long des pistes du Sahara connues depuis l'Antiquité. En Afrique-Orientale, dans la péninsule d'Arabie et en Inde méridionale, le gène se trouve sur le fragment de 7,6 kb (fig. 7.2). Pour les populations de ces contrées, les fragments de restriction ne permettent pas de déterminer si le gène S est apparu spontanément à plusieurs endroits ou s'il s'est répandu après une apparition unique.

D'après des études plus récentes, le gène S aurait une troisième origine, en Afrique. En examinant la structure des fragments coupés par huit enzymes de restriction, Josée Pagnier, chercheuse française à l'I.N.S.E.R.M., et ses collaborateurs ont confirmé l'apparition du gène S à la fois dans le bassin du Niger et dans celui du Zaïre (car les populations concernées ont plusieurs points d'attaque différents pour les



enzymes) et ont découvert une troisième origine, au Sénégal, tout à l'ouest de l'Afrique. Étant donné la similitude entre les structures des fragments allant du Bénin à l'Algérie, il semblerait que le gène ait suivi une route de migration du sud au nord le long des pistes transahariennes que l'on connaît bien. Ces différences ont aidé les anthropologues à retracer l'origine des Noirs dispersés par la traite des esclaves dans les deux Amériques et à reconstituer avec plus de précision l'expansion bantoue. Le type sénégalien de la drépanocytose semble être moins grave que les autres car les personnes qui en sont atteintes produisent plus d'hémoglobine F<sup>(12)</sup>.

### *Variations falciformes*

La thalassémie alpha est une autre maladie des globules rouges qui est directement liée à la falciformation. Les gènes des chaînes alpha de l'hémoglobine sont situés sur le chromosome 16 et ont ceci d'inhabituel que deux exemplaires de ce gène, éloignés environ de 3,7 kb, sont normalement situés sur chacun des deux chromosomes. Une personne normale a donc quatre gènes alpha, deux situés sur le chromosome 16 hérité du père et deux sur le chromosome 16 hérité de la mère. Cependant, l'absence d'un ou de plusieurs gènes alpha est relativement fréquente, surtout chez les personnes d'origine africaine. Cette maladie est connue sous le nom de thalassémie alpha.

On a découvert deux types différents de cette maladie grâce à l'emploi d'enzymes de restriction. Un chromosome peut n'avoir qu'un exemplaire du gène (thalassémie alpha-2) ou aucun gène du tout (thalassémie alpha-1). La thalassémie alpha-1, si elle n'affecte qu'un chromosome, peut être supportée, mais si elle est héritée du père et de la mère, aucune chaîne alpha n'est produite et une fausse couche s'ensuit. La thalassémie alpha-1 est entièrement limitée à certaines régions de l'Asie du Sud-Est. En revanche, la thalassémie alpha-2 est très répandue parmi les personnes de race noire: 1 Noir américain sur 3 en est affecté. Nous pouvons donc en déduire qu'elle confère aux personnes qu'elle touche un avantage sélectif. Comme nous l'avons vu au chapitre 3, la thalassémie bêta accroît la résistance au paludisme et il est probable que la

thalassémie alpha fasse de même, à en juger par les aires de distribution que nous avons mentionnées plus haut. De surcroît, d'après des études récentes, il semble que les symptômes des sujets homozygotes SS soient moins nombreux et moins graves lorsqu'ils possèdent également le gène de la thalassémie alpha-2. Il est permis de penser que la présence de la thalassémie alpha permettrait d'améliorer la santé des personnes atteintes de drépanocytose, mais cette perspective est quelque peu assombrie par le fait que toutes les études ne concordent pas<sup>(13)</sup>.

S'il est vrai que la thalassémie alpha diminue les problèmes causés par la falciformation, on peut s'attendre à constater un taux de survie plus élevé chez les sujets homozygotes SS qui en bénéficient. C'est d'ailleurs le résultat d'une étude de Mears et de ses collaborateurs, mais l'échantillonnage était trop limité pour que leurs conclusions soient définitives. L'avantage de la thalassémie alpha a été démontré avec plus de force par Josée Pagnier et son équipe qui ont étudié sa fréquence dans trois groupes de population africains. Ces chercheurs ont découvert que la fréquence de la thalassémie alpha des sujets atteints de drépanocytose au Sénégal était semblable à la population sénégalaise en général, tandis que les sujets atteints de cette maladie dans le bassin du Niger et dans celui du Zaïre avaient un taux de thalassémie environ deux fois supérieur à la moyenne de la population de ces deux régions. Il semble que les Sénégalais, moins gravement affectés par la drépanocytose, à cause de l'effet modérateur du taux relativement élevé d'hémoglobine F, aient moins besoin de la thalassémie alpha que les personnes d'autres régions d'Afrique où le taux d'hémoglobine fœtale est relativement bas<sup>(14)</sup>.

De toute évidence, il faudra, pour connaître l'anémie falciforme dans tous ses détails, étudier avec soin l'influence de ces facteurs génétiques, entre autres. Ainsi, une forme de cette maladie répandue en Arabie Saoudite semble devoir son caractère relativement bénin au taux élevé d'hémoglobine F. Bien que des taux élevés d'hémoglobine F ne soient pas aussi répandus chez les Noirs que la thalassémie alpha, des études complémentaires des fondements moléculaires de cet état pourront déboucher sur de nouvelles possibilités de traitement à l'échelle des gènes. Il est permis d'espérer qu'à l'avenir, le dépistage prénatal de la thalassémie alpha-2 ou d'autres marqueurs

chromosomaux ayant un lien avec la gravité de la maladie deviendra chose courante. Grâce à ces connaissances supplémentaires, il sera peut-être plus facile de décider de mettre un terme (ou non) à la grossesse, lorsque le fœtus est homozygote SS. Mais l'acte de décision, difficile en lui-même, sera rendu encore plus complexe par l'hypothétique mise au point d'un traitement de l'anémie falciforme. Des substances agissant directement sur l'hémoglobine S ou sur la membrane du globule rouge apparaissent, en attendant une substance capable d'activer les gènes, comme les meilleurs espoirs d'allègement des symptômes de la falciformation, à la lumière du chapitre suivant.

## *Chapitre 8*

# A la recherche d'agents antifalciformants

Si le dépistage prénatal de la drépanocytose et l'interruption de grossesse lorsque le fœtus en est atteint deviennent chose courante, le nombre de naissances de sujets homozygotes SS aux États-Unis et dans d'autres pays développés fléchira sans doute. Mais ces procédés ne seront pas d'un grand secours pour réduire de façon remarquable le nombre de nouveau-nés atteints d'anémie falciforme dans les autres régions du monde. En fait, l'amélioration des soins médicaux pour combattre les premiers effets de la drépanocytose fera sans doute s'élever le nombre de sujets homozygotes SS dans le monde. Aux États-Unis, cet accroissement sera limité, car le taux de survie y est déjà élevé, mais il pourra être très grand en Afrique. Par conséquent, le besoin de disposer de médicaments antifalciformants efficaces se fera de plus en plus pressant. Notre société garde une foi inébranlable dans la pharmacologie, capable d'inventer de nouveaux médicaments pour lutter contre les maladies les plus graves, comme le cancer. Les progrès réalisés dans le passé justifient cette foi, dans une large mesure. Si, au début de ce siècle, l'espérance de vie moyenne aux États-Unis et en Europe n'atteignait pas quarante-cinq ans, elle dépasse actuellement soixante-dix ans grâce à l'usage d'antibiotiques et de vaccins, qui ont considérablement diminué l'impact des maladies infectieuses, et grâce aux progrès réalisés dans d'autres domaines de la santé, comme la nutrition et l'hygiène.

## *Le défi pharmacologique de l'anémie falciforme*

Si la pharmacologie moderne a réussi à éliminer certaines maladies, l'anémie falciforme, elle, présente un certain nombre de problèmes contre lesquels butent tous les efforts de mise au point d'un traitement définitif. Étant donné que la falciformation est le fruit d'une modification génétique de l'hémoglobine, une protéine abondante dans le corps, ce traitement exigerait des manipulations génétiques qui dépassent nos moyens actuels. Notre seul espoir est de pouvoir traiter à long terme les symptômes pour éviter les effets les plus nuisibles de la maladie. Pour cela, il faudrait administrer aux patients un médicament qui agisse soit sur les gènes, soit sur l'hémoglobine, soit encore sur un autre aspect de la vie cellulaire. On commence à peine à étudier des substances qui, agissant sur l'A.D.N., stimulent la synthèse d'hémoglobine F. Depuis une dizaine d'années l'on mène des recherches pour trouver un traitement des symptômes à l'aide de substances chimiques qui agissent directement sur les molécules d'hémoglobine S. On a récemment étudié certaines substances qui agissent sur la membrane des drépanocytes. Si aucun médicament efficace n'a été découvert, les chercheurs n'en ont pas moins gagné en expérience. Ce sont ces possibilités thérapeutiques qui retiendront notre attention<sup>(1)</sup>.

Avant que la structure détaillée des fibres d'hémoglobine S soit connue, Makio Murayama, se fondant sur le fait que la valine est à l'origine de la falciformation, a émis l'hypothèse que les interactions entre les molécules d'hémoglobine S, qui les amènent à former des fibres, sont hydrophobes (elles craignent l'eau). Comme une tache d'huile qui flotte sur l'eau, les substances hydrophobes ont tendance à rester ensemble, car elles sont insolubles dans un environnement aqueux. La valine ayant de fortes propriétés hydrophobes, on a pensé que des substances capables de rompre les interactions hydrophobes peuvent gêner la falciformation et redonner aux drépanocytes leur forme première. L'urée, une molécule organique extrêmement simple, est une de ces substances. Présente dans l'urine, elle sert à excréter les déchets azotés<sup>(2)</sup>.

## *Les premières tentatives thérapeutiques*

Au début des années soixante-dix, R.M. Nalbandian semblait avoir obtenu quelques résultats positifs en traitant des patients à l'urée<sup>(3)</sup>. Malheureusement, des études en double-aveugle (où deux groupes de patients reçoivent un placebo dans le premier cas et le médicament à l'examen dans le second, sans que ni les patients ni le médecin présent ne connaissent la véritable nature des substances) ont démontré plus tard que l'urée n'allégeait nullement les crises d'anémie falciforme. Surtout dans le cas de cette maladie, il est important de conduire ces tests de façon aussi minutieuse que possible car les patients se remettent de ces crises au bout de quelques jours, même sans traitement précis.

Pendant que l'on croyait que l'urée pourrait alléger les maux de la falciformation, Anthony Cerami et James Manning sont parvenus à mieux comprendre son mode d'action<sup>(4)</sup>. Ils ont remarqué que l'urée se décompose lentement en petites quantités de cyanate, une substance chimique qui entre en réaction avec les protéines. Ils ont donc imaginé que l'on pouvait attribuer aux petites quantités de cyanate les effets positifs d'un traitement à l'urée. En traitant des globules isolés au cyanate, ils ont pu démontrer que cette substance limitait l'étendue de la falciformation. Lorsque le cyanate réagit avec l'hémoglobine, il gêne certaines interactions qui stabilisent l'état T et la transition allostérique se fait en faveur de l'état R (voir chapitre 5). Par conséquent, l'hémoglobine se fixe plus fortement à l'oxygène, le nombre de molécules à l'état T diminue, à l'instar du nombre des fibres qui provoquent la falciformation.

Ces résultats ont fait naître l'espoir d'aboutir à un traitement de la falciformation, et l'on est vite venu à expérimenter en clinique le cyanate sur l'homme. Mais on a dû mettre un terme à ces essais, car de graves effets secondaires sur le système nerveux des patients se sont fait sentir. On n'a pourtant pas renoncé à utiliser le cyanate pour guérir les malades atteints de drépanocytose en prélevant sur eux des échantillons de sang. On a fait quelques essais : on a prélevé du sang que l'on a traité au cyanate avant de le rendre au corps du patient, le cyanate superflu ayant été éliminé (administration extracorporelle du médicament). Mais l'effet de cette technique sur la

falciformation n'a pas été encourageant. Il semble que le cyanate ne soit pas aussi efficace contre les crises que ce que les tests en laboratoire avec des drépanocytes laissaient espérer. Même si les tests avaient été plus positifs, la méthode extracorporelle n'aurait pas convenu à de nombreux centres médicaux pour des raisons pratiques et financières. On a donc cessé de voir, dans le cyanate, l'agent falciformant pouvant être administré aux patients<sup>(5)</sup>.

### *La guerre déclarée contre l'anémie falciforme*

Ces dix dernières années, on a proposé et testé en laboratoire des dizaines d'autres substances considérées comme des agents antifalciformants potentiels. Certains agissent sur la membrane des globules rouges en modifiant l'équilibre des ions et de l'eau pour réduire la falciformation. La déshydratation des globules aidant la falciformation, il est possible que des substances permettant de se réhydrater aient des effets bénéfiques. Si les agents antifalciformants testés en laboratoire donnent des résultats modérément encourageants, peu d'entre eux sont suffisamment prometteurs (ou impliquent des substances d'un assez faible niveau de toxicité) pour justifier leur expérimentation sur des patients. Aucun n'a soulagé de façon spectaculaire les souffrances des malades atteints de l'anémie falciforme. Ainsi, en est-il du Cétiedil, par exemple, dernière substance testée, qui ne soulage que légèrement la souffrance des patients en crise<sup>(6)</sup>.

### *Mais le nerf de la guerre, lui, fait défaut*

A l'heure actuelle, aucun agent antifalciformant n'est administré de façon routinière aux victimes de l'anémie falciforme. Quelques substances sont modérément prometteuses, mais les obstacles restent nombreux. Ainsi, bien que l'on connaisse pratiquement tous les aspects moléculaires de la falciformation, nous n'avons pas encore réussi à mettre au point un traitement efficace. Presque toutes les substances permettant de guérir d'une maladie ont été découvertes en

procédant par élimination et non par une conception rationnelle. Il est peu probable que l'on trouve de quoi financer un vaste programme de recherche dans le domaine de l'anémie falciforme, car le nombre de patients atteints de drépanocytose est, en comparaison, bien plus modeste que ceux qui souffrent du cancer ou de maladies cardio-vasculaires, pour ne donner que deux exemples. De surcroît, on ne peut tester les substances sur les animaux car ils ne souffrent pas de drépanocytose. La falciformation que l'on a décelée chez certaines espèces de cerfs et chez d'autres ongulés est favorisée par l'oxygénation et non par la désoxygénation, comme c'est le cas chez l'homme. Par conséquent, l'on n'est pas pris dans le cercle vicieux de la falciformation qui stimule la désoxygénation favorisant à son tour la falciformation. Il ne serait donc pas utile d'étudier les effets de substances antifalciformantes sur le cerf. Étant donné qu'il n'y a pas de modèle animal ou de fonds pour l'étude à grande échelle d'une substance efficace, la recherche d'agents antifalciformants repose sur l'examen de drépanocytes isolés de sujets homozygotes SS ou d'hémoglobine S purifiée, mais comme l'illustre le cas du cyanate, ces tests sont très limités.

### *Quels seront les atouts de futurs médicaments?*

C'est sur des substances chimiques entrant en réaction directe avec l'hémoglobine que portent la plupart des programmes de recherche. Deux sortes de composés ont été utilisés: 1) ceux qui ne se fixent pas de façon irréversible, ne formant ainsi pas de nouvelles liaisons chimiques covalentes, et 2) ceux qui se fixent de façon irréversible en formant une liaison covalente avec une partie de la molécule d'hémoglobine S. De façon générale, les substances capables de traiter des maladies humaines sont non covalentes. On croyait au début que l'urée, incapable de former des liaisons covalentes avec les protéines, agissait de cette façon. Quant au cyanate, on supposait qu'il agissait de façon covalente. Les réactions covalentes ont un grand avantage: les produits de la réaction sont permanents et s'accumulent sans que l'agent soit présent à fortes doses. En revanche, les agents non covalents doivent être administrés à hautes doses pour que leur concentration leur



permette de se fixer à une partie appréciable des molécules visées. En revenant aux agents covalents, il faut noter qu'ils sont souvent toxiques et qu'on ne peut pas toujours éviter leurs effets nuisibles, à l'instar du cyanate.

Qu'elles soient covalentes ou non, ces substances doivent empêcher la formation des fibres par les molécules d'hémoglobine S ou défaire ces fibres une fois qu'elles sont constituées. Pour ce faire, on peut empêcher soit directement les contacts intermoléculaires qui stabilisent les fibres, soit indirectement en augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Étant donné que c'est surtout l'hémoglobine S à l'état T (dés-oxygéné) qui forme des fibres, l'accroissement de l'affinité de l'hémoglobine S pour l'oxygène réduirait la fraction des molécules à l'état T, partiellement saturées d'oxygène, par conséquent la formation de fibres. En déplaçant vers la gauche la courbe de fixation de l'oxygène (voir note 7, chapitre 5), une substance permettrait à un plus grand nombre de molécules d'hémoglobine S de rester oxygénées (c'est-à-dire à l'état R) à un taux de pression d'oxygène donné.

### *La gymnastique n'est pas bonne pour tout le monde*

Les substances antifalciformantes qui empêchent les fibres de se former déplacent vers la gauche la courbe de fixation de l'oxygène, car les fibres la poussent vers la droite. Cependant, plusieurs composés antifalciformants agissent en totalité ou en grande partie par un mécanisme indirect: en élevant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène sans rompre les contacts intermoléculaires dans les fibres. Bien que l'on ne puisse exclure l'emploi d'une substance antifalciformante efficace capable seulement d'élever l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, plusieurs problèmes restent à résoudre. Ainsi, si l'on traite un patient avec ce genre de substances, il pourra passer par une période où la diminution de la falciformation allégera les problèmes d'anémie causés par la maladie. Cependant, si ce patient se trouve un jour avec un sang inhabituellement pauvre en oxygène, à la suite d'exercices physiques par exemple, la falciformation pourra augmenter brutalement et la crise qui en résultera sera plus grave qu'avant le traitement car

l'anémie était moins forte. De surcroît, étant donné que les globules rouges traités auront tendance à retenir leur oxygène, les globules non traités seront encore plus désoxygénés et se falciformeront encore plus. Les substances qui agissent par ce mécanisme indirect peuvent donner des résultats encourageants à court terme, mais comportent beaucoup de risques à long terme. Il est clair que ces détails délicats rendent bien plus ardue la mise au point d'un agent antifalciformant performant.

Des nombreux composés étudiés en réaction avec l'hémoglobine, les composés covalents sont ceux dont on connaît le mieux les sites de réactivité sur la molécule d'hémoglobine S, bien que l'on commence à avoir une meilleure connaissance des agents non covalents grâce à l'emploi de la cristallographie aux rayons X. Pour les réactifs covalents, deux tactiques ont été suivies: 1) choisir une cible, puis façonner les agents de manière à augmenter leur réactivité avec la cible, et 2) identifier des agents possédant des caractéristiques antifalciformantes puis les modifier pour améliorer ces caractéristiques. Dans ce dernier cas, le chercheur ne connaît pas toujours le site de réactivité précis.

### *Comment modifier chimiquement une protéine*

En général, la cible spécifique par laquelle on peut modifier chimiquement une protéine est la poche moléculaire qui la fixe fortement à un métabolite ou petit substrat, car seule la structure moléculaire d'un tel «site actif» est assez détaillée pour qu'elle soit spécifique. Les zones de la surface de l'hémoglobine S qui prennent part aux contacts intermoléculaires de l'hélice de la falciformation ne montrent aucune caractéristique qui fasse d'elles des cibles spécifiques. Étant donné que les contacts ne se font qu'à des concentrations élevées d'hémoglobine, ils sont en général très faibles et par conséquent non spécifiques. Le site actif de la fonction première de la molécule d'hémoglobine est la poche de fixation de l'hème, mais il ne constitue pas une cible valable car l'hème se fixe si fortement aux chaînes de globine qu'il empêche l'action de tout agent à ce site.

## *Des réactifs conçus pour l'hémoglobine*

L'hémoglobine possède également une poche de fixation de l'effecteur moléculaire 2,3-diphosphoglycérate (D.P.G.) et cette poche, située entre les chaînes bêta (voir *fig. 5.1*), a les propriétés d'un site actif. Ce site a été exploité par certaines recherches qui étudient l'aspirine et ses dérivés. Avec le temps, on a mis au point des composés destinés très spécifiquement au site du D.P.G., notamment un double dérivé de l'aspirine (diaspirine) qui entre en réaction avec les deux chaînes bêta à l'endroit où elles se fixent normalement au D.P.G. Une liaison transversale unit alors les deux résidus de lysine bêta-82, provoquant une légère rétraction de la poche réceptrice adjacente contenant notamment la phénylalanine bêta-85 qui se lie au résidu valine bêta-6 de la molécule adjacente d'hémoglobine S. Il semble que ce soit à cette rétraction que l'on doive l'affaiblissement des interactions moléculaires ; par conséquent, la diminution de la formation des fibres et de la falciformation. Dans les molécules qui réagissent avec la diaspirine, le D.P.G. ne peut plus être fixé. Les composés de ce type sont des agents antifalciformants potentiels, bien que, en empêchant la fixation du D.P.G., ils accroissent l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, ce qui pourrait compliquer leur emploi. Ces molécules n'ont pas encore dépassé le stade préliminaire des recherches<sup>(7)</sup>.

L'atome de soufre de la cystéine est une autre cible naturelle de l'hémoglobine. Cette molécule possède trois paires de résidus de cystéine, mais la paire bêta-93 est la seule qui réagit fortement à certaines substances chimiques. Plusieurs de ces composés, surtout des agents appelés thiols, réagissent aux résidus de cystéine particulièrement lorsque l'hémoglobine est en conformation oxygénée (état R). L'effet antifalciformant des agents thiols a fait l'objet de plusieurs travaux de laboratoire : Garel et ses collaborateurs ont décrit 21 agents thiols dont plusieurs sont des agents antifalciformants<sup>(8)</sup>. Dans la plupart des cas, les effets antifalciformants des agents thiols se combinent avec un accroissement de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, bien que, dans certains cas, ils empêchent directement la formation des fibres : processus que l'on peut éventuellement attribuer à la déformation de la poche réceptrice de chaque molécule d'hémoglobine S liant la valine bêta-6

de la molécule qui lui fait face dans l'autre brin. Les résidus importants de cette poche réceptrice, la phénylalanine bêta-85 et la leucine bêta-88, ne se trouvent qu'à quelques tours de la cystéine bêta-93 de la même partie de l'hélice alpha. Si la cystéine bêta-93 est, sur l'hémoglobine, une cible très spécifique des agents thiols, il est également possible que d'autres protéines réagissent à un de ces agents, les rendant ainsi toxiques. De plus, l'albumine, abondante dans le sérum, contient de la cystéine qui pourrait absorber une grande partie des agents avant qu'ils ne pénètrent dans les globules rouges. Et, troisième difficulté, les liaisons entre des agents thiols et des protéines sont relativement labiles.

### *Des substances trop toxiques pour être curatives*

En plus de ces cibles évidentes, l'on a identifié un certain nombre d'autres sites grâce à la réactivité spécifique de certains agents. Ainsi, l'aldéhyde glycérique réagit de préférence avec la lysine alpha-16 et empêche ainsi la falciformation. Le résidu de lysine est situé au point de contact intermoléculaire entre les brins des fibres. La moutarde azotée, en entrant en réaction avec l'histidine, gêne considérablement la falciformation. Son extrême toxicité limite sérieusement son utilisation en tant qu'agent antifalciformant, mais d'autres substances pourraient bénéficier de ses propriétés autorisant ces réactions. On a également découvert d'autres aldéhydes qui possèdent des propriétés antifalciformantes, ainsi que d'autres sortes d'agents covalents qui entrent en réaction avec des zones précises de la molécule d'hémoglobine. Ce sont notamment des agents bifonctionnels et l'acide éthacrynique, connu pour ses propriétés diurétiques<sup>(9)</sup>.

### *Toute molécule n'est pas identique à son reflet*

La formation des fibres peut également être entravée par bien d'autres agents qui se lient de façon non covalente, comme l'éthanol et d'autres solvants organiques polaires; mais la recherche d'un agent antifalciformant non covalent a

surtout pris en compte les agents possédant une structure plus complexe. Lorsqu'un atome de carbone est lié à quatre groupements différents, les molécules ainsi formées peuvent avoir deux configurations spatiales différentes telles une forme et son image renvoyée par un miroir. Étant donné que les solutions pures de ces formes renvoient la lumière polarisée dans des sens opposés, elles ont reçu le nom de « stéréoisomères ». Parmi les agents falciformants non covalents, ce sont surtout des antifalciformants stéréospécifiques, des acides aminés, qui ont fait l'objet d'études. Dans le cas des acides aminés, on désigne par les lettres D et L les deux stéréoisomères. Les protéines n'étant composées que d'acides aminés dans la configuration L, la plupart des composés étudiés pour leurs propriétés falciformantes sont également du genre L. L'hydrophobicité est l'effet antifalciformant le plus répandu de nombreux peptides et dérivés d'acides aminés découverts par des chercheurs et l'un des acides aminés les moins polaires, la phénylalanine à l'état L et ses dérivés, possède d'ailleurs des propriétés antifalciformantes relativement élevées. En résumé, l'amélioration des propriétés antifalciformantes des agents non covalents pourrait déboucher sur la découverte d'une substance antifalciformante utilisable, mais il faudra encore trouver le moyen d'obtenir et de maintenir une concentration de cette substance assez élevée dans le sang. Pour ce faire, le patient devra quotidiennement absorber de grandes quantités du composé, allant peut-être jusqu'à une livre par jour<sup>(10)</sup>.

### *Sur la piste de produits naturels*

Le D.B.A., composé non covalent analogue à un produit naturel possédant des vertus antifalciformantes, présente un intérêt spécial. On pense que le D.B.A. est le principe actif d'un bâtonnet en usage en Afrique qui, lorsqu'on le mâche, est censé protéger, dans une certaine mesure, contre la falciformation. L'idée de traiter la falciformation avec le dérivé d'un produit naturel d'origine africaine a suscité l'enthousiasme, mais des études plus poussées ont donné des résultats plutôt décevants<sup>(11)</sup>. Cependant, il semble raisonnable de poursuivre la recherche d'une plante médicinale possédant des vertus anti-

falciformantes, surtout si l'on garde à l'esprit que des aspects d'ordre alimentaire pourraient avoir des effets sur les propriétés de l'hémoglobine S. Si nous avons tendance aujourd'hui à attribuer la découverte de nombreux médicaments au génie des chercheurs travaillant en laboratoire, les premières découvertes de substances chimiques précises, la morphine au début du XIX<sup>e</sup> siècle et dans la deuxième moitié de ce même siècle, la quinine et la digitaline, devaient presque tout aux plantes médicinales.

Découverte dans l'extrait de l'écorce d'un arbre sud-américain, la quinine a une histoire particulièrement intéressante car elle est liée au paludisme. Utilisée contre la fièvre, l'écorce arrive en Europe au XVII<sup>e</sup> siècle, mais il est fort possible qu'elle ait été utilisée bien avant par les Indiens d'Amérique du Sud. Selon certaines sources non attestées, ce médicament a permis le rétablissement spectaculaire de la comtesse Del Chinchón, épouse du vice-roi du Pérou, qui souffrait d'un fort accès de fièvre tous les trois jours. Cette intermittence est un des symptômes du paludisme. La comtesse est devenue si célèbre que Linné, un siècle plus tard, baptisera de son nom l'arbre en question: *cinchona*. L'écorce du *cinchona* a été apportée à Rome en grandes quantités par les jésuites et les vertus thérapeutiques des extraits au goût amer lui ont valu sa célébrité en Europe.

Après bien des (més)aventures, le *cinchona* a pu être décrit dans son habitat de manière scientifique au XIX<sup>e</sup> siècle, peu avant que la quinine ne fût isolée par Joseph Pelletier et Joseph Caventou. La production de masse commencée peu après a failli faire disparaître l'espèce. Les Néerlandais à Java et les Anglais en Inde ont essayé de planter des *cinchonas*, mais leurs arbres ne contenaient pas beaucoup de quinine. De toute évidence, les Indiens du Pérou n'avaient pas divulgué aux Européens quelle espèce de *cinchona* produisait le plus de quinine. Finalement, un Anglais du nom de Ledger a réussi à se procurer des pousses de l'arbre le plus productif, le *Cinchona ledgeriana*, et les Néerlandais ont mis sur pied des plantations à Java. A la veille de la Seconde Guerre mondiale, la production annuelle atteignait 1500 tonnes. Lorsque les Japonais ont envahi Java pendant la Seconde Guerre mondiale, l'approvisionnement a été arrêté et l'on a commencé à chercher des produits de remplacement synthétiques. Depuis, plusieurs

d'entre eux, dont la chloroquine, ont été largement utilisés pour combattre le paludisme. Mais, le *plasmodium* devenant de plus en plus résistant à ces nouveaux produits, la quinine a été réintroduite, surtout en Asie du Sud-Est<sup>(12)</sup>.

*Un paradoxe passionnant : on trouve d'abord le médicament, on cherche ensuite la maladie*

L'histoire de la quinine montre clairement que l'on peut découvrir un médicament efficace avant de définir la maladie qu'il combat. On administrait, en effet, de la quinine, en cas de fièvre, avant d'avoir découvert que le paludisme était une maladie transmise par un moustique. D'ailleurs, le mot « malaria », synonyme de paludisme, vient de l'italien « mauvais air », faisant référence au mauvais air des marais censé provoquer la maladie. De même, il est possible que l'on ait découvert en Afrique un traitement naturel des symptômes de l'anémie falciforme tout en ne sachant rien des drépanocytes. Il faudrait donc continuer les recherches dans ce sens en Afrique. Cette substance naturelle, la quinine, a été découverte, ironie du sort, en Amérique du Sud et non pas en Afrique. Si l'on avait découvert très tôt en Afrique une substance végétale antipaludique, le gène S n'aurait peut-être pas conféré à ses porteurs un avantage sélectif et la drépanocytose ne serait peut-être pas aujourd'hui un grave problème de santé. De fait, la présence de cette plante antipaludique pourrait expliquer la basse fréquence d'hémoglobinopathies en Amérique du Sud aujourd'hui.

*Les rituels seraient-ils aussi curatifs que les plantes ?*

L'emploi de plantes à usage médicinal est attesté à Babylone, en Égypte et en Chine, dès l'Antiquité. Mais, bien que les hommes des sociétés indigènes fussent passés maîtres dans l'art de désigner les nombreuses plantes de leur environnement et d'en imaginer des emplois ingénieux, la science moderne a tiré bien peu de produits intéressants de cette abondante source de

savoir et de traditions. Voici pourquoi: dans ces sociétés, l'administration des médicaments naturels va de pair avec toute une série de rites où le rôle de la plante est aussi symbolique que physiologique. Quelle est donc la valeur de la connaissance acquise par les sociétés primitives? Pour J.-M. Pelt, le dilemme se pose de la façon suivante:

Telle est la force, mais aussi la faiblesse de l'empirisme et de la vie au sein des sociétés traditionnelles: une organisation très précise, très codifiée; des traditions immuables, solidement ancrées, qui assurent un profond sentiment de sécurité, interprétant la maladie et intégrant la mort dans des systèmes de valeur cohérents et uniformément admis par tous; mais, en même temps, de fausses croyances ou des interprétations erronées, qui perpétuent de génération en génération les mêmes erreurs, sources de drames et de souffrances. Bref, un tris'impose. Rejeter tout en bloc, c'est se priver de la possibilité de nouvelles découvertes: condamner ces pratiques sous prétexte qu'elles ne sont pas «scientifiques», c'est l'attitude la plus antiscientifique qui soit. Mais accepter tout en bloc, c'est vouloir retourner au passé, au nom d'un rêve rousseauiste et utopiste<sup>(13)</sup>.

L'utilisation des connaissances de la médecine traditionnelle est donc rendue très difficile par l'ambivalence des plantes, symboles et médicaments à la fois. Cela est surtout vrai de l'Afrique où l'on attribue depuis toujours la maladie à des esprits et l'efficacité d'un médicament au pouvoir du docteur ou guérisseur plutôt qu'à ses propriétés. De plus, la maladie est «personnalisée», étant donné que, dans la tradition africaine, chaque personne tombe malade sous l'effet conjugué de plusieurs forces. Les médicaments qui lui sont prescrits sont donc susceptibles de varier énormément, même si les symptômes restent les mêmes. Le dosage peut représenter une difficulté supplémentaire, car les prescriptions des guérisseurs ne sont jamais constantes, ce qui entraîne des résultats inattendus. Dans un rapport qu'il a publié sur les guérisseurs du Cameroun, L. P. Aujoulat dit que les accidents ne jettent pas le discrédit sur la substance ou sur le guérisseur, mais qu'on les explique en disant que «le médicament était trop fort pour le patient». Le guérisseur avertira peut-être le malade que le



médicament pourrait être trop fort, mais cela ne semble pas en général le dissuader<sup>(14)</sup>.

### *L'Ancien Testament au secours de la virilité*

En reconnaissant au II<sup>e</sup> siècle de notre ère l'importance du dosage, Galien a posé un jalon dans la tradition de la médecine par les plantes, en Europe. Il semble qu'auparavant les médecins n'accordaient pas d'importance au dosage, et dans la Bible, les plantes médicinales n'ont joué qu'un rôle effacé. C'est dans une divinité toute-puissante que reposait, selon l'Ancien Testament, la solution à un problème ou à une maladie. Meyer n'a trouvé dans l'Ancien Testament qu'une seule mention de l'utilisation médicale des plantes : stimulation de la virilité par absorption de la mandragore. Soigner par les plantes était, depuis l'avènement du christianisme, surtout du ressort des monastères et même eux ont connu parfois des réformes qui voulaient mettre un terme à cette pratique. Sans doute le jardin de Mendel plongeait-il ses racines dans la coutume monastique de l'emploi des plantes médicinales.

La difficulté d'évaluer l'effet d'un produit naturel particulier se trouve augmentée quand l'on sait que, dans les sociétés primitives, le patient reçoit, en général, un mélange de 5 ou 6 plantes. Il est intéressant de noter que ce procédé pourrait être repris par la pharmacologie moderne pour lutter contre la drépanocytose. En effet, la quantité d'hémoglobine à modifier est si grande (jusqu'à un kilogramme dans le sang) qu'une substance antifalciformante employée seule deviendrait toxique étant donné la quantité requise. A cette dose, les critères de spécificité et de sécurité de la pharmacologie seraient difficiles à respecter, même pour une substance aussi courante que l'aspirine. En revanche, un mélange de plusieurs substances pourrait donner de bons résultats.

### *Des arbres guérisseurs bien singuliers*

A l'instar de la quinine, l'aspirine est un médicament

connu de longue date. C'est en cherchant une substance fébrifuge que l'on a extrait ce produit de l'écorce du saule qui donne, comme l'écorce du cinchona, un principe amer. Les premiers savants à avoir étudié cette substance prétendaient que si les saules avaient le pouvoir de calmer la fièvre causée par des pieds humides, c'était parce qu'ils prospéraient dans les zones humides, et que s'ils soulageaient les douleurs articulaires, c'était grâce à la souplesse de leurs branches. Si cette argumentation semble farfelue au lecteur d'aujourd'hui, elle n'en a pas moins été présentée avec le plus grand sérieux possible devant la Royal Society of London en 1763. L'inexactitude de ces arguments n'a pas empêché un chercheur d'isoler un principe actif, appelé salicine, de l'écorce du saule. On a également isolé l'aldéhyde salicylique de la reine-des-prés (ou spirée ulmaire), plus tard oxydé en acide salicylique. Et c'est un chimiste de la Société pharmaceutique Bayer qui en a synthétisé un dérivé acétylé, l'acide acétylsalicylique, mettant l'aspirine sur la voie du succès. Le mot « aspirine » a été formé à partir du « a » de « acétylé » et de « spir », du nom de la spirée dont l'aspirine est en partie dérivée<sup>(15)</sup>.

Si l'action fébrifuge et analgésique de l'aspirine a des résultats spectaculaires, son mécanisme reste peu connu. De nombreux spécialistes affirment que si l'aspirine avait été découverte récemment, la Food and Drug Administration\* ne l'aurait sans doute pas homologuée en raison de ses effets secondaires (douleurs gastriques entre autres) et de la difficulté que l'on a à déterminer son efficacité. L'aspirine se heurtant à ces problèmes, nous pouvons aisément imaginer ceux que rencontrerait aujourd'hui un agent antifalciformant qui doit également être administré à haute dose. Des substances porteuses de promesses, efficaces en laboratoire sur des drépanocytes, devront répondre à de sévères critères de sécurité et d'efficacité avant d'être utilisées à grande échelle, les personnes souffrant d'anémie falciforme étant souvent astreintes à suivre un long traitement.

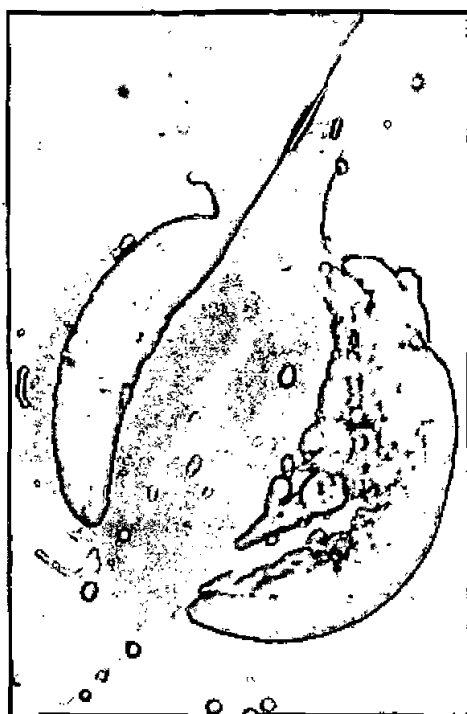
\* Autorité de surveillance des produits alimentaires et des médicaments aux États-Unis (N.d.T.).

## *Vers un bilan des stratégies thérapeutiques*

Les recherches entreprises depuis plusieurs années n'ont pas encore abouti à la mise au point d'une substance antifalciformante pouvant être utilisée systématiquement. Il serait donc souhaitable d'envisager d'autres traitements possibles de l'anémie falciforme, en agissant notamment sur la membrane des globules rouges et, comme nous l'avons vu au chapitre 7, sur le gène de la globine bêta. Ainsi, un mécanisme d'administration sélective permettant d'enfermer des substances antifalciformantes dans des membranes s'incorporant uniquement aux globules rouges réduirait la dose nécessaire de médicaments agissant sur l'hémoglobine. De nombreuses étapes doivent encore être franchies avant de parvenir à ce mécanisme, mais les résultats des études préliminaires sont suffisamment probants pour que les recherches continuent. Il serait également utile, sans doute, de mettre au point des médicaments combattant les effets secondaires de la falciformation, car l'une des conséquences de ce mal est de rendre les globules rouges « collants ». Il semble que cette viscosité joue un rôle dans l'apparition des symptômes cliniques de la drépanocytose. Hebbel et ses collaborateurs ont indiqué que des globules rouges mis en contact avec des cellules endothéliales (cellules qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins) adhèrent plus fortement à ces cellules s'ils proviennent de sujets homozygotes SS que de sujets homozygotes AA. Pour mettre au point des substances antifalciformantes, il est donc également possible d'envisager des substances qui réduisent la capacité d'agglutination des globules rouges à l'endothélium<sup>(16)</sup>.

La viscosité n'est qu'une des manifestations de la falciformation sur les membranes. Celles-ci sont composées de couches de phospholipides, molécules dont la tête est polaire et la queue non polaire. Toutes les cellules sont entourées d'une double couche de lipides se touchant aux extrémités, couche qui contient les protéines transportant les substances d'un côté à l'autre de la membrane. On peut distinguer plusieurs sortes de phospholipides selon la nature du composé qui en est la tête: la choline dans le phospholipide phosphatidylcholine (abrégié en, PC), l'éthanolamine dans le PE et la sérine dans le PS. Dans un globule rouge normal, la plupart des PC se trouvent dans la couche extérieure, les PE et les PS dans la

couche intérieure. La falciformation entraîne la déstabilisation de la double couche des lipides formant la membrane, les PE et les PS pouvant ainsi accéder à l'extérieur. Cette situation est sans doute liée au déchirement de petites vésicules de la membrane, appelées spicules, à la pointe des drépanocytes. Ces modifications de la surface des globules rouges, notamment des modifications des propriétés ou de la distribution des protéines, augmentent sans doute leur viscosité. Une substance abaissant cette viscosité réduirait la gravité des symptômes de la drépanocytose. Il est fort possible que l'on obtienne de bons résultats avec des doses bien plus faibles que s'il s'agissait d'un médicament agissant sur l'hémoglobine, car le nombre de molécules contenues dans la membrane d'un globule rouge est beaucoup moins élevé que le nombre de molécules d'hémoglobine à l'intérieur du globule rouge<sup>(17)</sup>. Dans la plupart des cas,



**Fig. 8.1 :** Photographie prise au microscope électronique d'un drépanocyte partiellement lysé. La lyse provoquée par la coloration par contraste à la pointe du globule libère la membrane qui reprend sa forme ovale, tandis que les faisceaux gardent leur disposition en forme de faux.

les membranes des drépanocytes ne sont pas irréversiblement déformées, car une lyse partielle leur rend une forme ovale (fig. 8.1).

Il serait également possible de lutter contre l'anémie falciforme en choisissant un lieu susceptible d'être attaqué avec une petite dose de médicaments : le site de synthèse du 2,3-D.P.G. Cette petite molécule, associée avec l'hémoglobine, la stabilise à l'état T, comme nous l'avons vu à la figure 5.1, et favorise la formation de fibres. En réduisant la concentration de 2,3-D.P.G. dans les globules rouges, on pourrait améliorer le sort des sujets homozygotes SS. Étant donné que le D.P.G. est formé par l'enzyme D.P.G. mutase, qui se trouve dans les globules rouges à des quantités des milliers de fois inférieures à l'hémoglobine, une substance neutralisant le mutase, même administrée à petite dose, donnerait de bons résultats. On ne connaît pas assez bien toutefois les propriétés du mutase pour savoir quel inhibiteur pourrait avoir un effet anti-D.P.G. (et antifalciformant par définition) en le neutralisant.

### *A la recherche d'astuces pour un médicament innovateur*

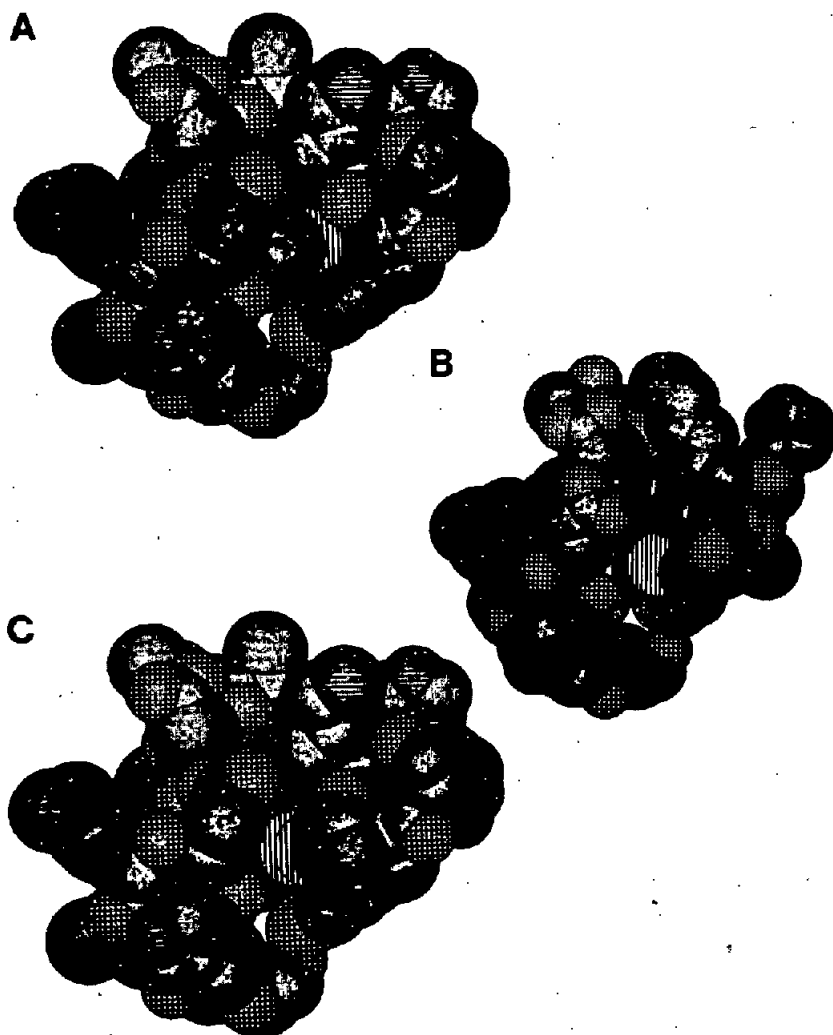
En résumé, les expériences faites avec des agents antifalciformants de différents types permettent de prévoir, pour la prochaine génération de ces produits, une efficacité améliorée et une éventuelle application thérapeutique. Il n'est cependant pas encore possible de déterminer les propriétés de ces médicaments et la chimie médicale possède là un grand champ d'application pour sa créativité. Grâce à la puissance des ordinateurs, il est possible de « tester » certains composés par des modèles informatiques fondés sur l'étude de la structure atomique et énergétique d'une molécule d'hémoglobine combinée avec la substance testée. Des composés qui semblent prometteurs pourront ensuite être testés directement sur les drépanocytes. On a récemment étudié la conception assistée par ordinateur de produits pour plusieurs maladies concernant des molécules protéiques dont la structure nous est connue, et l'hémoglobine semble se prêter à ce procédé. Mes collègues et moi-même avons commencé des recherches sur des composés du genre thiol qui entrent en réaction avec la cytéine bêta-93.

Les premières études portant sur la région autour de ce résidu avant et après réaction avec un composé thiol cyclique sont présentées à la figure 8.2. Dans le cas de la thiopyridine, dérivé relativement volumineux de l'hémoglobine illustré par la figure, le modèle informatique révèle deux sortes d'effets : rupture du pont salin entre l'aspartate bêta-94 et l'histidine bêta-146 qui stabilise l'hémoglobine à l'état T et bouleversement de la région entourant la cystéine bêta-93, qui intervient au niveau des contacts intermoléculaires dans l'hélice de la falciformation.

Avec le temps, nous saurons lequel des traitements envisagés dans ce chapitre aura le plus contribué à neutraliser les conséquences effroyables de la drépanocytose. Si les problèmes fondamentaux demeurent considérables, les possibilités de succès sont assez nombreuses pour que nous puissions espérer la mise au point d'une substance antifalciformante efficace, dans un avenir proche. Ce progrès marquerait l'une des premières grandes réalisations de la conception rationnelle de médicaments.

### *Le grain de sable renferme bien l'univers*

L'étude du drépanocyte nous a entraînés vers des développements qui montrent que la métaphore de la première page, le grain de sable qui renferme l'univers, est à peine une exagération. Les dimensions utilisées pour étudier le drépanocyte vont de quelques angströms (la taille de la valine en sixième position des chaînes bêta de l'hémoglobine qui est à l'origine de la falciformation), à plusieurs milliers de kilomètres, échelle de la migration du gène S dans diverses ethnies. Le drépanocyte nous a également montré les extrêmes de la forme, de la régularité des hélices à l'irrégularité des malformations congénitales, et les extrêmes de la condition humaine, de la logique de la science aux formulations intuitives du mythe. En n'étudiant qu'un seul aspect de l'histoire de l'homme, nous avons été conduits à examiner sa ressemblance avec ses cousins les primates et l'organisation des molécules dans les organismes vivants. Quant au temps, le drépanocyte nous renvoie tant à la fraction de seconde qui suffit à son apparition qu'aux



**Fig. 8.2. :** Visualisation graphique faite par ordinateur de la poche entourant la cystéine bêta-93, un résidu réactif. (A) La poche lorsque la molécule d'hémoglobine se trouve à l'état R. La cystéine qui réagit au groupe thiol est rayée verticalement. Les hachures horizontales représentent des atomes d'azote, les hachures verticales et horizontales des atomes d'oxygène et les sphères unies des atomes de carbone. (B) Le même résidu que sous (A), mais à l'état T. L'anneau à cinq composants de l'histidine C-terminale forme un pont salin avec l'acide aspartique adjacent à la cystéine. Ce pont salin assure en partie la stabilité de la molécule à l'état T. (C) L'hémoglobine à l'état R après réaction avec une substance antifalciformante théorique (2-thiopyridine) composée d'un groupe thiol et d'un anneau à six composants dont un atome d'azote. Les substances de ce genre peuvent à la fois augmenter l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en rompant le pont salin étudié en (B) et déranger les contacts entre les molécules des fibres.

siècles qu'il a fallu pour que le gène S atteigne sa fréquence actuelle. Mais même les siècles semblent insignifiants pour une espèce qui, vivant jadis de la chasse et de la cueillette, parvient de nos jours à manipuler son environnement et les substances chimiques dont elle est faite.





# Notes

## Chapitre premier: La faucille de l'Afrique

(1) La falciformation dans ses aspects moléculaire et cellulaire a fait l'objet de plusieurs ouvrages. Parmi les plus récents, mentionnons les parutions suivantes: Bunn et al. paru en 1977, celui de Caughey paru en 1978, celui de Siegler paru en 1981, celui de Beuzard et al. paru en 1984, celui de Bunn et Forget paru en 1985 et celui de Serjeant paru la même année.

(2) Nous avons retenu l'orthographe « igbo » car les écrivains contemporains la préfèrent, alors que l'orthographe « ibo » était la plus courante auparavant.

(3) La description des drépanocytes, œuvre de Herrick en 1910, est une réalisation remarquable. C'est également à cet homme de science que l'on doit l'une des premières descriptions de la crise cardiaque.

(4) La classification des langues africaines en quatre familles, acceptée par presque tous les linguistes africains, est l'œuvre de Joseph Greenberg (voir son ouvrage paru en 1955). Nous avons les familles chamito-sémitique (dont le hausa, l'arabe, l'hébreu et l'égyptien ancien), nigéro-congolaise, nilo-saharienne et khoisane. Dans un livre paru en 1980, Alexandre présente les langues transcrites en alphabet arabe avant l'arrivée des Européens.

(5) Tiré du livre de Welmers paru en 1973, p. 79. L'exemple qui suit est tiré du même livre, p. 82. La tonalité est bien sûr essentielle en chinois. Le même son peut, en effet, avoir quatre sens différents en pékinois, et neuf en cantonais (voir la contribution de E. Glahn à l'ouvrage de Toynbee paru en 1973).

(6) Tiré de l'ouvrage de Bowen paru en 1964, p. 16. Se référer au livre de Hibbert paru en 1982 pour avoir un résumé des récits des premiers Européens.

(7) L'exemple est tiré de l'ouvrage de Maquet paru en 1981.

(8) La citation est tirée de l'ouvrage de Karp et Bird paru en 1980. Sur la différence entre chercheurs anglais et français, se référer au livre de Turner paru en 1965.

- (9) C'est du livre d'Uchenda paru en 1965 qu'est tirée la valeur de la densité maximale de la population.
- (10) Tiré du livre de Lévi-Strauss paru en 1966, p. 16. L'ouvrage de Shaw paru en 1978 présente les excavations en détail.
- (11) Tiré du livre de Jacob paru en 1982, p. 69.
- (12) La conception de la mort chez les Igbos est tirée de l'article de Noon paru en 1942.
- (13) Tiré du livre d'Isichei paru en 1976, pp. 26-27.
- (14) L'ouvrage de Henderson, paru en 1972, offre un résumé des récits des premiers missionnaires.
- (15) Tiré du livre d'Achebe paru en 1969, pp. 74-75.

## Chapitre 2: Évolution et hémoglobine

- (1) Voir l'article de Zuckerkandl et Pauling paru en 1962.
- (2) Voir l'article de Wilson et al. paru en 1971 et celui de Goodman, paru en 1983. Voir également l'ouvrage de Dickerson et Geis paru la même année.
- (3) Pour plus de détails sur l'évolution des primates, voir l'article de Sarich et Wilson paru en 1967, l'ouvrage de Coppens paru en 1983 (Fayard) et l'article de Pilbeam paru en 1984. Pour les dernières étapes, voir l'ouvrage de Ciochon et Corruccini paru en 1983 et celui de Smith et Spencer paru en 1984.
- (4) Les arguments laissant croire que le gorille est plus proche de l'homme sont présentés dans l'article de Miller paru en 1977, et ceux qui donnent à penser que c'est l'orang-outan qui en est le plus proche dans l'article de Schwartz paru en 1984.
- (5) Pour l'étude du comportement, se référer à l'article de Goodall, paru en 1979 et à celui de Fossey paru la même année. Le cannibalisme du gorille est notamment mentionné dans les articles de Bygott et d'Itani parus en 1982.
- (6) Les séquences d'hémoglobine sont tirées de l'article de Goodman, paru en 1983. Parmi les protéines qui sont identiques chez l'homme et chez le chimpanzé, nous trouvons les fibrinopeptides A et B et le cytochrome C. Il existe une différence pour la myoglobine et les chaînes delta d'hémoglobine.  
L'homme est classé dans les catégories suivantes: superfamille: hominoïdes; famille: hominidés; genre: *Homo*; espèce: *Homo sapiens*; sous-espèce: *Homo sapiens sapiens*.
- (7) Voir les ouvrages de Coppens et de Ciochon et Corruccini parus en 1983 et ceux de Pilbeam et de Smith et Spencer parus en 1984.
- (8) L'*Homo habilis* a été décrit par Leaky et al. dans leur article de 1964.
- (9) Sur l'analyse des neuf globines, voir la publication de Lesk et Chothia parue en 1980.
- (10)\* Concernant l'hypothèse qui fait de Lucy un ancêtre de l'homme

et du chimpanzé, voir l'article d'Edelstein, 1987. Pour plus de détails sur l'évolution irrégulière, voir l'article de Gould paru en 1982.

(11) L'évolution parallèle et les chevaux ont fait l'objet d'une étude d'A. Leroi-Gourhan parue en 1983.

(12) Pour une analyse détaillée des différences de l'A.D.N. de l'homme, du chimpanzé, du gorille et de l'orang-outan, se référer à l'article de Sibley et Ahlquist paru en 1984.

(13) Voir l'article de Diamond paru en 1984.

(14) Tiré de l'ouvrage de Geschwind paru en 1974, pp. 454-456.

(15) Tiré de l'ouvrage de Coppens paru en 1983, p. 119.

### Chapitre 3: La micro-évolution de la falciformation

(1) Pour plus de détails sur les premières étapes de l'évolution de l'hémoglobine, se référer à l'article d'Edsall paru en 1972.

(2) Tiré de l'ouvrage de Stent et Calendar paru en 1978, p. 7.

(3) Neel a été le premier, dans son article de 1949, à rassembler les statistiques sur le gène S montrant qu'il s'est propagé selon les lois de l'hérédité découvertes par Mendel.

(4) Ces conclusions sur la mortalité infantile due au paludisme au Nigeria ont été publiées par Attah et Ejekam dans un article paru en 1974.

(5) Pour une vue générale des manifestations cliniques de la drépanocytose, se référer à l'ouvrage de Bunn et al. paru en 1977. Pour la dactylite, se référer à l'article de Serjeant et Ashcroft paru en 1971. Pour plus de détails, se référer à l'étude d'histoire naturelle réalisée par la Sickle Cell Branch des National Institutes of Health (Bethesda, Maryland, USA).

(6) Les données sur les infections dues à la drépanocytose sont tirées de l'article d'Overturf et Powers paru en 1981. Les comparaisons avec les infections au Ghana sont tirées de l'article de Ringelmann paru en 1973.

(7) Le modèle mathématique qui sert de base au calcul des facteurs affectant le gène S dans la population igbo repose sur les équations définissant le polymorphisme équilibré de Cavalli-Sforza et Bodmer dans leur ouvrage datant de 1971. Pour eux, le D.R.A. (AA) et le D.R.A. (SS) sont représentés par  $(1 - s)$  et  $(1 - t)$  respectivement. L'incidence de la mutation S,  $q$ , est définie comme étant la moitié de la fréquence des sujets hétérozygotes AS plus deux fois la fréquence des sujets homozygotes SS. L'équation qui a permis d'obtenir les valeurs de la table ci-dessous est la suivante:  $q = s/(s + t)$ . On y arrive par le raisonnement suivant: si l'on définit  $p$  et  $q$  comme étant la fréquence des gènes A et S respectivement, où  $p = 1 - q$ , la probabilité qu'un sujet soit homozygote AA sera de  $p^2$ . En effet, il doit recevoir le gène A à la fois de son père (probabilité  $p$ ) et de sa mère (probabilité  $p$ ). De même, la probabilité qu'un sujet soit homozygote SS ou hétérozygote AS est de  $q^2$  et de  $1 - p^2 - q^2$  respectivement. L'incidence relative des sujets hétérozygotes AS peut être fixée à 1, celle des sujets homozygotes AA et SS étant de  $1 - s$  et de  $1 - t$  respectivement. Conformément à la définition de  $s$  et de  $t$ , la probabilité que la sélection naturelle

élimine un sujet homozygote AA ou SS est de  $s$  et de  $t$  respectivement, ce qui donne, pour toute la population, une probabilité pondérée de  $sp^2$  et de  $tq^2$ , respectivement. Les groupes de population étant en équilibre, le rapport  $p/q$  est déterminé par leur probabilité respective d'élimination:  $p/q = sp^2/tq^2$ . Ainsi,  $sp = tq$ , ou  $s(1 - q) = tq$ . En extrayant  $q$ , nous avons l'équation ci-dessus:  $q = s/(s + t)$ . Le pourcentage de 25 p. 100 pour les sujets hétérozygotes AS est tiré de l'article de Lehmann et Nwokolo paru en 1959.

La fréquence du gène S dans la population igbo et dans d'autres groupes similaires n'est compatible qu'avec une petite fourchette de valeurs déterminant le D.R.A. des sujets homozygotes AA, même lorsque celui des sujets homozygotes SS varie fortement, comme le montre la Table ci-dessous.

Degré relatif d'adaptation. Les valeurs reposent sur les pourcentages suivants à la naissance: AA = 73,4 p. 100, AS = 25 p. 100 et SS = 1,6 p. 100.

Cas	D.R.A.		
	AA	AS	SS
1	0,81	1,0	0,00
2	0,83	1,0	0,10
3	0,85	1,0	0,22
4	0,90	1,0	0,48
5	0,95	1,0	0,74

Le cas n° 1 est celui où le D.R.A. des sujets homozygotes est le plus faible (0), ce qui veut dire qu'ils n'ont jamais de descendance. Dans ce cas, le D.R.A. des sujets homozygotes AA devra être de 0,81, pour s'accorder avec le pourcentage de porteurs du trait drépanocytaire chez les Igbo, qui est de 25 p. 100. Par conséquent, 0,81 est la limite inférieure du D.R.A. des sujets homozygotes AA, car celui des sujets SS est certainement supérieur à 0, et le D.R.A. des sujets homozygotes AA est proportionnel à celui des sujets homozygotes SS. Le D.R.A. des sujets homozygotes AA est donc compris entre 0,80 et 1, mais il est irréaliste de le situer à 0,95 (cas n° 5) car, dans ce cas, le D.R.A. des sujets homozygotes SS devrait être de 0,74. La comparaison du premier et du cinquième cas montre que plus le D.R.A. des sujets homozygotes SS est élevé, plus petite est la différence entre le D.R.A. des sujets homozygotes AA et celui des sujets hétérozygotes AS pour parvenir à une population dont le quart est porteur. C'est seulement lorsque le D.R.A. des sujets homozygotes SS est proche de 0 que le D.R.A. des sujets homozygotes AA doit être environ de 20 p. 100 inférieur à celui des sujets hétérozygotes AS pour que ceux-ci soient suffisamment favorisés et puissent compenser la perte de gènes S due au faible D.R.A. du groupe homozygote SS.

Les cas 1 et 5 étant des extrêmes peu réalistes, les paramètres les plus plausibles sont ceux des cas 2 (D.R.A.  $\langle AA \rangle = 0,84$  et D.R.A.  $\langle SS \rangle = 0,10$ ), 3 (D.R.A.  $\langle AA \rangle = 0,85$  et D.R.A.  $\langle SS \rangle = 0,22$ ) et 4 (D.R.A.  $\langle AA \rangle = 0,90$  et DRA  $\langle SS \rangle = 0,48$ ). Même si nous ne disposons pas des renseignements nécessaires pour distinguer lequel de ces trois cas repré-

sente le plus fidèlement le passé démographique des Igbos, les cas 2 et 3 semblent plus proches de la réalité historique, car un D.R.A. de 0,50 semble impossible pour le groupe homozygote SS étant donné les complications entraînées par la drépanocytose.

(8) L'étude sur la sensibilité au paludisme des sujets homozygotes AA et hétérozygotes AS est tirée de deux articles d'Allison parus en 1954 et 1964. Jackson a publié en 1981 une étude concluant à une différence plus faible entre les sujets homozygotes AA et hétérozygotes AS quant à leur résistance au paludisme.

(9) Sur la population de l'Afrique, il y a deux mille ans, voir l'œuvre de Mc Evedy parue en 1980, p. 36.

(10) Sur les migrations en Afrique, voir les publications de Fage (parution en 1979) et de Livingstone (parution en 1976).

(11) Voir l'ouvrage de Herskovits paru en 1958.

(12) Tiré du livre de Konotey-Ahulu paru en 1973, p. 86.

(13) Les renseignements concernant le chef Onyeama sont tirés de la biographie que son petit-fils du même nom a écrite de lui en 1982. Friedmann et Trager expliquent des études portant sur l'effet de l'hémoglobine S sur la croissance des parasites du paludisme dans les globules rouges dans leur article paru en 1981.

(14) Les données d'ordre général sur l'esclavage sont tirées de l'ouvrage d'Oliver et de Crowder paru en 1981. L'ouvrage d'Isichei, paru en 1976, conte l'histoire des Igbos pendant la traite des esclaves.

(15) Les « Eboes » sont mentionnés par Edwards dans un livre paru en 1794 et conservé à la Collection des Livres rares de la Cornell University. Herskovits donne d'autres détails dans son ouvrage de 1958. Sur les Yorubas, voir l'ouvrage de Thompson paru en 1983.

(16) La liste des noms d'esclaves est tirée de l'ouvrage de Puckett paru en 1975 et la traduction des noms igbos du dictionnaire de Njoko paru en 1978. Paterson décrit également les traces laissées par les Igbos dans le Nouveau Monde dans son ouvrage paru en 1967.

(17) L'effet du cyanate sur la croissance du *falciparum*, le parasite du paludisme, a fait l'objet d'expériences décrites par Nagel et al. (1980b). Jackson présente ses idées dans un article de 1986 et dans un ouvrage en préparation.

(18) Durham explique dans son article de 1983 son analyse de la distribution du gène S. Pour plus de détails sur les festivals de l'igname nouvelle, voir l'article de Coursey et Coursey paru en 1971.

(19) Signifiant littéralement « maladie de la mer », le terme « thalassémie » est sans doute dû à la prolifération des moustiques vecteurs du paludisme dans les zones côtières relativement humides. La thalassémie bêta s'y est répandue, car elle procure à ses porteurs une certaine résistance au paludisme. Lorsque ces porteurs, sujets hétérozygotes, ont fini par représenter un certain pourcentage de la population, des sujets homozygotes, gravement atteints dans leur santé, sont apparus dans les zones côtières, d'où l'origine de l'appellation de la maladie. Sur l'origine de la carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase, voir l'article de Huheey et Martin paru en 1976 et celui de Golenser et al. paru en 1983. Trager et

Jenser présentent, dans un article paru en 1976, l'importance d'une faible concentration en oxygène pour la survie du *Psalmidium falciparum* en culture cellulaire au laboratoire.

(20) Ames présente dans son article de 1983 une vue générale des composés toxiques dans l'alimentation. Les résultats des études menées par Das et Nair, publiés en 1980, tendent à prouver qu'un accroissement de l'oxydation est une des conséquences de la falciformation en ce qui concerne les taux de glutathione, de catalase et de malonyldialdéhyde. Pour le peroxyde et d'autres formes réactives de l'oxygène, voir l'article de Hebbel et al. paru en 1982 et celui de Chiu et Lubin paru en 1979 pour l'alpha-tocophérol (vitamine E).

#### Chapitre 4: Les enfants revenants

(1) Les conceptions africaines du culte des ancêtres et de la réincarnation se rapportent à la structure familiale de chaque société. En général, les sociétés patrilineaires prédominent: dans son ouvrage de 1960, Mair cite 83 p. 100 de sociétés patrilineaires et 17 p. 100 de matrilineaires dans une étude portant sur 90 sociétés africaines. Sur des aspects spécifiques de la croyance des Igbos en la réincarnation, voir l'ouvrage de Webb paru en 1981.

(2) Les citations sur les *ogbanjes* sont tirées de l'article d'Okonji datant de 1970, p. 1.

(3) La citation sur le lien entre les *ogbanjes* et la drépanocytose est tirée de l'article de Nwokolo paru en 1960.

(4) Le lien entre les *ogbanjes* et la drépanocytose a fait l'objet d'un article de James Onwubalili paru dans le numéro du 27 août 1983 du *Lancet*. Réfutant, sur la base de l'enquête d'Awgu, un lien aussi solidement établi, l'article de S. Edelstein et de I. Stevenson a paru le 12 novembre 1983 et la réponse d'Onwubalili le 7 décembre de la même année.

(5) Les renseignements sur la dactylite sont tirés de l'ouvrage de Bunn et al. paru en 1977, pp. 255-256.

(6) La liste des termes est tirée de la publication de Konotey-Ahulu parue en 1973. C'est lui-même qui mentionne la famille de la tribu Krobo dans un article paru en 1974.

(7) Tiré de l'ouvrage de Bascom paru en 1969, p. 74.

(8) Tiré de l'ouvrage de Soyinka paru en 1981, pp. 38-39.

(9) Tiré du livre d'Ottenberg paru en 1959, p. 130.

(10) Tiré du livre d'Evans-Pritchard paru en 1935, pp. 418-419.

(11) Pour les noms *abikús*, voir l'article de Verger paru en 1968.

(12) Voir l'ouvrage de Talbot réédité en 1967, p. 151, et l'article de Verger paru en 1968.

(13) Voir l'ouvrage d'Abrahamsson paru en 1951, p. 7, et celui de Frazer paru en 1913.

(14) Voir l'ouvrage de Collomb paru en 1973, p. 447.

(15) Voir l'article de Diebolt et Linhard paru en 1969.

(16) Une des premières descriptions des enfants revenants d'Afrique-

Occidentale se trouve dans l'étude que Charles Monteil a menée chez les Bambaras, une grande ethnie établie dans le Mali actuel. Présentant la croyance des Bambaras en une ombre ou projection appelée *dya*, Monteil cite la mutilation des cadavres, censée fournir une preuve irréfutable du retour des enfants et d'autres morts (pp. 120-121):

De plus, il semble qu'au *dya* est dévolu le rôle principal dans ce « retour » (*sagi*), qui constitue la reviviscence et qui est une des plus fermes croyances des Bambara. Après la mort, le *dya* se réincarne dans la même famille; des Bambara affirment avoir, de ce fait, des preuves certaines: tel nouveau-né présente tel détail anatomique caractéristique de tel défunt, n'est-ce pas la preuve que ce défunt a voulu manifester par là sa réincarnation? Au corps de l'enfant qui meurt en bas âge, l'on fait une marque ou une mutilation déterminée — fracture d'un doigt, par exemple — si, ultérieurement, naît dans cette famille un enfant qui offre une déformation rappelant celle faite au petit cadavre, l'on conclut au « retour » du petit défunt, *a sagira*: « il est revenu ».

Parrinder, dans son ouvrage de 1957, fait observer que, chez les Bambaras, un enfant qui porte ces marques d'identification reçoit souvent un nom honteux, soit pour qu'il ait honte d'avoir quitté ses parents si tôt, soit pour faire croire aux esprits qu'il n'est bon à rien. Les Mossi du Burkina-Faso donne le nom de *yamba* (esclave) à un enfant né après que plusieurs de ses frères et sœurs sont morts. Ensuite, un voisin feint d'acheter « l'esclave » en donnant de l'argent au père, ce titre de propriété devant empêcher l'enfant de mourir.

Un autre livre publié au début de notre siècle décrit d'autres rites de marquage pratiqués par des ethnies du Ghana actuel (Cardinall, 1920, pp. 66-67):

« Si un enfant meurt peu après la naissance et que le prochain est du même sexe, on croit que l'enfant mort est revenu. Plusieurs signes servent à reconnaître un proche dans le nouveau-né. En voici les plus courants: à la mort d'un enfant, les fossoyeurs lui marquent la joue ou le front d'un trait de cendre et quand l'enfant renaît, il portera la même marque au même endroit. Ou alors, on lui tord l'auriculaire et celui qui naîtra l'aura également tordu. »

Une étude plus récente des LoDagaas du nord-est du Ghana prouve que ces rites persistent (Goody, 1962, p. 150):

« On croit qu'un enfant dont le frère ou la sœur est mort en est la réincarnation. On l'appelle *tshaakuor* ou *lewa*, « celui qui revient ». On le baptise *Der*, ou *Yuora* s'il s'agit d'une fille, et on lui entaille, en règle générale, la joue, pour pouvoir le reconnaître s'il revient une troisième fois. Parfois, les fossoyeurs taillaient le cadavre d'un de ces enfants... Lorsque la mère enfante à nouveau, les femmes qui donnent au bébé son premier bain cherchent ces marques et, si elles en trouvent, s'exclament: « *O le ba wa* » (Il est revenu !). On veut ainsi couvrir l'enfant revenant de honte pour l'empêcher de partir, car, croit-on, s'il sait que d'autres ont eu vent de ses projets, il ne tourmentera plus la mère. »



Dans ses études sur le Ghana publiées en 1968, Verger a fait remarquer que les Fantis appellent *kossomah* les enfants revenants. Quant à Debrunner, il relève dans son ouvrage de 1959 (p. 43) la coutume des Akans de donner un nom spécial aux mères des enfants revenants : *awo-ma-wu*, qu'il traduit par « celle qui met au monde des enfants destinés à mourir, mourir en bas âge, s'entend ». Une autre étude, plus récente, présente le concept des enfants revenants des Ijaws, au cœur du delta du Niger (Leis, 1982, pp. 156-157):

« Si les parents ont vu plusieurs de leurs enfants mourir les uns après les autres, ils soupçonnent le même enfant de revenir chaque fois à eux... Pour signifier à l'enfant qu'il ferait mieux de ne pas revenir si c'est pour mourir à nouveau, ou qu'il devrait rester la prochaine fois qu'il revient sur terre, le père emmène le cadavre dans la forêt, le démembre et enterre chaque partie séparément. On m'a raconté l'histoire d'un petit garçon, âgé de trois ans environ, qui, un jour, s'est plaint à sa mère des douleurs que lui avait causées son père en le démembrant. Sa mère lui a alors avoué qu'ils avaient enterré le cadavre d'un enfant mort avant lui. Je pourrais ajouter que la mère ne s'est pas demandé si le petit enfant avait entendu cette histoire ailleurs et ne faisait que la répéter en l'embellissant. Sa plainte a été considérée comme une preuve que les enfants peuvent se souvenir de leur existence antérieure. »

Cette étude montre que la croyance dans les enfants revenants peut être renforcée par les dires de l'enfant qui sont censés trahir sa connaissance d'une vie antérieure (voir les ouvrages de Stevenson paru en 1983 et en 1985), ainsi que par des traits censés correspondre à des marques que l'on a pratiquées sur un cadavre. Ces pratiques observées dans d'autres ethnies ont fait l'objet de courts commentaires dans l'ouvrage de Thomas et Luneau paru en 1977, p. 280:

« Si une femme met au monde plusieurs mort-nés, on pense immédiatement à la vengeance d'un ancêtre. C'est pourquoi les Diolas (Sénégal) mutilent le cadavre pour que l'ancêtre n'ose pas revenir ainsi marqué... Les Agnis de la Côte-d'Ivoire croient que les enfants qui meurent ont quitté furtivement le royaume des esprits pour observer la vie chez les vivants ou obtenir une faveur. Ils retournent ensuite précipitamment à l'*eblo*. Pour les guérir de cette habitude et pour les persuader de rester sur terre, on leur perce l'oreille, voulant ainsi rompre le cycle des réincarnations. »

(17) Les données sur le Zaïre sont tirées du livre de Torday et de Joyce paru en 1910, pp. 125-126, et celles sur le Kenya de l'ouvrage de Hobley réédité en 1967, p. 159.

(18) Tiré de l'ouvrage de Livingstone paru en 1973.

(19) Les malformations congénitales des doigts ont fait l'objet d'une étude de Horton publiée en 1979. Kean et Tucker ont passé en revue en 1946 les premières études sur l'aïnhum et des études plus récentes portant sur les causes de cette maladie ont été présentées par Dent et al. en 1981. L'aïnhum en Afrique a été étudié par Browne en 1965.

(20) Tylor, ouvrage réédité en 1958, p. 14. Voir également l'ouvrage de Delafosse paru en 1908 et celui de Malinowski paru en 1954.

(21) Paulme, ouvrage publié en 1954, p. 12. La sensibilité des fœtus aux influences de la mère est un autre élément possible de l'origine des enfants revenants.

(22) Hobley, ouvrage réédité en 1967, p. 159.

(23) Uchendu, ouvrage paru en 1965, p. 6.

(24) Parry, ouvrage publié en 1932, pp. 398-399.

(25) Pour plus de renseignements sur les enfants revenants de Thaïlande, voir l'ouvrage de Stevenson paru en 1983.

(26) Bien que certains attribuent la mutilation des mains de Gargas comportant la perte de doigts au gel ou à l'omission délibérée d'un doigt pour faire croire qu'il est plus petit, comme s'il s'agissait d'un code (hypothèse avancée par Leroi-Gourhan dans un article paru en 1967), les mutilations délibérées semblent plus plausibles, comme l'a démontré Sahly dans son ouvrage de 1966, même si la raison en reste mystérieuse.

## Chapitre 5: Le monde des molécules

(1) Tiré de l'ouvrage de Monod paru en 1971, p. 185.

(2) Tiré de l'article de Monod et al. paru en 1965.

(3) La description de l'altération de la mobilité observée chez les molécules d'hémoglobine S placées dans un champ électrique est l'œuvre de Pauling et al. (voir article paru en 1949). (En plus du Prix Nobel de chimie en 1954, Pauling recevra le Prix Nobel de la Paix en 1962 en récompense de sa lutte contre l'essai des armes nucléaires.)

Perutz et Mitchison (voir leur article de 1950) ont observé que la forme mutante de l'hémoglobine était bien moins soluble que la forme normale, ce qui indique qu'elle doit s'associer à elle-même.

(4) C'est Ingram qui a identifié la valine au site de la mutation S (voir son article paru en 1956).

(5) Voir l'article de Watson et Crick paru en 1953.

(6) Voir l'article de Wang et al. paru en 1979 ou celui, plus récent, de Marx paru en 1985.

(7) Courbes de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine et la myoglobine (voir figure page suivante).

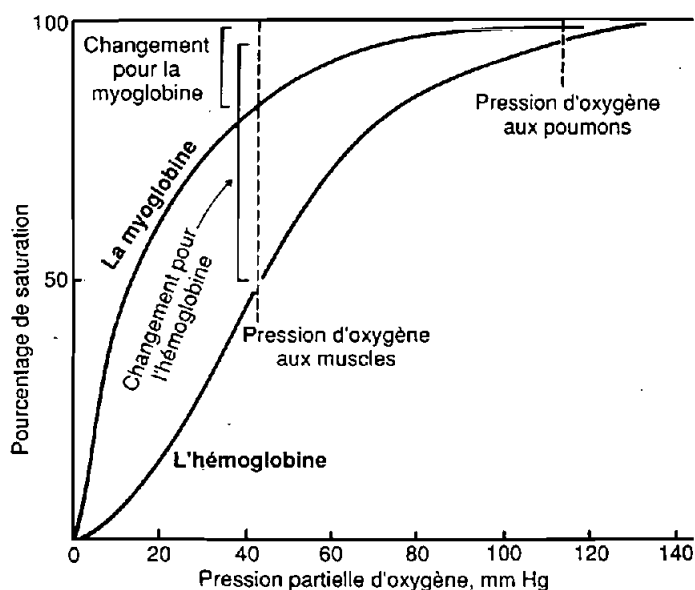
(8) Sur la réintroduction du modèle de Pauling, voir l'article de Koshland et al. paru en 1966. Sur les différences entre ces formulations de la coopérativité, voir l'article d'Edelstein paru en 1975.

(9) Tiré de la contribution de Changeux à l'ouvrage de Lwoff et Ullman paru en 1979.

(10) Sur l'application du modèle des états T et R aux formes mutantes de l'hémoglobine et l'effet Bohr, voir l'article d'Edelstein paru en 1971.

(11) Pour avoir la présentation originale de l'hélice alpha, voir l'article de Pauling et Corey paru en 1950. Pour le modèle de l'A.D.N. en forme de triple hélice, voir leur article paru en 1953.

(12) Voir la publication de Monod parue en 1968.



*Courbe d'oxygénation.*

## Chapitre 6: L'hélice maudite

(1) Pour consulter les premières références à la structure des fibres d'hémoglobine S, observée au microscope électronique, voir les articles de Bessis et al. (1958), de Stetson (1966), de Bertles et al. (1970) et de White (1974).

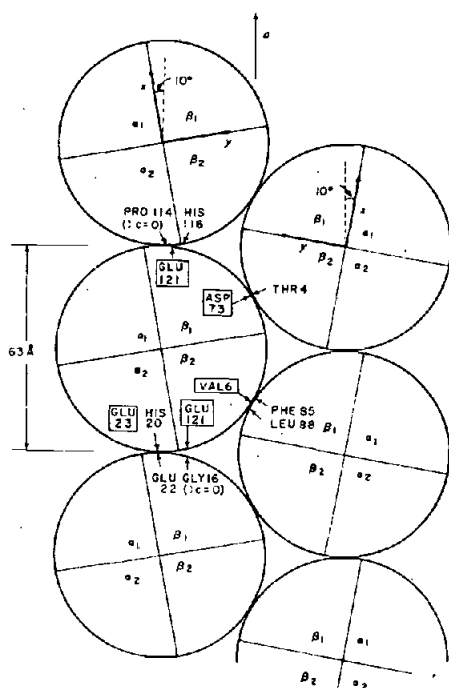
(2) Voir l'article de Dykes et al. paru en 1978.

(3) Pour plus de détails sur la structure des fibres, dont les premiers indices tendent à démontrer l'existence des doubles brins, voir l'article de Dykes et al. paru en 1979 et l'ouvrage de Rodgers et al. paru en 1987 pour y trouver des reconstructions apportant la preuve de l'assemblage en paire des brins dans des fibres intactes.

(4) En étudiant l'espacement des molécules d'hémoglobine S dans les doubles brins, nous avons remarqué que dans les sept paires, les brins étaient décalés les uns par rapport aux autres d'environ la moitié du diamètre d'une molécule d'hémoglobine. Si nous imaginons les brins posés verticalement, les molécules d'un brin sont un demi-étage plus haut ou plus bas que les molécules du second brin. Cette disposition est digne d'intérêt, car, il y a quelques années, B. Wishner, W. Lové et leurs collègues ont découvert une disposition semblable dans une forme cristalline de l'hémoglobine S. Ce que nous savons de la structure moléculaire des protéines, nous le devons en grande partie à la diffraction des rayons X sur des cristaux de protéines purifiées. Les rayons X sont d'un grand secours pour

étudier la structure des molécules, car leur longueur d'onde est comparable aux dimensions des atomes.

Au début, il n'y avait pas lieu de croire que les cristaux et les fibres auraient des points communs, car la préparation des cristaux se fait dans des conditions très différentes de celles qui caractérisent les cellules. Cependant, plusieurs aspects de la structure faisaient croire à une ressemblance entre la disposition des molécules d'hémoglobine S dans les cristaux et dans l'hélice de la falciformation. Tout d'abord, l'analyse spectrale à la lumière polarisée a révélé que l'orientation des molécules d'hémoglobine S dans les doubles brins des cristaux est très proche de leur orientation dans les fibres. De surcroît, à l'intérieur des doubles brins des cristaux, chaque molécule se fixe à la molécule dans le brin d'en face par le biais d'une de ses valines en position bêta-6 (voir figure ci-dessous). C'est de cette façon que



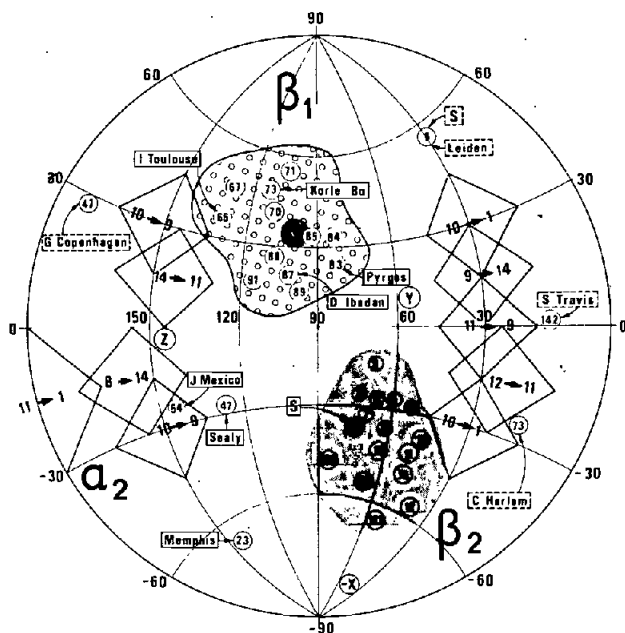
*Représentation schématique du double brin d'hémoglobine S que l'on trouve dans les cristaux. Chaque molécule donne sa valine bêta-6 dans son contact avec la molécule du brin opposé qui se trouve légèrement au-dessous d'elle et qui possède une poche réceptrice aux alentours des positions bêta-85 et bêta-88 pour accueillir la valine de la molécule qui est située légèrement au-dessus d'elle dans l'autre brin. Les positions bêta-23 et bêta-121 prennent part aux contacts existants dans un brin. (Wishner, Ward, Lattman et Love, 1975.)*

sont reliés les deux brins. Chaque molécule « donne » une valine à la molécule située un demi-étage au-dessous et en « reçoit » une de celle située un demi-étage au-dessus (voir la figure citée ci-dessus). Le site de réception est une poche formée d'acides aminés non polaires (la phénylalanine bêta-85 et la leucine bêta-88) de l'autre côté de la chaîne bêta, c'est-à-dire de la chaîne qui ne donne pas la valine bêta-6. De plus, un certain nombre de points de contact entre les molécules des cristaux correspondaient aux points de contact découverts dans les fibres; en effet, en étudiant des formes mutantes de l'hémoglobine, où un ou plusieurs acides aminés avaient été substitués à d'autres, l'on avait découvert que la stabilité des fibres tantôt s'était accrue, tantôt qu'elle avait diminué. Ces raisons et la ressemblance entre la disposition des cristaux étudiés aux rayons X et la disposition des fibres partiellement ordonnées, étudiée par Mme B. Magdoff-Fairchild et ses collaborateurs, nous ont convaincu que les cristaux et les fibres avaient en commun certains traits essentiels. Les doubles brins décalés, constituant le principal élément des deux structures, étaient une preuve supplémentaire de la justesse de cette hypothèse. Nous nous sommes donc mis à construire des modèles des fibres en nous fondant sur leur ressemblance avec les cristaux. L'orientation des cristaux révélait la structure et l'orientation des molécules d'hémoglobine S, avec bien plus de détails que les images des microscopes électroniques<sup>(\*)</sup>.

Pour mettre au point un modèle des fibres, nous avons dû commencer par déterminer la nature exacte des rapports entre les fibres et les cristaux. Bien que les études des cristaux d'hémoglobine S soient riches d'enseignements, il fallait moduler l'orientation des molécules en tenant compte du fait que les cristaux avaient une forme linéaire et les fibres une forme hélicoïdale. Nous avons déterminé le mouvement exact que cette conversion requiert et la position en résultant des molécules d'hémoglobine dans les différentes zones des fibres. En fait, seule la surface des molécules d'hémoglobine S à l'état T joue un rôle dans la formation de fibres. Les zones de contact importantes peuvent être localisées sur la surface d'une molécule d'hémoglobine de la même façon que des lieux géographiques peuvent être repérés sur la Terre. La carte de la surface de l'hémoglobine peut être dressée en donnant à chaque atome de la protéine des coordonnées géographiques définies par leur « longitude » et leur « latitude » (voir figure ci-dessous). De surcroît, nous avons calculé des « altitudes » permettant de déterminer quels étaient les atomes trop éloignés de la surface pour participer aux contacts.

---

(\*) Les données sur les divers sites de chaînes bêta de l'hémoglobine qui prennent part à la formation des fibres sont présentées dans un article de Nagel et al. (1980a). On y étudie notamment les acides aminés qui prennent part aux contacts intermoléculaires dans les cristaux et la constance des positions des diverses mutations qui ont un effet sur la falciformation. Magdoff-Fairchild et Chua ont publié, dans un article paru en 1979, le résultat de leurs études comparées de la diffraction des rayons X sur les fibres et sur les cristaux, en en soulignant la ressemblance. Edelstein présente dans un article paru en 1981 les déductions que l'on peut tirer des différences entre les fibres et les cristaux, ainsi qu'une carte représentant la surface de l'hémoglobine avec l'emplacement des acides aminés prenant part aux contacts.



Structure de l'hémoglobine sous la forme d'une carte de sa surface pourvue de coordonnées géographiques. Lorsqu'un brin de la fibre se forme, les contacts ont lieu entre le « pôle nord » de la molécule inférieure et le « pôle sud » de la molécule supérieure. Les positions situées autour de la mutation S (bêta-6), qui jouent un rôle dans la formation des doubles brins, sont situées dans la zone foncée du bas de la structure. Dans le haut, la zone déterminée par les petits cercles situe les positions qui forment la poche réceptrice (autour de la position bêta-85). Les numéros entourés d'un losange se rapportent aux positions qui interviennent dans les contacts entre les doubles brins, numérotés comme à la figure 6.3B. Les noms entourés d'un trait continu se rapportent aux mutations connues de l'hémoglobine qui gênent la formation des fibres lorsqu'elles coexistent avec l'hémoglobine S. Les noms entourés d'un pointillé n'empêchent pas la formation des fibres (Edelstein, 1981).

Pour visualiser un brin entier de l'hélice S, nous pouvons imaginer des sphères empilées les unes sur les autres, les « pôles sud » étant en contact avec les « pôles nord ». A cet égard, le brin est une association hétérologue, selon la terminologie de Monod présentée au chapitre précédent. Nous avons dressé une carte semblable de l'envers de la sphère, qui est surtout composé des chaînes alpha. Sur la première carte, où nous voyons surtout des chaînes bêta, les cartouches contenant des noms indiquent la position des formes mutantes de l'hémoglobine dont on a testé l'effet sur la formation des fibres en les combinant avec la mutation S. Les cartouches en traits

pleins (comme Korle Bu, Pyrgos, Memphis, etc.) indiquent que la forme mutante agit sur la falciformation, alors que celles en pointillés indiquent des formes mutantes qui n'ont aucun effet sur la falciformation. Parmi les premières mutations dont la position a été identifiée et qui altèrent la falciformation, se trouve la mutation Korle Bu, à la position bêta-73. Maintenant, nous savons que cette altération est due à la proximité de la position bêta-73 et de la poche réceptrice.

La carte permet de visualiser les interactions qui jouent un rôle clé dans la formation des fibres. La première conclusion que l'on tirait de cette analyse concernait le rôle de la valine. Pour la première fois, après avoir découvert l'action de la valine dans les interactions entre les brins groupés en paires, nous avons compris pourquoi la modification d'un seul acide aminé provoquait la falciformation. Si cet acide aminé fait défaut, les brins ne sont pas stabilisés et ne restent pas entiers. Ainsi, dans le cas de l'hémoglobine A, des brins se forment en quantité insignifiante et les molécules restent libres, sans être aucunement attachées entre elles.

Lorsque des brins d'hémoglobine S à l'état T s'assemblent, chaque molécule donne une seule de ses deux valines en position bêta-6 pour établir le contact avec une autre molécule. La valine située dans l'hémisphère sud, sur notre carte, se met en contact avec la cavité réceptrice de la molécule du second brin de la paire. La zone de la molécule qui « reçoit » la valine est située dans l'hémisphère nord, à l'emplacement de la cavité réceptrice bêta-85. Ainsi, chaque molécule donne une valine à la molécule de l'autre brin située juste au-dessous d'elle (voir figure p. 211) et reçoit dans sa cavité réceptrice une valine de la molécule située juste au-dessus d'elle.

En plus des interactions hydrophobes qui ont lieu entre les brins d'une même paire, il existe un ensemble d'interactions entre les doubles brins. La position de ces interactions sur la surface des molécules d'hémoglobine S est indiquée sur la carte par les cartouches rhomboïdales contenant des numéros. Ces numéros, indiquant les brins qui participent aux contacts, se réfèrent aux positions des brins tels que les présente la figure 6.3B. Les interactions entre les doubles brins font intervenir en règle générale des acides aminés possédant une charge électrique, situés sur des ponts salins. D'autres interactions, découvertes sur l'autre face de la molécule d'hémoglobine S, concernent surtout les chaînes alpha. Un aperçu général des interactions entre les paires de brins est présenté à la figure 6.5.

(5) Sur les formes mutantes des chaînes alpha en combinaison avec les chaînes bêta S et l'altération des points de contact intermoléculaires, voir l'article de Benesch et al. paru en 1971, celui de Rhoda et al. paru en 1983 et, pour les brins manquants, celui de Crepeau et al. paru en 1981. Des assemblages d'hémoglobine S qui semblent n'avoir rien de commun avec l'hélice à quatorze brins des drépanocytes ont été décrites dans l'article de Finch et al. paru en 1973, d'Adachi et d'Asakura paru en 1981 et dans celui de Potel et al. paru en 1984. Voir également l'article de Mäkinen et Sigounatos paru en 1984.

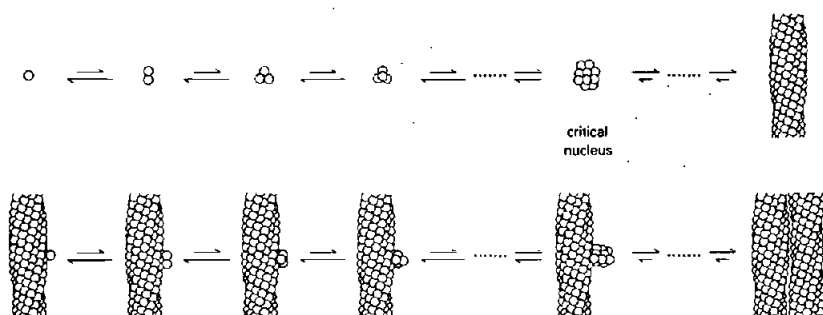
(6) L'article de Coletta et al. paru en 1982 résume les recherches sur la

vitesse de falciformation des globules rouges. Ce sont Hahn et Gillespie, dans un article datant de 1927, et Ham et Castle, dans un article paru en 1940, qui ont été les premiers à se rendre compte que la désoxygénation favorisait la formation des fibres.

(7) Pour plus de détails sur la variabilité de la densité des globules, voir l'article de Fabry et Nagel paru en 1982.

(8) Après avoir étudié en détail la vitesse de formation des fibres dans des conditions très différentes, on s'est aperçu que ce mécanisme faisait intervenir deux procédés distincts. En premier lieu, les molécules d'hémoglobine doivent s'unir pour que la formation des fibres démarre. Ce procédé commence sans doute par la constitution d'une « semence » ou d'un « noyau » très court de l'hélice S à quatorze brins. L'assemblage des molécules isolées qui forment ces noyaux est appelée « nucléation homogène ». Les noyaux se constituent difficilement, mais, par la suite, ils reçoivent d'autres molécules d'hémoglobine S pour aboutir à une fibre complète. Lorsqu'une fibre est formée, d'autres fibres apparaissent plus facilement en utilisant la surface des fibres existantes comme point de départ. Ce second procédé est appelé « nucléation hétérogène ». Les deux sortes de nucléation sont illustrées par la figure ci-dessous.

#### NUCLÉATION HOMOGÈNE



#### NUCLÉATION HÉTÉROGÈNE

*Nucléation homogène et hétérogène de la formation des fibres d'hémoglobine S (Ferrone, Hofrichter et Eaton, 1985).*

La nucléation hétérogène voit de nouvelles fibres se former parallèlement à la fibre originelle. Dans les drépanocytes, il est courant de trouver des fibres étroitement alignées les unes contre les autres, de telle sorte que les zones étroites et les zones larges se complètent. Des arrangements en

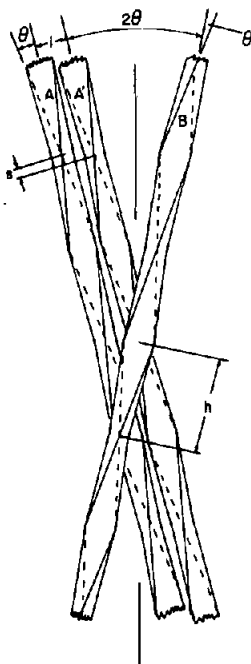


forme d'éventail ou de feuille de houx sont également présents dans les drépanocytes. Les couches de fibres se superposent, chaque couche effectuant une rotation de  $26^\circ$  par rapport à la couche adjacente (voir la figure ci-dessous). Cette rotation correspond exactement à la disposition néces-



*Couches de fibres en forme d'éventail. Dans les cellules coupées et incluses dans du plastique, chaque couche de fibre opère une rotation de  $26^\circ$  par rapport à l'alignement des fibres de la couche adjacente.*

saire à l'interpénétration des sillons hélicoïdaux des fibres des couches voisines (voir figure ci-dessous). La disposition des fibres selon un angle de  $26^\circ$  est peut-être la raison pour laquelle les globules contenant l'hémoglobine S prennent, en fait, la forme d'une faucille, dont les bouts sont parfois très recourbés (voir la fig. 6.7.). Par conséquent, lorsque les fibres se forment par nucléation hétérogène, il est possible qu'en plus du parallélisme, l'angle de  $26^\circ$  soit respecté.



*Interpénétration des fibres. L'angle de  $26^\circ$  est dû à la torsion de l'hélice (thêta) qui est de  $13^\circ$  par rapport à l'axe de la fibre. L'interpénétration du côté postérieur des fibres d'une couche avec le côté antérieur des fibres de la couche adjacente donne une orientation de  $2 \times \text{thêta}$ , soit  $26^\circ$  (Edelstein et Crepeau, 1979).*

La proportion des fibres formées par les deux sortes de nucléation, homogène et hétérogène, dépend de la concentration en hémoglobine. Plus la concentration est élevée, plus la nucléation se fait de manière homogène. Lorsqu'elle est relativement faible, la formation de la première fibre prendra un certain temps, mais ensuite, de nombreuses fibres se développeront par nucléation hétérogène. En revanche, lorsque la concentration est élevée, nombreuses sont les fibres qui se constituent par nucléation homogène. Donc, plus l'hémoglobine est élevée, plus grande sera la quantité de fibres formées par nucléation homogène. Lorsque la concentration est encore plus élevée, la plupart des fibres se constituent de façon homogène.

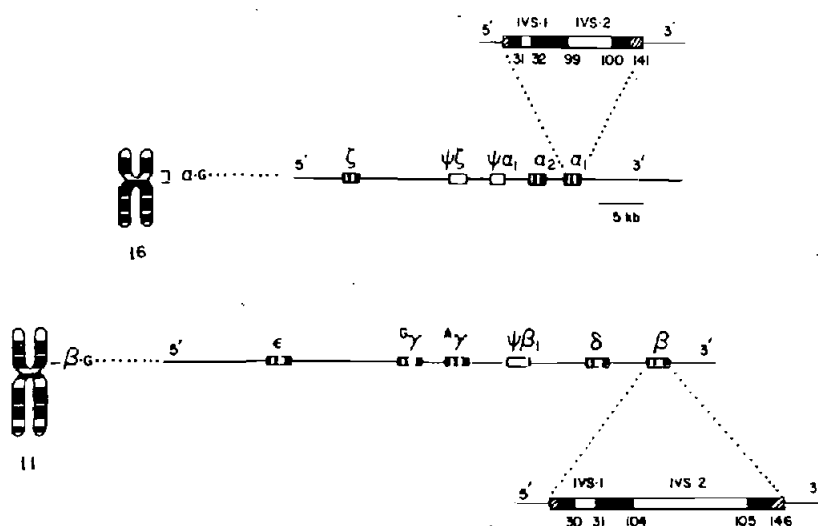
(9) Voir l'article de Noguchi et Schechter paru en 1985.

(10) Les interactions entre les parasites du paludisme et les drépanocytes sont expliquées dans un article de Friedman et Trager paru en 1981.

## Chapitre 7: La bataille génétique contre la falciformation

(1) Récemment, Williams et ses collaborateurs ont fait progresser les techniques de manipulation des gènes en réussissant à introduire un gène bactérien dans des cellules hématopoïétiques qui ont été, plus tard, transplantées dans des souris irradiées. La greffe des cellules contenant le gène bactérien a été réussie (voir leur article de 1984). Il serait possible d'opérer de la même façon pour extraire la moelle des sujets homozygotes SS et la réintroduire après l'avoir transformée. Cependant, les problèmes qui touchent les transplantations de la moelle ne seraient pas résolus. Dans le même domaine, Gruber et al. ont récemment réussi à transplanter des gènes dans des cellules hématopoïétiques humaines en utilisant des virus pour les transporter (voir leur article de 1985). Selon l'article de Johnson et al. paru en 1984, un patient a été guéri de la drépanocytose après avoir subi une transplantation de moelle destinée à le guérir de la leucémie.

(2) Carte chromosomique des gènes de globine. (Voir figure ci-dessous.) Le gène de la globine alpha est situé sur le onzième, celui de la globine bêta sur le seizième chromosome. L'agrandissement des régions des gènes alpha et bêta situe l'emplacement des séquences intercalées (IVS<sup>(\*)</sup>). Le gène de la globine gamma, qui régit la production d'hémoglobine fœtale, est situé à gauche des gènes de la globine bêta (Antonatakis, Kazazian et Orkin, 1985).



(\*) De l'anglais *intervening sequence* (N.d.T.).

(3) Voir l'article de Charache et al. paru en 1983 et celui de Ley et al. paru en 1983 également.

(4) Les articles de Gilbert et de Sanger, tous deux parus en 1981, décrivent les méthodes permettant de déterminer les séquences de l'A.D.N.

(5) L'emploi d'enzymes de restriction pour isoler les gènes de l'hémoglobine, pour les cloner dans des bactéries et pour déterminer la séquence des bases de l'A.D.N. a débouché sur une découverte très surprenante: de même que, pour d'autres gènes, dont la séquence a été découverte à la même époque, les gènes des chaînes alpha et bêta de l'hémoglobine ne sont pas continus, contrairement à ce que l'on croyait auparavant. Ils sont interrompus, en deux endroits, par des segments d'A.D.N. qui ne codent pas pour des acides aminés dans la séquence des chaînes d'hémoglobine. Ces introns (ou séquences intercalées, brièvement présentées au chapitre 5) ont été décelés, tout d'abord, dans les gènes de l'hémoglobine du lapin et de la souris, mais ils n'ont pas tardé à être découverts chez l'homme et chez toutes les autres espèces vertébrées étudiées. La première séquence intercalée (abrégée I.V.S.-1) se trouve, pour la chaîne bêta, après les bases codant pour le 30<sup>e</sup> acide aminé. Chez l'homme, elle est composée de 130 bases. Dans le même gène, l'I.V.S.-2 est située après les bases codant pour le 104<sup>e</sup> acide aminé et elle est composée de 850 bases chez l'homme. Chez toutes les espèces vertébrées étudiées, l'I.V.S.-2 est beaucoup plus longue que l'I.V.S.-1, même si le nombre exact de bases dépend de l'espèce. Pour les chaînes alpha, les séquences intercalées sont situées après les bases qui codent pour le 31<sup>e</sup> et le 99<sup>e</sup> acide aminé; chez l'homme, elles sont composées toutes les deux de 130 bases environ<sup>(\*)</sup>. Étant donné que les cellules assemblent des molécules d'A.R.N. messager pour éliminer les introns, des polypeptides continus sont produits, de sorte qu'il ne reste pas de traces de l'interruption des gènes en question. Les introns ont été reconnus dans un grand nombre de gènes des organismes supérieurs, mais, s'il est clair qu'ils ne codent pas pour des protéines, l'on ne connaît pas exactement leur rôle. Dans le cas des molécules d'anticorps, il est apparu que les régions déterminées par des exons différents (l'exon est la partie du gène qui est exprimée) peuvent être combinées de multiples façons pour produire un grand nombre d'anticorps dont la variété, dans les sites de fixation déterminés, est immense. Par ce mécanisme, le système immunitaire peut reconnaître un nombre très élevé d'antigènes. La présence d'exons distincts semble donc être une partie vitale du système de production d'anticorps. Quant à l'hémoglobine, on suppose que chaque exon correspond à un domaine de fonction de la molécule d'hémoglobine; ainsi, l'exon central des gènes de globine pourrait fournir les segments de la chaîne polypeptidique qui se fixe à chaque groupement d'hèmes. On a pu administrer la preuve que cette hypothèse est juste en isolant le fragment de protéine dont la région de l'exon central contient le code et en découvrant qu'il pouvait se fixer à des hèmes. Ainsi, il semblait permis de penser que, au début de l'évolution, les régions qui comprennent aujourd'hui les trois exons ont été assemblées

---

(\*) Sur les premières études des introns dans les gènes de l'hémoglobine, voir l'article de Jeffreys et Flavell paru en 1977 et celui de Tilghman et al. paru en 1978.

pour former un gène précurseur du gène de l'hémoglobine. Cependant, en examinant d'autres gènes séparés en exons, on ne peut pas en conclure qu'ils déterminent, dans les protéines pour lesquelles ils codent, des fonctions différentes. Si nous voulons comprendre le rôle des introns, nous devons approfondir la connaissance que nous avons d'eux<sup>(\*)</sup>.

(6) L'emploi de *MstII* dans le diagnostic de la mutation S est décrit dans l'article de Chang et Kan et dans celui d'Orkin et al. parus tous deux en 1982.

(7) Old et al., dans leur article de 1982, ont mentionné l'application de l'analyse des villosités chorales à la drépanocytose.

(8) Voir l'article de Konotey-Ahulu paru en 1982.

(9) Voir les articles d'Alter parus en 1981 et 1984.

(10) Voir l'article de Kan et Dozy paru en 1980.

(11) Lehmann et Nwokolo mentionnent dans leur article de 1959 ces données sur la distribution de l'hémoglobine C.

(12) La preuve d'une origine triple de la mutation S a été apportée par Pagnier et son équipe (voir leur article de 1984b). Bernard présente quelques observations de portée générale sur l'emploi de l'hémoglobine en recherche historique (voir sa publication de 1983). Nagel et al., dans leur article de 1985, mentionnent la présence, chez les sujets homozygotes SS du Sénégal, d'un taux d'hémoglobine F plus élevé qu'à l'accoutumée.

(13) Ce sont Embury et al. et Higgs et al., tous deux dans des articles parus en 1982, qui ont mentionné, pour la première fois, une amélioration du sort des sujets atteints de drépanocytose lorsque cette maladie coïncide avec la thalassémie alpha. Cependant, cette amélioration semble moins notable que ce que l'on pensait au début, surtout pour les patients nord-américains, selon un article de Steinberg et al. paru en 1984. Des maladies ressemblant à la drépanocytose, mais bien moins graves, ont été diagnostiquées lorsque le gène S est présent de façon hétérozygote avec la thalassémie bêta (maladie connue sous le nom de thal-S/bêta) ou avec l'hémoglobine C (maladie connue sous le nom de maladie SC) (voir les publications de Bunn et al. parues en 1977 et 1982).

(14) Les valeurs sur la fréquence de la thalassémie alpha par rapport à l'âge, chez les personnes souffrant de drépanocytose, sont tirées de l'article de Mears et al. paru en 1983. Pour le Sénégal, le Bénin et l'Afrique Centrale, de celui de Pagnier et al. de 1984a.

## Chapitre 8: A la recherche d'agents antifalciformants

(1) Ce chapitre a pour base un article d'Edelstein paru en 1985, passant en revue les différents agents antifalciformants.

(2) Voir l'article de Muryama paru en 1964.

---

(\*) C'est Walter Gilbert qui a utilisé le premier les termes d'exons et d'introns. Sur la signification des introns, voir Gilbert (1978 et 1985). Sur l'étude des fonctions de certaines parties de globine définies par des exons, voir l'article de Craik et al. paru en 1980.

(3) Article de Nalbandian paru en 1971.

(4) Article de Cerami et Manning paru en 1971.

(5) Pour plus de détails sur les effets secondaires du cyanate, voir l'article de Harkness et Roth (paru en 1975). Sur l'administration extracorporelle, voir l'article de Balcerzak et al. paru en 1982.

(6) L'article de Rosa et al. paru en 1980 mentionne la tuméfaction provoquée des globules rouges de patients hospitalisés parce qu'ils souffraient de drépanocytose. Cette tuméfaction est due à une hyponatrémie provoquée par un médicament. Les effets du Cétiedil sont présentés dans l'article de Benjamin et al. paru en 1983.

(7) Pour une présentation générale des dérivés de l'aspirine, voir l'article de Klotz et al. paru en 1981. La diaspirine, fumarate bis (3,5-dibromo-salicyl), le plus puissant d'entre eux, fait l'objet d'un article de Walder et al. paru en 1980. Voir également l'article de Chatterjee et al. paru en 1982.

(8) Garel et al., dans des articles parus en 1982 et 1984 présentent les différents composés thiols qui entrent en réaction avec l'hémoglobine. Sont également présentés les composés étudiés par d'autres chercheurs.

(9) Roth et al. mentionnent dans un article paru en 1972 l'inhibition de la falciformation par la moutarde azotée. Acharya et Manning, dans un article datant de 1980, présentent les résultats obtenus avec le glycéraldéhyde. Parmi les autres aldéhydes possédant des propriétés antifalciformantes, citons l'acétaldéhyde (article d'Abraham et al. paru en 1982), le 5'-désoxypyridoxal (article de R.E. Benesch et al. paru en 1977) et les aldéhydes bifonctionnels (articles de Beddell et al. paru en 1979 et de Beddell paru en 1984). Parmi les autres agents bifonctionnels, citons le B.M.E. et les imidates. Les résultats obtenus avec l'acide éthacrynique ont été publiés dans un article d'Abraham et al. paru en 1982. Voir également l'article de Schultz et al. paru en 1962 pour les effets diurétiques de cet acide.

(10) Dean et Schechter donnent, dans leur article de 1978, une vue générale des composés antifalciformants, surtout non covalents. Sur les résultats obtenus avec la phénylalanine et des composés proches, voir l'article de Noguchi et Schechter paru en 1978, celui de Gorecki et al. paru en 1980 et celui de Votano et al. paru en 1983. Les études de Poillon, présentées dans un article paru en 1982, ont mis en exergue l'accroissement des propriétés antifalciformantes des dérivés halogénés ou des structures allongées en anneau.

(11) Dans leur article de 1978, Ekong et al. présentent les effets du D.B.A. (3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2H-1-benzopyran-6-acide butyrique).

(12) Sur l'histoire de la quinine, voir l'ouvrage de Duron-Reynals paru en 1949.

(13) Tiré du livre de Pelt paru en 1981, p. 40.

(14) Publication d'Aujoulat parue en 1969. Sur les traditions plus anciennes, voir l'ouvrage de Meyer paru en 1984.

(15) Pelt raconte la découverte de l'aspirine.

(16) Sur l'utilisation de systèmes de transport de médicaments dans des membranes, voir l'article de Schwartz et al. paru en 1983. Sur l'étude de

l'accroissement de l'adhérence des drépanocytes à l'endothélium, voir l'article de Hebbel et al. paru en 1980.

(17) Sur l'altération de la composition des membranes erythrocytaires provoquées par la falciformation, voir l'article de Lubin et al. paru en 1985.

## Bibliographie

- Abraham, D. J., A. S. Mehanna, and F. L. Williams. 1984. Design, synthesis, and testing of potential antisickling agents. 1. Halogenated benzyloxy and phenoxy acids. *J. Med. Chem.* 25: 1015-1017.
- Abraham, E. C., M. Stallings, A. Abraham, and G. J. Garbutt. 1982. Modification of sickle hemoglobin by acetaldehyde and its effect on oxygenation, gelation, and sickling. *Biochim. Biophys. Acta* 705: 76-81.
- Abrahamsson, H. 1951. *The Origin of Death: Studies in African Mythology*. Uppsala: Almqvist and Wiksells.
- Acharya, A. S., and J. M. Manning. 1980. Reactivity of the amino groups of carbomonoxyhemoglobin S with glyceraldehyde. *J. Biol. Chem.* 255: 1406-1412.
- Achebe, C. 1969. *Things Fall Apart*. New York: Fawcett Crest. (Version française: *Le monde s'effondre*, Paris, 1988, Présence africaine.)
- Adachi, K., and T. Asakura. 1981. Aggregation and crystallization of hemoglobins A, S, and C. *J. Biol. Chem.* 256: 1824-1830.
- Alexandre, P. 1981. *Les Africains*. Paris: Editions Lidis.
- Allison, A. C. 1954. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malaria infection. *Br. Med. J.* 1: 290-294.
1964. Polymorphism and natural selection in human populations. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 29: 137-149.
- Alter, B. P. 1981. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies: a status report. *Lancet* ii: 1152-1155.
1984. Advances in the prenatal diagnosis of hematological diseases. *Blood* 64: 329-340.
- Ames, B. N. 1983. Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 221: 1256-1264.



- Antonarakis, S. E., H. H. Kazazian, and S. H. Orkin. 1984. DNA polymorphism and molecular pathology of the human globin gene clusters. *Hum. Genet.* 69: 1-14.
- Attah, E. G., and G. C. Ejekam. 1974. Clinicopathologic correlation in fatal malaria. *Trop. Geogr. Med.* 26: 359-362.
- Aujoulat, L. P. 1969. *Santé et développement en Afrique*. Paris: A. Colin.
- Balcerzak, S. P., M. R. Grever, D. E. Sing, J. N. Bishop, and M. L. Segal. 1982. Preliminary studies of continuous extracorporeal carbamylation in the treatment of sickle cell anemia. *J. Lab. Clin. Med.* 100: 345-355.
- Bascom, W. 1969. *The Yoruba of Southwestern Nigeria*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Beddell, C. R. 1984. Designing drugs to fit a macromolecular receptor. *Chemical Soc. Reviews* 13: 279-319.
- Beddel, C. R., P. J. Goodfort, D. K. Stammers, and R. Wooton. 1979. Species differences in the binding of compounds designed to fit a site of known structure in adult human hemoglobin. *Br. J. Pharmacol.* 65: 535-543.
- Benesch, R., R. E. Benesch, R. Edalji, and T. Suzuki. 1977. 5'-Deoxyypyridoxal as a potential antisickling agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 1721-1723.
- Benesch, R. E., S. Kwong, R. Benesch, and R. Edalji. 1977. Location and bond type of intermolecular contacts in the polymerization of hemoglobin S. *Nature* 269: 772-775.
- Benjamin, L., C. M. Peterson, E. P. Orringer, L. R. Berkowitz, R. A. Kreisberg, V. N. Mankad, A. S. Prasad, L. M. Lewlow, and R. K. Chillar. 1983. A collaborative, double-blind, randomized study of cetiedil citrate in sickle cell crisis. *Blood* 62: 53a.
- Bernard, J. 1983. *Le sang et l'histoire*. Paris: Buchet/Chastel.
- Bertles, J. F., R. Rabinowitz, and J. Dobler. 1970. Hemoglobin interaction: modification of solid phase composition in the sickling phenomenon. *Science* 168: 375-377.
- Bessis, M., G. Nomarski, J. P. Thierry, and J. Breton-Gorius. 1958. Études sur la falciformation des globules rouges au microscope polarisant et au microscope électronique. *Revue d'Hématologie* 13: 249-270.
- Beuzard, Y., J. Rosa, and F. Galacteros, eds. 1984. *Maladies héréditaires du globule rouge*. Paris: Doin Editeurs.
- Bowen, E. S. 1964. *Return to Laughter*. Garden City, New York: Doubleday.
- Browne, S. G. 1965. True ainhum: its distinctive and differentiating features. *J. Bone and Joint Surg.* 47B: 52-55.

- Bunn, H. F., B. G. Forget, and H. M. Ranney. 1977. *Human Hemoglobins*. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Bunn, H. F., C. T. Noguchi, J. Hofrichter, G. P. Schechter, A. N. Schechter, and W. A. Eaton. 1982. Molecular and cellular pathogenesis of hemoglobin SC disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 7527-7531.
- Bunn, H. F., and B. G. Forget. 1985. *Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspect*. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Bygott, J. D. 1972. Cannibalism among wild chimpanzees. *Nature* 238: 410-411.
- Cardinal, A. W. 1920. *The Natives of the Northern Territories of the Gold Coast*. London: Routledge.
- Caughey, W. S., ed. 1978. *Biochemical and Clinical Aspects of Hemoglobin Abnormalities*. New York: Academic.
- Cavalli-Sforza, L. L., and W. F. Bodmer. 1971. *The Genetics of Human Populations*. San Francisco: W. H. Freeman.
- Cerami, A., and J. M. Manning. 1971. Potassium cyanate as an inhibitor of the sickling of erythrocytes in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68: 1180-1183.
- Chang, J. C., and Y. W. Kan. 1982. A sensitive new prenatal test for sickle-cell anemia. *New Eng. J. Med.* 307: 30-32.
- Charache, S., G. Dover, K. Smith, C. C. Talbot, M. Moyer, and S. Boyer. 1983. Treatment of sickle cell anemia with 5-azacytidine results in increased fetal hemoglobin production and is associated with nonrandom hypomethylation of DNA around the  $\gamma$ - $\delta$ - $\beta$ -globin gene complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 4842-4846.
- Chatterjee, R., R. Y. Walter, A. Arnone, and J. A. Walder, 1982. Mechanism for the increase in solubility of deoxyhemoglobin S due to cross-linking the beta chains. *Biochemistry* 21: 5901-5909.
- Chiu, D., and B. Lubin. 1979. Abnormal vitamin E and glutathione peroxidase levels in sickle cell anemia. *J. Lab. Clin. Med.* 94: 542-548.
- Ciochon, R. L., and R. S. Corruccini, eds. 1983. *New Interpretations of Ape and Human Ancestry*. New York: Plenum.
- Coletta, M., J. Hofrichter, F. Ferrone, and W. A. Eaton. 1982. Kinetics of sickle hemoglobin polymerization in single red cells. *Nature* 300: 194-197.
- Collomb, H. 1973. The child who leaves and returns or the death of the same child. In *The Child in His Family*, ed. E. S. Anthony. New York: Wiley.
- Coppens, Y. 1983. *Le singe, l'Afrique et l'homme*. Paris: Fayard.

- Coursey, D. G., and C. K. Coursey. 1971. The new yam festivals of West Africa. *Anthropos* 66: 444-484.
- Craik, C. S., S. R. Buchman, and S. Beychok. 1980. Characterization of globin domains: heme binding to the central exon product. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 1384-1388.
- Crepeau, R. H., S. J. Edelstein, M. Szalay, R. E. Benesch, R. Benesch, S. Kwong, and R. Edalji. 1981. Sick cell hemoglobin fiber structure altered by an alpha-chain mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 1406-1410.
- Das, S. K., and R. C. Nair. 1980. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and lipid peroxidation of normal and sickle erythrocytes. *Br. J. Haematol.* 44: 87-92.
- Dean, J., and A. N. Schechter. 1978. Sick-cell anemia: molecular and cellular bases of therapeutic approaches. *New Eng. J. Med.* 299: 752, 804, 863.
- Debrunner, H. 1959. *Witchcraft in Ghana*. Kumasi: Presbyterian De Gravelaine, J. 1988, Book Depot.
- Delafose, M. 1908. *Les frontières de la Côte d'Ivoire, de la Côte d'Or et du Soudan*. Paris: Masson.
- Dent, D. M., S. Fataar, and A. G. Rose. 1981. Ainhum and angiodysplasia. *Lancet* ii: 396-397.
- Diamond, J. 1984. DNA map of human lineage. *Nature* 310: 544.
- Dickerson, R. E., and I. Geis. 1983. *Hemoglobin: Structure, Function, Evolution and Pathology*. Menlo Park, California: Benjamin/Cummings.
- Diebolt, G., and J. Linhard. 1969. Hemoglobinoses et déficiences en G6PD chez les Africains de la région de Dakar. *Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française* 14: 65-69.
- Durham, W. H. 1983. Testing the malaria hypothesis in West Africa. In *Distribution and Evolution of Hemoglobin and Globin Loci*, ed. J. E. Bowman. New York: Elsevier, pp. 45-76.
- Duran-Reynals, M. L. 1949. *L'Arbre de la fièvre: la prodigieuse épopée de la quinine*. Paris: Julliard.
- Dykes, G., R. H. Crepeau, and S. J. Edelstein. 1978. Three-dimensional reconstruction of the fibers of sickle cell hemoglobin. *Nature* 272: 506-512.
1979. Three-dimensional reconstruction of the 14-filament fibers of hemoglobin S. *J. Mol. Biol.* 130: 451-472.
- Edelstein, S. J. 1971. Extensions of the allosteric model for hemoglobin. *Nature* 230: 224-227.
1975. Cooperative interactions of hemoglobin. *Ann. Rev. Biochem.* 44: 209-232.

1981. Molecular topology in crystals and fibers of hemoglobin. *S. J. Mol. Biol.* 150: 557-575.
1985. Sick cell anemia. *Reviews of Medicinal Chemistry* 20: 247-255.
- Edelstein, S. J., and R. H. Crepeau. 1979. Oblique alignment of S fibers in sickle cells. *J. Mol. Biol.* 134: 851-855.
- Edelstein, S. J., and I. Stevenson. 1983. Sick cell anemia and reincarnation belief in Nigeria. *Lancet* ii: 1140.
1987. An alternative paradigm for hominoid evolution: *Human Evolution*. 2: 169-174.
- Edsall, J. T. 1972. Blood and hemoglobin: the evolution of knowledge of functional adaptation in a biochemical system. *J. Hist. Biol.* 5: 205-257.
- Edwards, B. 1974. *The History, Civil and Commercial, of the British Colonies in the West Indies*. Vol. 2. London: John Stockdale.
- Ekong, D.E.U., J. I. Okogun, and V. U. Enyenihi. 1978. Effects in vitro of the proposed antisickling agent DBA. *Nature* 272: 833.
- Embury, S. H., A. M. Dozy, J. Miller, J. R. Davis, K. M. Kleman, H. Preisler, E. Vichinsky, W. N. Lande, B. H. Lubin, Y. W. Kan., and W. C. Mentzer. Concurrent sickle-cell anemia and alpha-thalassemia. *New Eng. J. Med.* 306: 270-274.
- Evans-Pritchard, E. E. 1935. Witchcraft. *Africa* 8: 417-422.
- Fabry, M. E., and R. N. Nagel. 1982. Heterogeneity of red cells in sicklers: a characteristic with practical clinical and pathophysiological implications. *Blood Cells* 8: 9-15.
- Fage, J. D. 1979. *A History of Africa*. New York: Knopf.
- Ferrone, F., J. Hofrichter, and W. A. Eaton. 1985. Kinetics of sickle hemoglobin polymerization. II. A double nucleation mechanism. *J. Mol. Biol.* 183: 611-631.
- Finch, J. T., M. F. Perutz, J. F. Bertles, and J. Dobler. 1973. Structure of sickled erythrocytes and sickle-cell hemoglobin fibers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70: 718-722.
- Fossey, D. 1979. Development of the mountain gorilla. In *The Great Apes*, ed. D. A. Hamburg and E. R. McCown. Menlo Park, California: Benjamin/Cummings.
- Franck, P. F. H., E. M. Bevers, B. H. Lubin, P. Comfurius, D. T.-Y. Chiu, J. A. F. Op den Kamp, R. F. A. Zwaal, L. L. M. van Deenen, and B. Roelofsen. 1985. Uncoupling of the membrane skeleton from the lipid bilayer: the cause of accelerated phospholipid flip-flop leading to an enhanced procoagulant activity of sickled cells. *J. Clin. Invest.* 75: 183-190.
- Frazer, J. G. 1913. *The Belief in Immortality*. London: MacMillan.

- Freidman, M. J., and W. Trager. 1981. The biochemistry of resistance to malaria. *Sci. Am.* 244: 154-164.
- Garel, M. C., Y. Beuzard, J. Thillet, C. Domenget, J. Martin, F. Galacteros, and J. Rosa. 1982. Binding of 21 thiol reagents to human hemoglobin in solution and in intact cells. *Eur. J. Biochem.* 123: 513-519.
- Garel, M. C., C. Domenget, F. Galacteros, J. Martin-Caburi, and Y. Beuzard. 1984. Inhibition of erythrocyte sickling by thiol reagents. *J. Mol. Pharm.* 26: 559-565.
- Geschwind, N. 1974. *Selected Papers on Language and the Brain*. Boston: Reidel.
- Gilbert, W. 1978. Why genes in pieces? *Nature* 271: 501.
1981. DNA sequencing and gene structure. *Science* 214: 1305-1312.
1985. Genes-in-pieces revisited. *Science* 228: 823-824.
- Golenser, J., J. Miller, D. T. Spira, T. Navok, and M. Chevion. 1983. Inhibitory effect of a fava bean component on the in vitro development of *Plasmodium falciparum* in normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes. *Blood* 61: 507-510.
- Goodall, J., A. Bandoroa, E. Bergman, C. Busse, H. Matama, E. Mpongo, A. Pierce, and D. Riss. 1979. Intercommunity interactions in the chimpanzee population of the Gombe Stream. In *The Great Apes*, ed. D.A. Hamburg and E. R. McCown. Menlo Park, California: Benjamin/Cummings.
- Goodman, M., G. Braunitzer, A. Stangl, and B. Schrank. 1983. Evidence on human origins from hemoglobins of African apes. *Nature* 303: 546-548.
- Goody, J. 1962. *Death, Property and the Ancestors: A Study of Mortuary Customs of the LaDagaa*. Stanford: Stanford University Press.
- Goossens, M., U. Dumez, L. Kaplan, M. Lupker, C. Chabret, R. Henrion, and J. Rosa. 1983. Prenatal diagnosis of sickle-cell anemia in the first trimester. *New Eng. J. Med.* 309: 831-833.
- Gorecki, M., J. R. Votano, and A. Rich. 1980. Peptide inhibitors of sickle hemoglobin: effect of hydrophobicity. *Biochemistry* 19: 1564-1568.
- Gould, S. J. 1982. Darwinism and the expansion of evolutionary theory. *Science* 216: 380-387.
- Greenberg, J. H. 1955. *Studies in African Linguistic Classification*. New Haven: Compass.
- Gruber, H. E., K. D. Finley, R. M. Hershberg, S. S. Katzman, P. K. Laikind, J. E. Seegmiller, T. Friedmann, J. K. Yee, and

- D. J. Jolly. 1985. Retroviral vector-mediated gene transfer into human hematopoietic progenitor cells. *Science* 230: 1057-1061.
- Hahn, E. V., and E. B. Gillespie. 1927. Sick cell anemia. *Arc. Int. Med.* 39: 233-254.
- Ham, T. H., and W. B. Castle. 1940. Relation of increased hypotonic fragility and of erythrocytosis to the mechanism of hemolysis in certain anemias. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 55: 127-132.
- Harkness, D., and S. Roth. 1975. Clinical evaluation of cyanate in sickle cell anemia. *Progr. Hematol.* 9: 157-184.
- Hebbel, R. P., M. A. B. Boogaerts, J. W. Eaton, and M. H. Steinberg. 1980. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle cell anemia: possible determinant of disease severity. *New Eng. J. Med.* 302: 992-995.
- Hebbel, R. P., J. W. Eaton, M. Balasingam, and M. H. Steinberg. 1982. Spontaneous oxygen radical generation by sickle erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 70: 1253-1259.
- Henderson, R. N. 1972. *The King in Every Man*. New Haven: Yale University Press.
- Herrick, J. B. 1910. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. Int. Med.* 6: 517-521.
- Herskovits, M. J. 1958. *The Myth of the Negro Past*. Boston: Beacon. 1st ed., 1941.
- Hibert, C. 1982. *Africa Explored*. Harmondsworth: Penguin Books.
- Higgs, D. R., B. E. Alridge, J. Lamb, J. B. Clegg, D. J. Weatherall, R. J. Hayes, Y. Grandison, Y. Lowrie, K. P. Mason, B. E. Serjeant, and G. R. Serjeant, 1982. The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle-cell disease. *New Eng. J. Med.* 306: 1441-1446.
- Hobley, C. W. 1967. *Bantu Beliefs in Magic, with Particular Reference to the Kikuyu and Kamba Tribes of the Kenya Colony with some Reflections on East Africa after the War*. New York: Barnes and Noble. 1st ed., 1922.
- Horton, W. A. 1979. Ectrodactyly. In *Birth Defects Compendium*, 2nd ed., ed. D. Bergsma. New York: Alan R. Liss, pp. 383-384.
- Huheey, J. E., and D. L. Martin. 1975. Malaria, favism, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Experientia* 31: 1145-1147.
- Ingram, V. M. 1956. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anemia hemoglobin. *Nature* 178: 792-794.
- Isichei, E. 1976. *A History of the Igbo People*. London: Macmillan.

- Itani, J. 1982. La vie sociale des grandes singes. *La Recherche* 3: 744-751.
- Jackson, L. C. 1981. The relationship of certain genetic traits to the incidence and intensity of malaria in Liberia, West Africa. Ph. d. diss., Cornell University.
1985. Sociocultural and ethnohistorical influences on genetic diversity in Liberia. *Am. Anthro.* (in press).
- Jacob, F. 1982. *The Possible and the Actual*. New York: Pantheon.
- Jeffreys, A. J., and R. A. Flavell. 1977. The rabbit  $\beta$ -globin gene contains a large insert in the coding sequence. *Cell* 12: 1097-1108.
- Johnson, F. L., A. T. Look, J. Gockerman, M. R. Ruggiero, L. Dalla-Pozza, and F. T. Billings. 1984. Bone marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. *New Eng. J. Med.* 311: 780-783.
- Kan, Y. W., and A. M. Dozy. 1980. Evolution of the hemoglobin S and C genes in world populations. *Science* 209: 388-390.
- Karp, I., and C. S. Bird, eds. 1980. *Explorations in African Systems of Thought*. Bloomington: Indiana University Press.
- Kean, B. H., and H. A. Tucker. 1946. Etiologic concepts and pathologic aspects of ainhum. *Arch. Pathol.* 41: 639-644.
- Klotz, I. M., D. N. Haney, and L. C. King. Rational approaches to chemotherapy: antisickling agents. *Science* 213: 724-730.
- Konotey-Ahulu, F. I. D. 1973. Effect of environment on sickle cell disease in West Africa: epidemiologic and clinical considerations. In *Sickle Cell Disease*, ed. H. Abramson, J. F. Bertles, and D. L. Wethers. St. Louis: Mosby.
1974. The sickle cell diseases. *Arc. Int. Med.* 133: 611-619.
1982. Ethics of amniocentesis and selective abortion for sickle cell disease. *Lancet* i: 38-39.
- Koshland, D. E., G. Némethy, and D. Filmer. 1966. Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits. *Biochemistry* 5: 365-385.
- Leaky, L. S. B., P. V. Tobias, and J. R. Napier. 1964. A new species of the genus *Homo* from Olduvai gorge. *Nature* 202: 7-9.
- Lehmann, H., and C. Nwokolo. 1959. The River Niger as a barrier in the spread eastwards of hemoglobin C: a survey of the Ibo. *Nature* 183: 1587-1588.
- Leis, N. B. 1982. The not-so-supernatural power of Ijaw children. In *African Religious Groups and Beliefs: Papers in Honor of Wil-*

- liam R. Bascom, ed. S. Ottenberg. Meerut, India: Archana Publications.
- Leroi-Gourhan, A. 1967. Les mains de Gargas: essai pour une étude d'ensemble. *Bull. Soc. Préhistorique Franc.* 64: 107-122.
1983. *Les chasseurs de la préhistoire*. Paris: A.-M. Métailié.
- Lesk, A. M., and C. Chothia. 1980. How different amino acid sequences determine similar protein structures: the structure and evolutionary dynamics of the globins. *J. Mol. Biol.* 136: 225-270.
- Levi-Strauss, C. 1966. *La pensée sauvage*, 1962, Paris, Plon.
- Ley, T. J., J. DeSimone, C. Y. Noguchi, P. H. Turner, A. N. Schechter, P. Heller, and A. W. Nienhuis. 1983. 5-Azacytidine increases  $\gamma$ -globin synthesis and reduces the proportion of dense cells in patients with sickle cell anemia. *Blood* 62: 370-380.
- Livingstone, F. B. 1973. *Data on the Abnormal Hemoglobins*. Ann Arbor: Museum of Anthropology, University of Michigan.
- 1976: Hemoglobin history in West Africa. *Hum. Biol.* 48: 487-500.
- Lubin, B. D., D. Chiu, B. Bastacky, B. Roelofson, and L. L. M. van Deenen. 1981. Abnormalities in membrane phospholipid organization in sickled erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 67: 1643-1649.
- Lwoff, A., and A. Ullmann, eds. 1979. *Origins of Molecular Biology: A Tribute to Jacques Monod*. New York: Academic Press.
- Magdoff-Fairchild, B., and C. C. Chiu. 1979. X-ray diffraction of fibers and crystals of deoxygenated sickle cell hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 76: 223-226.
- Mair, L. 1960. *African Marriage and Social Change*. London: Frank Cass.
- Makinen, M. K., and C. W. Sigountos. 1984. Structural basis and dynamics of the fiber-to-crystal transition of sickle cell hemoglobin. *J. Mol. Biol.* 178: 439-476.
- Malinowski, B. 1954. Magic, science and religion. In *Magic, Science and Religion and Other Essays*. New York: Doubleday.
- Maquet, J. 1981. *Les civilisations noires*. Paris: Horizons de France.
- Marx, J. L. 1985. Z-DNA: still searching for a function. *Science* 230: 794-796.
- McEvedy, C. 1980. *The Penguin Atlas of African History*. Harmondsworth: Penguin.
- Mears, J. G., H. M. Lachman, D. Labi, and R. L. Nagel. 1983. Alpha-thalassemia is related to prolonged survival in sickle cell anemia. *Blood* 62: 286-290.
- Merlo, C. 1975. Statuettes of the Àbikú cult. *African Arts* 8: 30-35.



- Meyer, P. 1984. *La révolution des médicaments*. Paris: Fayard.
- Miller, D. A. 1977. Evolution of primate chromosomes. *Science* 198: 1116-1124.
- Monod, J. 1968. On symmetry and functions in biological systems. In *Symmetry and Function of Biological Systems at the Macromolecular Level*, ed. A. Engstrom and B. Strandberg. Nobel Symposium no. 11. Stockholm: Almquist and Wiksell, Wiley Interscience.
1970. *Le hasard et la nécessité*, Paris, Le Seuil.
- Monod, J., J. Wyman, and J.-P. Changeux. 1965. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J. Mol. Biol.* 12: 88-118.
- Monteil, C. 1924. *Les Bambara du Ségou et du Kaarta*. Paris: Émile Larose.
- Murayama, M. 1964. A molecular mechanism of sickled erythrocyte formation. *Nature* 202: 258-260.
- Nagel, R. L., M. E. Fabry, J. Pagnier, I. Zahoun, H. Wajman, V. Baudin, and D. Labie. 1985. Two hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia: the Senegal type and the Benin type. *New Eng. J. Med.* 312: 880-884.
- Nagel, R., J. Johnson, R. M. Bookchin, M. C. Garel, J. Rosa, G. Schillo, H. Wajman, D. Labie, W. Moo-Penn, and O. Castro. 1980a. Beta-chain contact site in the hemoglobin S polymer. *Nature* 283: 832-834.
- Nagel, R. L., C. Raventos, H. B. Tanowitz, and M. Wittner. 1980b. Effect of sodium cyanate on *Plasmodium falciparum* in vitro. *J. Parasit.* 66: 483-487.
- Nalbandian, R. M. 1971. Urea treatment for sickle cell crisis. *New Eng. J. Med.* 285: 408.
- Neel, J. V. 1949. The inheritance of sickle cell anemia. *Science* 110: 64-66.
- Njoko, J. E. E. 1978. *A Dictionary of Igbo Names, Culture and Proverbs*. Washington, D. C.: University Press of America.
- Noguchi, C. T., and A. N. Schechter. 1978. Inhibition of sickle hemoglobin gelation by amino acids and related compounds. *Biochemistry* 17: 5455-5459.
1985. Sickle hemoglobin polymerization in solution and in cells. *Ann. Rev. Biophys. Chem.* 14: 239-263.
- Noon, J. A. 1942. A preliminary examination of the death concept of the Ibo. *Am. Anthro.* 44: 638-654.
- Nwokolo, C. 1960. The diagnosis and management of sickle cell anemia. *W. Afr. Med. J.* 9: 194-203.

- Okonji, M. O. 1970. Ogbanje, an African concept of predestination. *Afr. Scholar* 1: 1-2.
- Old, J.M., R. H. Ward, K. Karagozlu, M. Petrou, B. Modell, and D. J. Weatherall. 1982. First-trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies. *Lancet* ii: 1414-1417.
- Oliver, R., and M. Crowder, eds. 1981. *The Cambridge Encyclopedia of Africa*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Onwubalili, J. K. 1983. Sick cell anemia: an explanation for the ancient myth of reincarnation in Nigeria. *Lancet* ii: 503-505.
- Onyeama, D. 1982. *Chief Onyeama*. Enugu: Delta Publications.
- Orkin, S. H., P. F. R. Little, H. H. Kazazian, and C. D. Boehm. 1982. Improved detection of the sickle mutation by DNA analysis. *New Eng. J. of Med.* 307: 32-36.
- Ottenberg, S. 1959. Ibo receptivity to change. In *Continuity and Change in African Cultures*, ed. W. R. Bascom and M. J. Herskovits. Chicago: University of Chicago Press.
- Overturf, G., and D. Powers. 1981. Infections in sickle cell anemia: pathogenesis and control. *Texas Reports on Medicine and Biology* 40: 283-292.
- Pagnier, J., O. Dunda-Belkhodia, I. Zohoun, J. Teyssier, H. Baya, G. Jaeger, R. L. Nagel, and D. Labie. 1984a. Alpha-thalassemia among sickle cell anemia patients in various African populations. *Hum. Genet.* 68: 318-319.
- Pagnier, J., J. G. Mears, O. Dunda-Belkhodja, K. E. Schaefer-Rego, C. Beldjord, R. L. Nagel, and D. Labie. 1984b. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 1771-1773.
- Parrinder, G. 1951. *West African Psychology*. London: Butterworth.
- Parry, N. E. 1932. *The Lakhers*. London: Macmillan.
- Paterson, O. 1967. *The Sociology of Slavery*. London: McGibbon and Kee.
- Pauling, L. 1934. The oxygen equilibrium of hemoglobin and its structural interpretation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 21: 186-191.
- Pauling, L., and R. B. Corey. 1950. Two hydrogen bonded spiral configurations of the polypeptide chain. *J. Amer. Chem. Soc.* 72: 5349.
1953. A proposed structure for the nucleic acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 39: 84-97.
- Pauling, L., H. Itano, S. J. Singer, and I. C. Wells. 1949. Sickle cell anemia: a molecular disease. *Science* 110: 543-548.
- Paulme, D. 1954. *Les gens du riz*. Paris: Librairie Plon.

- Pilbeam, D. 1984. The descent of hominoids and hominids. *Sci. Am.* 250: 60-69.
- Pelt, J.-M. 1981. *La médecine par les plantes*. Paris: Fayard.
- Perutz, M. F. 1964. The hemoglobin molecule. *Sci. Am.* 211: 64-76.
- Perutz, M. F., and J. M. Mitchison. 1950. State of hemoglobin in sickle-cell anemia. *Nature* 166: 677-679.
- Poillon, W. N. 1982. Noncovalent inhibitors of sickle hemoglobin gelation: effects of aryl-substituted alanines. *Biochemistry* 21: 1400-1406.
- Potel, M. J., T. E. Wellems, R. J. Vassar, B. Deer, and R. Josephs. 1984. Macrofiber structure and the dynamics of sickle cell hemoglobin crystallization. *J. Mol. Biol.* 177: 819-839.
- Puckett, N. N. 1975. *Black Names in America: Origin and Usage*. Boston: G. K. Hall.
- Rhoda, M. D., J. Martin, Y. Blouquit, M. C. Garel, S. J. Edelstein, and J. Rosa. 1983. Sickle cell hemoglobin fiber structure strongly inhibited by the Stanleyville II mutation (alpha 78 Asn to Lys). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 111: 8-13.
- Ringlehann, B. 1973. Immunodeficiency in sickle-cell anemia. *New Eng. J. Med.* 289: 326-327.
- Rodgers, D., R. H. Crepeau, and S. J. Edelstein. 1987. Pairings and Polarities of the 14 strands in sickle cell hemoglobin fibers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84: 6157-6161.
- Rosa, R. M., B. E. Bierer, R. Thomas, J. S. Stoff, M. Kruskall, S. Robinson, H. F. Bunn, and F. H. Epstein. 1980. A study of induced hyponatremia in the prevention and treatment of sickle cell crises. *New Eng. J. Med.* 303: 1138-1143.
- Roth, E. F., R. L. Nagel, R. M. Bookchin, and A. I. Grayzel. 1972. Nitrogen mustard: an «in vitro» inhibitor of erythrocyte sickling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 48: 612-618.
- Sahly, A. 1966. *Les mains mutilées dans l'art préhistorique*. Toulouse: Ministère des Affaires Culturelles.
- Sanger, F. 1981. Determination of nucleotide sequences in DNA. *Science*. 214: 1205-1210.
- Sarich, V. M., and A. C. Wilson. 1967. Immunological time scale for homonid evolution. *Science*. 158: 142-148.
- Schultz, R. M., E. J. Cragoe, Jr., J. B. Bicking, W. A. Bolhofer, and J. A. Sprague. 1962. Alpha beta unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids, a new class of diuretics. *J. Med. Pharm. Chem.* 5: 600-662.
- Schwartz, J. H. 1984. The evolutionary relationships of man and orangutans. *Nature*. 308: 501-505.
- Schwartz, R. S., N. Düzgünes, D. T. Y. Chiu, and B. Lubin. 1983.

- Interaction of phosphatidylserine-phosphatidylcholine liposomes with sickle erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 71: 1570-1580.
- Serjeant, G. P. 1985. *Sickle Cell Disease*. Oxford: Oxford University Press.
- Serjeant, G. P., and M. Y. Ashcroft. 1971. Shortening of the digits in sickle cell anemia. *Trop. Geog. Med.* 23: 341.
- Shaw, T. 1978. *Nigeria: Its Archaeology and Early History*. London: Thames and Hudson.
- Sibley, C. G., and J. E. Ahlquist. 1984. The phylogeny of the hominoid primates as indicated by DNA-DNA hybridization. *J. Mol. Evol.* 20: 2-15.
- Siegler, P. B., ed. 1981. *The Molecular Basis of Mutant Hemoglobin Dysfunction*. New York: Elsevier/North-Holland.
- Smith, F. H., and F. Spencer, eds. 1984. *The Origins of Modern Humans*. New York: Alan R. Liss.
- Soyinka, W. 1981. *Aké: The Years of Childhood*. New York: Random House.
- Starck, D., and B. Kummer. 1962. Zur Ontogenese des Schimpanzenschädels. *Anthrop. Anz.* 25: 204-215.
- Steinberg, M. H., W. Rosenstock, M. B. Coleman, J. G. Adams, O. Platica, M. Cedeno, R. F. Rieder, J. T. Wilson, P. Milner, and S. West. 1984. Effects of thalassemia and microcytosis on the hematologic and vaso-occlusive severity of sickle cell anemia. *Blood* 63: 1353-1360.
- Stent, G. S., and R. Calendar. 1978. *Molecular Genetics: An Introductory Narrative*. 2nd ed. San Francisco: W. H. Freeman.
- Stetson, C. A. 1966. The state of hemoglobin in sickled erythrocytes. *J. Exp. Med.* 123: 341-346.
- Stevenson, I. 1983. *Cases of the Reincarnation Type. Vol. 4, Twelve Cases in Thailand and Burma*. Charlottesville: University Press of Virginia.
1985. *Vingt cas suggérant le phénomène de réincarnation*, Paris, Editions Sand.
- Talbot, P. 1967. *Life in Southern Nigeria: The Magic, Beliefs and Customs of the Ibibio Tribe*. New York: Barnes and Noble. 1st ed., 1923.
- Thomas, L.-V., and R. Luneau. 1977. *Les sages dépossédés: univers magiques d'Afrique du Nord*. Paris: Editions Robert Laffont.
- Thompson, R. F. 1983. *Flash of the Spirit*. New York: Random House.
- Tilghman, S. M., D. C. Tiemeier, J. G. Seidman, B. M. Peterlin, M. Sullivan, J. V. Maizel, and P. Leder. 1978. Intervening sequence of DNA identified in the structural portion of a mouse  $\beta$ -globin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75: 725-729.

- Torday, E., and T. A. Joyce. 1910. *Les Bushongo*. Brussels: Annals du Musée du Congo Belge.
- Toynbee, A. 1973. *Half the World: The History and Culture of China and Japan*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Trager, W., and J. B. Jensen. 1976. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193: 673-675.
- Trowell, H. C., A. B. Raper, and H. F. Welbourn. 1957. The natural history of homozygous sickle cell disease in central Africa. *Quart. J. Med.* 26: 401-420.
- Turner, V. 1965. Ritual and symbolism. In *African Systems of Thought*, ed. M. Fortes and G. Dieterlen. London: Oxford University Press.
- Tylor, E. B. 1958. *Religion in Primitive Culture*. New York: Harper Torchbook. Originally published in 1871 as *Primitive Culture* (version française, *La civilisation primitive*, 1876, Paris, C. Reinwald).
- Uchendu, V. C. 1965. *The Igbo of Southeastern Nigeria*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Verger, P. 1968. La société *egbé òrun* des *àbikú*, les enfants qui naissent pour mourir maintes fois. *Bull. de l'I.F.A.N.* 30, ser. B: 1448-1487.
- Votano, J. R., A. Rich, J. Altman, S. Simons, and M. Wilcheck. 1983. New antisickling agents based on two aromatic moieties coupled to phenylalanine. In *Abstracts of Workshop on Development of Therapeutic Agents for Sickle Cell Disease*, ed. J. Hercules. Bethesda: NIH, p. 33.
- Walder, J. A., R. Y. Walder, and A. Arnone. 1980. Development of antisickling compounds that chemically modify hemoglobin S specifically within the 2, 3-diphosphoglycerate binding site. *J. Mol. Biol.* 141: 195-216.
- Wang, A. H. J., G. J. Quigley, F. J. Kolpak, J. L. Crawford, J. H. van Boom, G. van der Marel, and A. Rich. 1979. Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution. *Nature* 282: 680-686.
- Watson, J. D., and F. H. C. Crick. 1953. Molecular structure of nucleic acids: a structure for desoxyribonucleic acid. *Nature* 171: 737-738.
- Webb, G. D. 1981. Geographical mobility, status acquisition and personhood among the Awka Igbo. Ph.d. diss., University of Rochester.

- Welmers, W. E. 1973. *African Language Structures*. Berkeley: University of California Press.
- White, J. G. 1974. Ultrastructure features of erythrocyte and hemoglobin S sickling. *Arch. Int. Med.* 133: 545-562.
- Williams, D. A., I. R. Lemischka, D. G. Nathan, and R. C. Mulligan. 1984. Introduction of new genetic material into pluripotent haematopoietic stem cells of the mouse. *Nature* 310: 476-480.
- Wilson, A. C., S. S. Carlson, and T. J. White. 1977. Biochemical evolution. *Ann. Rev. Biochem.* 46: 573-639.
- Wishner, B. C., K. B. Ward, E. E. Lattman, and W. E. Love. 1975. Crystal structure of sickle-cell deoxyhemoglobin at 5 Å resolution. *J. Mol. Biol.* 98: 179-194.
- Yunis, J. J., and O. Prakash. 1982. The origin of man: a chromosomal pictorial legacy. *Science* 215: 1525-1529.
- Zuckerkandl, E., and L. Pauling. 1962. Molecular disease, evolution, and genic diversity. In *Horizons in Biochemistry*, ed. M. Kasha and B. Pullman. New York: Academic, pp. 189-225.



# Index

- Abikú* (Yoruba), 101-104, 108  
Achebe, C., 35, 39, 89, 92  
Acides aminés, 41-44, 56, 118, 121, 124-126; substitution par la mutation S, 121.  
A.D.N.: nucléotides dans, 41, 116, 118, 122; duplication 43, 118, 122, 142; de l'homme et du chimpanzé, 60; isolation, 66; double hélice, 122, 142; forme Z, 124; changement de base dans la mutation S, 124; notation binaire, 125; modèle de la triple hélice, 110; méthylation, 165-166; détermination de la séquence des bases, 167. Voir également Exons, Introns, Enzymes de restriction.  
Afrique: incidence de l'anémie falciforme, 14-17, 68-70, 109, 179; dimensions, 18; gouvernements, 26; conceptions de la mort, 32; collision avec l'Asie, 45, 52; soins médicaux, 72; population dans le passé, 76; diagnostic prénatal de la drépanocytose, 169-171; médecines traditionnelles, 144, 188-193. Voir également Langue, Migrations.  
Agents antifalciformants: cyanate, 84-86, 181-183; modes d'action, 141, 181-183, 197; tirés de la médecine traditionnelle, 144, 190; identification de leurs cibles, 147, 185-187; action sur l'A.D.N., 164-166; action sur l'hémoglobine, 180-188; urée, 180-181, 183; administration extra-corporelle, 181; action sur la membrane cellulaire, 182, 194; dérivés de l'aspirine, 186; agents thiols, 186, 196-198; aldéhydes, 187; moutarde azotée, 187; phénylalanine L et composés connexes, 187; tirés du bâton à mâcher, 188; systèmes de transport, 194; action sur l'adhérence du globule, 194; action sur la concentration en D.P.G., 186; conception assistée par ordinateur, 166-168.  
Aĩnbum, 110.  
Allison, A. C., 75  
Amniocentèse, 169-171  
Allostérique (mécanisme), 105. Voir également Modèles des états T et R.  
Anémie falciforme (voir Drépanocytose)  
Animisme, 27, 31, 110, 118.  
*Anophèles*, 75, 83, 86.



Aphasie, 60-61  
 A.R.N., 124, 219.  
 A.S. (sujets hétérozygote): probabilité, 68-69; degré relatif d'adaptation, 70, 73-77, 85-86; résistance au paludisme, 70-77, 83-88, 161; falciformation, 159-160.  
 Aspirine, 186, 192-193.  
*Australopithecus*, 51-53, 57, 59.  
 Avortement, 169-172, 179.  
 Awgu (Nigeria), 38, 73, 89.  
  
 Bantou, 77, 109, 176.  
 Bascom, W., 100-101.  
 Biopsie chorale, 169.  
 Bowen, E.S., 21.  
 Bricolage, dans l'évolution et la culture, 30, 41.  
 Broca, P., 60-61.  
 Browne, S.G., 110.  
 Bunn, H.F., 96.  
  
 Calendar, R., 67.  
 Capacité crânienne, 53.  
 Carence du glucose-6-phosphate déhydrogénase, 87.  
 Cerami, A., 181.  
 Changeux, J.-P., 120, 134.  
 Chimpanzé: hémoglobine, 44-49; comportement, 47; Voir également Capacité crânienne, Chromosomes, Différenciation.  
 Chromosomes: 45-47, 59, 68; emplacement des gènes d'hémoglobine, 173-176, 218. Voir également Limitation de fertilité.  
 Code génétique, 125-126.  
 Collomb, H., 106-107.  
 Comportement, 59; Voir également Chimpanzé, Gorille.  
 Conceptions de la Science: opposition entre France et Angleterre, 22-23; opposition entre mythe et conception moderne, 29-32, 117; conséquences philosophiques, 118-120; stratégies opposées à phénoménologies, 120; de Monod et de Pauling 141-143.  
 Coppens, Y., 51, 61-62.  
 Crick, F.H.C., 122-124, 142.  
 Culte des ancêtres, 27, 90-91, 100.  
 Cyanate, 84-86, 181-183.  
  
 Dart, R., 51.  
 Darwin, C., 23, 31, 67, 119.  
 Degré relatif d'adaptation, 70, 73-77, 85-86.  
 Diagnostic prénatal, 169-173, 178, 179.  
 Différenciation des espèces, 42-43, 59.  
 D.P.G., 130, 138, 165, 186.  
 Drépanocytes: découverte, 15; forme, 15; durée de vie, 17, 70; fragilité, 70; oxygénation, 73; oxydation, 87; changements dans la membrane,

88, 161, 194-196; paramètres déterminant la falciformation, 157-158; irréversible, 160; du cerf, 183; adhérence, 194.

Drépanocytose: incidence, 13-17, 70-75, 80, 109, 179; espérance de vie, 17; effets de la circulation, 17, 71, 157; sensibilité aux infections, 34, 71-72; lien avec les enfants revenants, 34-35, 95-98; crâne bosselé, 35, 37; grossesse, 70; perte de la rate, 71; crises vaso-occlusives, 72-73; lésions progressives, 72-74; effets sur la croissance, 72; ulcères de la peau, 73; malformations osseuses, 73; appellations africaines, 79, 98-99; dactylite, 96-97; influence de la thalassémie alpha et de l'hémoglobine F, 176-177. Voir également Agents antifalciformants, Porteurs, Degré relatif d'adaptation, Diagnostic prénatal.

Durham, W.H., 85-86.

Eboes, 81.

Ectrodactylie, 110.

Edwards, B., 81.

Enfants revenants: *igbankhuan* (Edos); 103; *ekabase* (Efiks), 104; Ibibios, 104; *danwabi* (Hausa), 104; Wolofs, 106; *tji:d a paxer* (Serer), 106-107; Baulés, 107; Cameroun, 108; Bambaras, 207; *yamba* (Mossis), 207; Ghana, 207; *tshaakuor* (LoDagass), 208; *kossomah* (Fantis), 207; Akans, 208; Ijaws, 208; Diolas, 208; Agnis, 208. Voir également *Abiku* (Yorubas) et *Ogbanje* (Igbos).

Enugu (Nigeria), 25, 27, 38, 89, 93.

Enzymes de restriction, 166-169, 173-175.

Esclavage, 78-82, 176.

État R, voir Modèle des états T et R.

État T, voir Modèle des états T et R.

Evans-Pritchard, E. E., 102-103.

Évolution, 56-57.

Exons, 219-220.

Fable des deux messagers, 105.

Favisme, 87.

Fibres d'hémoglobine S, 145-155, 210-217.

Fossey, D., 47.

Fossiles, 44-45, 51-55.

Frazer, J.G., 105.

Gènes: dominant et récessif, 67-69; homozygote et hétérozygote, 67-69; polymorphisme équilibré, 74, 203-205. Voir également A.D.N.

Génome, 58.

Génotype, 67.

Gilbert, W., 167.

Globine, 56, 65, 128.

Globule rouge, 15.

Goodall, J., 47.

Goodman, M.G., 56.

Gorille, comportement, 47; hémoglobine, 48-49. Voir également Capacité crânienne, Chromosomes, Différenciation.  
Gould, S.J., 57.

Hélice de la falciformation, voir Fibres d'hémoglobine S.

Hélice alpha, 142, 147.

Hème, 128.

Hémoglobine: adulte (A), 43; forme mutante S, 68; évolution, 42-44, 48-49; embryonnaire, 43; fœtale (F), 43, 71, 165-166; chaînes alpha et bêta, 42; structure tétramérique, 42; primates, 42-44; structure découverte par la cristallographie aux rayons X, 130-131; fixation coopérative d'oxygène, 126-128, 209-210; autres formes mutantes, 138-139 effet Bohr, 140. Voir également Agents antifalciformants; Fibres d'hémoglobine S; Hélices alpha; Modèle des états T et R.

Hémoglobine fœtale, voir Hémoglobine.

Herricks, J.B., 15.

Herskovits, M.J., 78, 81.

Hobley, C.W., 112.

*Homo: habilis*, 53, 56, 61, 63; *erectus*, 53, 61; *sapiens*, 54-55.

Hoppe-Seyler, F., 65.

Horloge biologique, 43.

Igbo: langue, 20-21; culture, 27; 90-93. Voir également *Ogbanje*, Réincarnation.

Igname, 85-86.

Ingram, V.M., 121.

Interactions hème-hème, 128.

Introns, 218-219.

Isichei, E., 34, 81.

Jackson, L.C., 75, 84

Jacob, F., 30

Kan, Y.W., 169, 173.

Klug, A., 149.

Konotey-Ahulu, F.I.D., 78-79, 98-99, 171.

Koshland, D.E., 131.

Langage, 19-21, 60-63.

Lévi-Strauss, C., 29-30.

Limitation de la fertilité, 59.

Love, W., 210-211.

Magdoff-Fairchild, B., 212.

Maladie d'Alzheimer, 146.

Malformations congénitales, 110.

Manioc, 84

Manning, J.M., 181

Marques de naissance, 110-114.  
 Membrane (des globules rouge), 182.  
 Mendel, G., 66-67.  
 Microévolution, 65  
 Miescher, F., 66.  
 Migrations, 77-78.  
 Missionnaires, 27-28.  
 Modèle des états T et R: 136-140, 160-161.  
 Modèle des deux états, voir Modèle des états T et R.  
 Monod, J., 118-120, 132-138.  
 Moustiques, voir Anophèles.  
 Muryama, M., 180.  
 Mutations: neutres, 43; S, 124.  
 Mutilation des Cadavres, 103-116, 206-208.  
 Myoglobine, 42, 209-210.  
  
 Nalbandian, R.M., 181.  
 Nigeria, 24-26, 93-105  
 Njoko, J., 82.  
 Nwokolo, C., 96.  
  
*Ogbanje* (Igbo), 33-40, 89-100, 115-116.  
 Okonji, M.O., 91-93.  
 Onuchukwu (Nwobodo), 39, 90, 100.  
 Onwubalili, J., 96  
 Orang-outan, 46-49.  
 Orkin, S.H., 169.  
 Ottenberg, S., 102.  
 Outils en pierre, 54.  
 Oxydation, 87.  
 Oxygène: transport par les globules rouges, 42; concentrations favorable à la croissance du *Plasmodium*, 87; fixation par l'hémoglobine, 126-128, 209-210; fixation par la myoglobine, 209-210; fixation par les drépanocytes, 159-160.  
  
 Paludisme: résistance des sujets hétérozygotes AS, 73-75; parasite, 70, 84, 87; effets du régime alimentaire, 83-84; rapport avec la thalassémie bêta et la carence en glucose-6-phosphate, 86-88; rapport avec la thalassémie alpha, 176-177; malaria, 190.  
 Pagnier, J., 175, 177.  
 Parry, N.E., 113.  
 Pauling, L., 43, 68, 121, 129-132, 141-143, 209.  
 Paulme, D., 111.  
 Pelt, J.M., 191.  
 Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale, 165.  
 Perutz, M.F., 138.  
 Phénotype, 67.  
 Plantes: utilisations médicinales, 188-193.

*Plasmodium falciparum*, 70, 84, 87. Voir également Paludisme.  
Polygamie, 78-79.  
Porteurs (de la mutation falciforme), voir AS (sujets hétérozygote).  
Protéines, 41, 124  
Puckett, N., 82.

Quinine, 188-190.

Régime alimentaire, 83-87.  
Réincarnation, 89-93, 100-116.  
Rêves, 111-112.

Sanger, F., 167.  
Sénégal, 106-107  
Serer, 106-107  
Shaw, T., 28.  
Sorcellerie, 102-103.  
Soyinka, W., 101.  
SS, sujets homozygotes, voir Drépanocytose.  
Stent, G.S., 67.  
Stevenson, I., 38, 113.

Thalassémie: bêta, 84, 86-87, 171-172, 205; alpha, 176-177.  
Trait drépanocytaire, voir AS (sujets hétérozygotes).  
Trait falciforme, voir AS (sujets hétérozygotes).  
Transplantation de la moelle, 164, 218.

Uchenda, V.C., 112-113.

Vallée du Rift, 52.

Watson, J.D., 122-124, 142.  
Wellmers, W.E., 20-21.  
Wernicke, C., 60-61.  
Wishner, B.C., 210-211.  
Wyman, J., 120.

Yourubas, 23, 24, 81, 100-103.

Zuckermandl, E., 43.

## Table des matières

PRÉFACE A L'ÉDITION FRANÇAISE .....	7
PRÉFACE .....	9
CHAPITRE 1	
La faucille de l'Afrique .....	13
CHAPITRE 2	
L'hémoglobine et l'évolution .....	41
CHAPITRE 3	
La micro-évolution de la falciformation .....	65
CHAPITRE 4	
Les enfants revenants .....	89
CHAPITRE 5	
Le monde des molécules .....	117
CHAPITRE 6	
L'hélice maudite .....	145
CHAPITRE 7	
La bataille génétique contre la drépanocytose ...	163
	245

CHAPITRE 8	
A la recherche d'agents antifalciformants .....	179
NOTES .....	201
BIBLIOGRAPHIE .....	223
INDEX .....	239

La photocomposition de cet ouvrage  
a été réalisée par  
GRAPHIC HAINAUT SARL  
59690 Vieux-Condé  
☎ 27.25.04.64

Achevé d'imprimer en octobre 1988  
sur les presses de l'imprimerie Carlo Descamps  
59163 Condé-sur-l'Escaut

Dépôt légal : octobre 1988  
N° d'édition : 910  
N° d'impression : 5375



