

notre première investigation ? Nous trouvons en effet cette fois 22 singes positifs sur 24.

Existe-t-il d'autres foyers de tréponémose simienne comme peut le laisser penser la positivité d'un de nos chimpanzés en 1963 ? La même positivité aurait été constatée chez plusieurs autres chimpanzés par les chercheurs du V. D. R. L. d'Atlanta.

Existe-t-il une relation entre les foyers de tréponémose humaine et simienne ?

Nous poursuivons nos investigations dans l'espoir de répondre à ces questions.

**ÉVOLUTION
DE L'HÉPATITE VIRALE ÉPIDÉMIQUE
CHEZ LES SUJETS
PRÉSENTANT UNE DÉFICIENCE
EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGÉNASE.
A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS**

Par G. CHARMOT, A. DODIN, J. M. KAUFFMANN, C. AUGER
et C. MAILLOUX (*)

Les déficits en glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G6PD), ainsi que leurs conséquences, sont habituellement recherchés au niveau des érythrocytes. On sait cependant que, dans certains cas, l'enzymopénie peut intéresser d'autres cellules, dont les hépatocytes. Selon MOHLER (1964), ce déficit dans le tissu hépatique a été constaté chez des Caucasiens, des Sardes, des Israélites, mais non chez des Noirs (américains). Deux explications de ce fait ont été proposées :

— existence d'un gène unique contrôlant l'activité G6PD dans les divers tissus. Le déficit hépatique ne sera mis en évidence que dans les cas de déficit total, ce qui est beaucoup plus rare chez le Noir que chez le Méditerranéen,

— existence de gènes multiples contrôlant la synthèse de l'enzyme dans les divers tissus.

Les ictères néo-nataux des sujets déficients sont un bon exemple des manifestations hépatiques liées à une insuffisance en G6PD. Chez ces nouveau-nés, il y a une insuffisance de formation d'uridine triphosphate, ce qui entraîne un défaut de conjugaison de la bilirubine, d'où un ictère à bilirubine libre, conséquence de l'hémolyse

(*) Séance du 9 février 1966.

physiologique et non pas d'une hémolyse pathologique. Il s'agit, en somme, d'un ictère métabolique mais, dans certaines observations, il coexiste une anémie hémolytique spontanée ou provoquée.

Quoi qu'il en soit, ces considérations étaient suffisantes pour faire rechercher un déficit en G6PD chez les malades présentant une hépatite virale, dans le but de voir si l'enzymopénie influençait la réponse cellulaire à l'infection.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Pour chaque cas d'hépatite virale ictérogène, européen comme malgache, l'activité G6PD a été évaluée à l'Institut Pasteur de Madagascar (Direction : Docteur BRYGOO) par la méthode du spot-test (réactifs Calbiochem), qui permet une appréciation semi-quantitative.

Le résultat était contrôlé par un nouvel examen, chaque fois qu'un déficit était dépisté. Dans certains cas, un dosage précis par spectrophotomètre a été pratiqué.

Nous avons ainsi observé 6 hépatites chez des sujets G6PD déficients dont chacune eut une évolution plus ou moins prolongée.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — P... J. C. Il s'agit d'un enfant de 8 ans, Français, qui, en octobre 1965, a présenté une anémie hémolytique aiguë avec hémoglobinurie, après ingestion de fèves. C'est à cette occasion que le déficit en G6PD fut mis en évidence (4,9 puis 2,8 U. ; témoin : 9 U.).

Or, l'année précédente, cet enfant avait présenté une hépatite virale avec ictère intense et hépatomégalie ayant duré environ trois semaines malgré la corticothérapie, donc relativement prolongée, compte tenu du traitement.

La bilirubine avait atteint 195 mg. 0/0, dont 65 mg. de bilirubine libre; une discrète anémie normochrome avait été constatée (3.500.000 G. R.) qui s'était réparée par la suite.

Simultanément, la sœur du malade, âgée de 12 ans, avait présenté une hépatite virale traitée uniquement par le repos et d'évolution beaucoup plus brève (10 jours) ; or, cette sœur présente une activité G6PD normale.

La mère est d'ascendance bretonne.

OBSERVATION II. — R... M., Malgache de 24 ans, hospitalisé le 12 avril 1965 pour une hépatite virale. Il existe un bon état général et un ictère franc sans hépato-splénomélagie.

Les examens biologiques montrent la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines, une bilirubine à 192 mg. 0/00, dont 65 mg. de bilirubine libre, une élévation franche des transaminases SGOT (500 U.) et SGPT (800 U.), un cholestérol à 1 g. dont 0 g. 50 estérifié, une déficience complète en G6PD (deux dosages), un hémogramme normal (14 g. d'Hb.).

Le malade est traité par la Prednisone, à la dose de 40 mg. par jour ; malgré ce traitement, l'ictère persistera environ 5 semaines, suivi d'une convalescence particulièrement longue.

OBSERVATION III. — B..., Malgache de 36 ans, hospitalisé le 16 février pour un ictère intense.

L'examen clinique montre un foie débordant le rebord costal d'environ 5 cm.

Les examens biologiques montrent une bilirubine à 180 mg. 0/00, dont 67 mg. libre ; une élévation des transaminases : 600 U. SGOT, 1.500 U. SGPT ; un hémogramme normal (Hb : 15 g., réticulocytose : 1 0/0) ; un cholestérol à 1,70, dont 0,90 d'estérifié ; les réactions de floculation franchement perturbées (McLagan 80 U. V.). Activité G6PD = 0.

Le malade est traité par la Prednisone (40 mg. par jour) malgré laquelle l'ictère persistera pendant plus d'un mois. Une ponction-biopsie, pratiquée le 22 avril 1965, montre des infiltrats inflammatoires importants, sans fibrose.

OBSERVATION IV. — L..., Malgache de 44 ans, hospitalisé le 13 mars 1965 pour une hépatite virale. La maladie a débuté un mois auparavant et sa prolongation a motivé l'entrée dans le Service.

A l'examen, le malade présente un ictère modéré, sans hépato-splénomégalie.

Les examens biologiques montrent : un hémogramme normal (Hb = 14 g. 5) ; une élévation des transaminases (450 U. SGOT, 700 U. SGPT) ; des tests inflammatoires perturbés (McLagan 70 U. V., Hanger ++++) ; un cholestérol à 1,70, dont 1 g. d'estérifié. Activité G6PD = 0. Ponction-biopsie : infiltrats mononucléaires, fibrose, surcharge biliaire.

Le malade est traité par la Prednisone (40 mg par jour) pendant un mois et envoyé en convalescence.

Il est hospitalisé à nouveau le 18 juin 1965 : l'état général s'est altéré, il persiste un subictère et on palpe un foie modérément hypertrophié mais très nettement induré. Les tests inflammatoires restent perturbés et les transaminases sont modérément élevées. A la ponction-biopsie, le foie apparaît de consistance fibreuse, mais aucun fragment n'a pu être ramené. La laparoscopie montre une périhépatite importante. L'activité G6PD est toujours nulle.

OBSERVATION V. — S..., Malgache de 41 ans, hospitalisé le 7 octobre 1964 pour une hépatite virale typique.

L'examen montre un ictère franc et un foie débordant de trois travers de doigt.

Examens biologiques : SGOT 400 U., SGPT 600 U. ; cholestérol : 1 g. 36 dont 0 g. 50 estérifié ; McLagan 71 U. V., Hanger +++.

Le malade reçoit un traitement banal (extrait de foie, solution Bourget, polyvitamines) ; l'ictère persiste environ 6 semaines. Il est revu de nouveau et hospitalisé du 10 février au 29 mai 1965, pour une rechute d'ictère.

Le foie est toujours augmenté de volume, les transaminases sont modérément élevées, le McLagan est à 72 U. V., la protidémie est à 102 g./litre et l'électrophorèse montre une hyper-gamma-globulinémie à 38 0/0.

Le malade est traité par Delta-cortisone : on observe une disparition lente de l'ictère, mais une persistance des signes inflammatoires. Une

ponction-biopsie, pratiquée le 23 mars 1965, montre une cirrhose post-nécrotique en évolution et, aussi, un follicule bilharzien typique avec un œuf de *S. mansoni* (les examens parasitologiques des selles sont restés négatifs).

Le malade est envoyé en convalescence, puis réhospitalisé le 1^{er} septembre :

Le bilan hépatique montre la persistance de l'hépatomégalie avec un bord inférieur tranchant ; les transaminases sont modérément élevées et les tests inflammatoires restent perturbés. Le chiffre des gamma-globulines atteint 48 o/o, les G6PD, dosés à deux reprises, montrent une absence totale d'activité ; il existe, cette fois-ci, une légère anémie (3.700.000 G. R.).

A noter qu'un traitement par le Ciba 32644 Ba entraîne un délire hallucinatoire aigu, qui régressera en quelques jours, sans aucune séquelle.

OBSERVATION VI. — L..., enfant malgache de 8 ans, hospitalisé pour une hépato-splénomégalie découverte par son médecin au cours d'une variole : en effet, le foie présente une flèche de 15 cm., le pôle inférieur de la rate est palpable en inspiration profonde.

Les examens biologiques montrent une anémie nette (3.400.000 G. R.) avec une réticulocytose oscillant entre 4 et 7,8 o/o ; une accélération de la vitesse de sédimentation (plus de 100 mm./1^{re} heure) ; une perturbation des réactions de floculation (McLagan 90 U. V., Hanger ++++) ; une hyperprotidémie à 100 mg./litre avec 36 o/o de gamma-globulines à l'électrophorèse ; une bilirubine à 30 mg. o/100 (dont 20 mg. de libre). Enfin, la ponction-biopsie montre des hépatocytes ballonnés avec des signes de pycnose nucléaire, d'importants infiltrats inflammatoires et une fibrose discrète. L'activité G6PD est diminuée (+ au spot-test), de même que celle de la mère (+).

Le malade est traité par la Prednisone, associée à la spiramycine, pendant un mois.

Il est réhospitalisé le 26 mars 1965 : il persiste une hépatomégalie modérée ; la ponction-biopsie montre des hépatocytes non altérés mais une infiltration diffuse par les cellules mononucléaires. Les transaminases sont modérément élevées ; McLagan : 17 U. V., Hanger +++ ; l'hémogramme montre 4.400.000 G. R. avec une réticulocytose à 1,4 o/o.

COMMENTAIRES

Nous laisserons de côté l'observation VI, d'interprétation difficile : il s'agit d'une hépatite inflammatoire subaiguë anictérique d'étiologie imprécise, évoluant chez un enfant présentant un déficit partiel en G6PD. L'anémie discrète, avec augmentation des réticulocytes, est en faveur d'une hyperhémolyse à peu près compensée. Dans l'observation II on note aussi un déficit enzymatique partiel et une anémie légère mais, ici, l'ictère a été franc et relativement prolongé.

Les observations II, III, IV et V concernant des Malgaches adultes présentant une absence complète d'activité G6PD dans leurs érythrocytes ; il était donc possible que l'enzymopénie intéressât aussi les

hépatocytes ; or, chacune de ces hépatites a présenté une évolution anormale : prolongation de l'ictère, par persistance de l'hépatite inflammatoire et non par cholestase dans les cas II et III ; fibrose et cirrhose méta-ictérique pour les deux autres cas (la cirrhose n'était pas bilharzienne pour le malade V).

Cette série peut être due au hasard... Cependant, le fait que, dans l'ensemble de nos ictères, chacun des malades (4) ayant un déficit total en G6PD ait présenté une hépatite prolongée, suggère une relation de cause à effet. De plus, dans les trois cas où elle a été dosée (obs. I, II et III), la bilirubine libre était remarquablement élevée, avec un taux d'hémoglobine pratiquement normal, comme dans les ictères néo-nataux par enzymopénie.

Enfin, l'anémie de l'observation V, banale dans les cirrhoses méta-ictériques, n'est pas forcément due au déficit en G6PD. Dans les cas V et VI il est possible que l'anémie soit en rapport avec le virus hépatitique qui aurait ainsi été hémolysant chez ces deux malades.

Les travaux expérimentaux de SCHMIDT, de JONES, de STEPANOVA, d'ISSELBACHER et de WALLACE, corroborent ces observations cliniques : ainsi, dans le foie de la souris infectée par le virus MHV-S de l'hépatite murine, on note, dans les régions non nécrotiques des lobules, une élévation précoce et durable de l'activité G6PD ; il semble qu'elle soit due à une augmentation de la synthèse de cette protéine enzymatique, probablement par de-répression d'un gène frénateur.

Il s'agit en somme d'une réponse à l'agression de la part des cellules survivantes, réponse qui modifiera le catabolisme intra-cellulaire du glucose. En effet, on sait que le TPNH, donneur d'hydrogène, protège la cellule contre les agressions oxydatives, et intervient dans diverses réactions de synthèse, comme celles des acides aminés et, par là, des protéines et du RNA. L'atteinte virale des hépatocytes de la souris infectée augmente la consommation du TPNH, ce qui entraînera l'orientation d'une plus grande quantité de glucose vers la voie des pentoses (pour permettre la régénération du TPNH), d'où accroissement de l'enzyme G6PD. L'infection hépatique a donc modifié le métabolisme du glucose, du moins dans les cellules non nécrosées.

Ainsi, l'accroissement de l'activité G6PD des hépatocytes peut être interprété comme servant à la fois :

- 1° à aider les cellules à se protéger contre l'agression virale,
- 2° à favoriser la réparation et la régénération cellulaire.

Le clinicien peut donc se demander si le déficit hépatique G6PD n'aura pas pour conséquence, lors d'une infection par le virus de l'hépatite épidémique :

— un ictère plus intense avec élévation relativement importante de la bilirubine libre, comme dans les ictères néo-nataux,

— des lésions cellulaires plus importantes, du fait de la production insuffisante de TPNH,

— une évolution plus prolongée, du fait du ralentissement des synthèses protéiniques et, par là, de la réparation cellulaire.

Sur le plan thérapeutique, et en dehors des indications de la corticothérapie, l'administration parentérale de catalase pourrait être essayée, du moins théoriquement : en effet, lors de l'hémolyse provoquée par la primaquine, le taux de la catalase sérique s'effondre (TARLOV, 1960) ; il diminue également dans l'hépatite virale, à l'inverse des autres enzymes du foie.

Enfin, il pourrait être intéressant de rechercher si certaines des hépatites médicamenteuses ne seraient pas, en partie du moins, liées, soit à un défaut enzymatique génétique, soit à une inhibition enzymatique, G6PD ou autres. En effet, il est probable que le capital enzymatique influe la réponse de l'hôte à une agression cellulaire, de nature infectieuse ou toxique.

Ainsi, la vieille notion de sensibilité individuelle pourrait être remplacée par celle, plus précise, de blocage métabolique.

RÉSUMÉ

Six malades atteints d'hépatite virale (ictérique dans 5 cas) avaient, par ailleurs, un déficit érythrocytaire en G6PD. Chacun d'eux a présenté une évolution anormalement prolongée, plus particulièrement pour les 4 malades atteints d'un déficit enzymatique total.

Ces observations cliniques, s'ajoutant à divers travaux expérimentaux, suggèrent qu'un déficit des hépatocytes en G6PD pourrait conditionner une plus grande sensibilité du foie à certaines agressions, ainsi qu'une plus lente régénération des cellules lésées ou nécrosées.

SUMMARY

Course of epidemic viral hepatitis in individuals
presenting a glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency.

In 6 patients suffering from viral hepatitis (with icterus in 5 cases) an erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency has been demonstrated. The various clinical observations suggest that an hepatocytic G6PD deficiency might induce a greater liver susceptibility to certain stresses.

*Hôpital Girard et Robic
et Institut Pasteur de Madagascar.*

BIBLIOGRAPHIE

- BOON (W. M.). — Acute hemolytic anemia in infectious hepatitis due to G6PD deficiency. *J. Singapore Pediatr. Soc.*, 1-6, avril 1965, 7.
- CHARMOT (G.), DODIN (A.) et PLOUVIER (S.). — Les anémies par déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. *Méd. Trop.*, janvier 1965, 25, 1 (bibliographie).
- CHARMOT (G.), DENIS (B.), DODIN (A.) et KAUFFMANN (J. M.). — Deux observations d'ictère néo-natal avec déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. *Méd. Trop. (à paraître)*.
- ISSELBACHER (K. J.) and JONES (W. A.). — Alterations of glucose metabolism in viral and toxic liver injury. *Gastroenterology*, avril 1964, 46, 4, 424-433.
- JONES (W. A.) and COHEN (R. B.). — The effect of a murine hepatitis virus on the liver. *Amer. J. Path.*, 1962, 41, 329.
- SCHMIDT (E.), SCHMIDT (F. W.) und WILDHIRT (E.). — Aktivitäts-Bestimmungen von Enzymen des Energieliefernden Stoffwechsels in der Menschlichen Leber bei der Akuten Hepatitis und Ihren Ausheilungszuständen. II. Ferment-Aktivitäts-Bestimmungen in der Menschlichen Leber. *Klin. Wschr.*, 1958, 36, 227.
- STEPANOVA (N.). — Hexokinase and G6PD activity in cellular fractions of regenerating liver and effects of cortisone. *Voprosy Meditsinska Khimii*, 1963, 9, 5, 495.
- X... — Biochemical tests in viral hepatitis. *Bull. O. M. S.*, 1964, 32, n° 1.

QUELQUES DONNÉES
SUR LE SÉRODIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS
EN SURINAM, II

Par P. KOOY (bactériologiste) (**) et A. OEDAYARAJ SINGH VARMA (*)
(biostatisticien) (**)

Dans un article précédent les résultats des épreuves sérologiques de la syphilis, obtenus au cours des examens de routine sur des personnes s'occupant de l'alimentation (vivriers) et des femmes enceintes à Paramaribo et dans deux centres ruraux, furent communiqués. L'hypothèse fut mentionnée que ce n'était pas la syphilis mais le pian qui était responsable pour la plupart des résultats positifs qui, surtout à Lelydorp et ses environs — une région rurale où autrefois beaucoup de pian était constaté — atteignirent des pourcentages élevés.

Nous donnons à présent un résumé des résultats de l'examen sérologique fait dans le Laboratoire Central durant la période de juillet à novembre 1965.

(*) Séance du 9 février 1966.

(**) Bactériologiste et Biostatisticien du Laboratoire Central à Paramaribo.