

28. SÉNEVET (G), MANDOUL (R.) et JACQUEMIN (P.). — Recherches zoologiques et médicales. Mission Scientifique au Tassili n'Ajjer. *Archives de l'Inst. Pasteur d'Algérie*, 1953, 87.
29. SIGWARTH (Lieutenant), Djanet. *Cahiers Ch. de Goucault*, 11 (3), 13-48, 16-25.
30. VAUCEL (M.). — Médecine tropicale. E. M. C. Flammarion.
31. Les oueds du Tassili. *Bulletin de liaison saharienne*, 1951, 7, 19.

ELLIPTOCYTOSE CONSTITUTIONNELLE ET PALUDISME

Par G. CHASTEL et J. THOMAS (*)

Nous avons eu l'occasion d'observer à Marseille, l'apparition d'un paludisme à *Pl. falciparum*, chez un Africain originaire de République Centrafricaine, présentant une elliptocytose constitutionnelle.

L'elliptocytose constitutionnelle est une dystrophie érythrocytaire héréditaire, relativement rare en Europe et aux U. S. A., mais qui est probablement beaucoup plus répandue dans certaines régions tropicales, telles que le Centre et l'Ouest de l'Afrique, le Sud de l'Inde, la Malaisie, l'Indonésie, la Nouvelle-Guinée et les Philippines.

Le paludisme étant holoendémique ou hyperendémique dans de vastes étendues de ces régions, la probabilité d'une infection palustre chez les porteurs d'elliptocytes est donc très grande.

Il nous a paru intéressant de rapporter dans cette note les quelques observations déjà publiées (1, 2, 3) et nos propres constatations, afin d'aborder les problèmes posés par cette association morbide, et notamment :

1° Les rapports de l'hôte et du parasite, dans le cas d'un hématozoaire parasitant un elliptocyte.

2° Le retentissement hématologique éventuel de l'association elliptocytose-paludisme.

OBSERVATION

Nous la résumons à ses éléments essentiels, puisqu'elle a déjà été publiée en partie (4).

M. Y..., 32 ans, né en République Centrafricaine, est manipulateur radiographe, en stage de perfectionnement à Marseille. Un examen hématologique systématique permet de dépister chez lui une ellipto-

(*) Séance du 9 octobre 1968.

cytose constitutionnelle : 98 0/0 de ses hématies sont des elliptocytes, avec un taux important (9,5 0/0) de bactériocytes. L'enquête familiale permet de démontrer qu'il est porteur hétérozygote du gène elliptocytaire. La tare est entièrement latente et n'entraîne aucune manifestation clinique.

Le bilan hématologique montre qu'il s'agit d'une forme hémolytique compensée, et même hypercompensée : au cours de 18 mois de surveillance hématologique (justifiée par l'exposition aux radiations ionisantes), le chiffre des globules rouges est trouvé soit normal, soit légèrement augmenté (tableau I). L'hyperhémolyse est discrète mais nette. Elle s'accompagne d'une hypochromie franche. Le volume globulaire moyen ($79 \mu^3$) est normal, ainsi que la résistance osmotique.

TABLEAU I

Numération et teneur globulaire moyenne en hémoglobine des hématies du malade, peu avant et immédiatement après l'accès palustre.

Date	Nombre de GR par mm^3	Hémoglobine pour 100 ml	TGM Hb
10-1-1967	5.710.000	13 g.	24 $\mu\gamma$
3-3-1967	5.620.000	12 g.	21 $\mu\gamma$
7-3-1967	5.300.000	11,5 g.	22 $\mu\gamma$

Il n'existe pas d'anomalie de l'hémoglobine et de l'équipement enzymatique érythrocytaire, en particulier pas de déficit en glucose-6 phosphate-déshydrogénase.

Le 2 mars 1967, après cinq mois et demi de séjour en France, M. Y. fait un accès fébrile typiquement palustre, d'intensité modérée.

Le 3 mars 1967, il est apyrétique, mais asthénique. Sa langue est saburrale, mais le reste de l'examen clinique est normal. Il n'y a pas de splénomégalie.

Le sang contient d'assez nombreux trophozoïtes et de très rares gamétocytes de *Pl. falciparum*.

L'hémogramme est le suivant : GR : 5.620.000 ; GB : 5.800, dont PN : 43, Eo : 20, lymphocytes : 27, monocytes : 9 ; Hb : 12 g./100 ml. ; TGM Hb : 21 $\mu\gamma$, plaquettes : 133.000/ mm^3 .

Parmi les érythrocytes 96 0/0 sont des elliptocytes et des bactério-

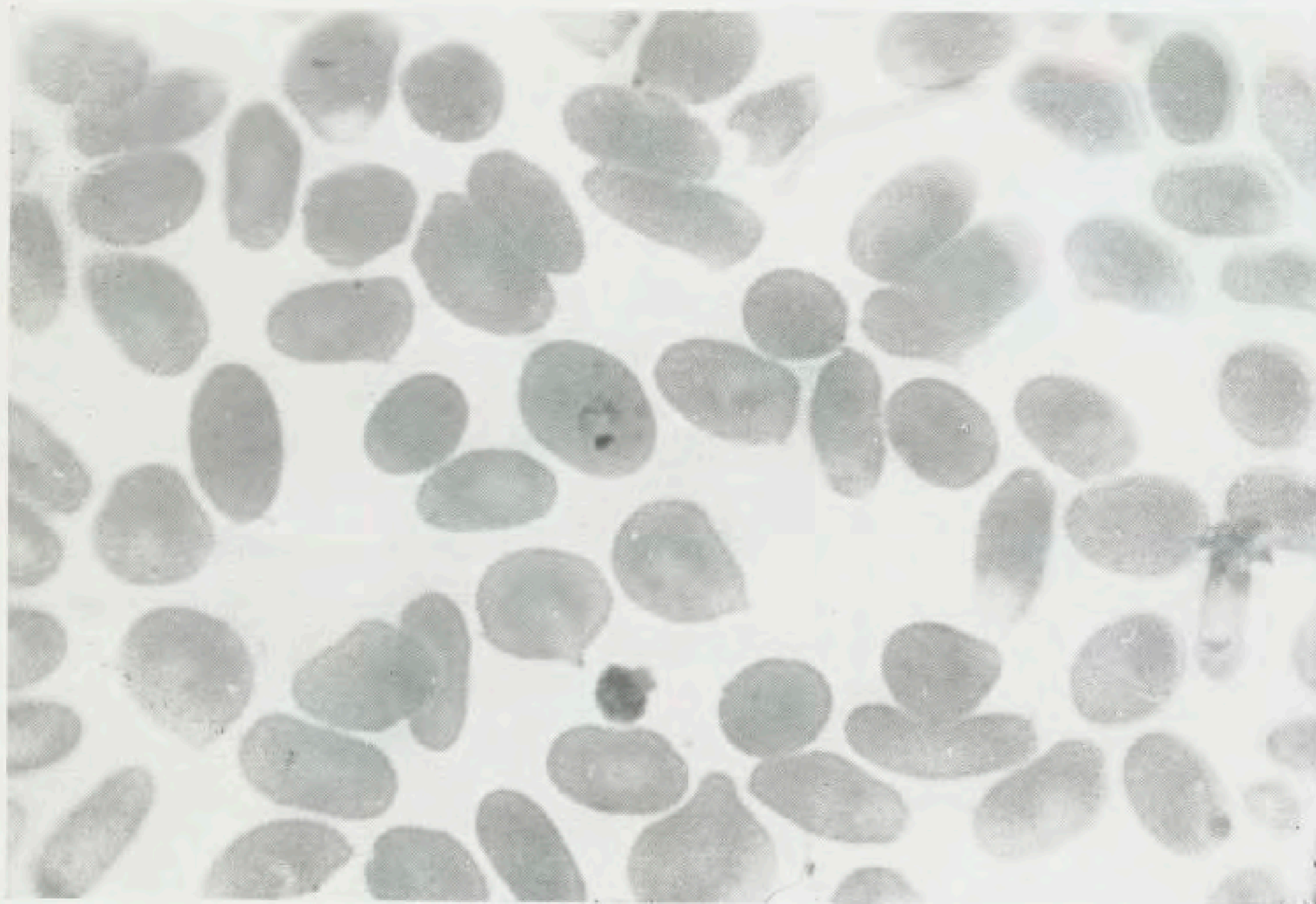


Fig. 1. — Trophozoïte de *Pl. falciparum* en position paracentrale dans un elliptocyte dont le cytoplasme contient quelques granulations de Maurer. Gr. 1.500 \times , environ.

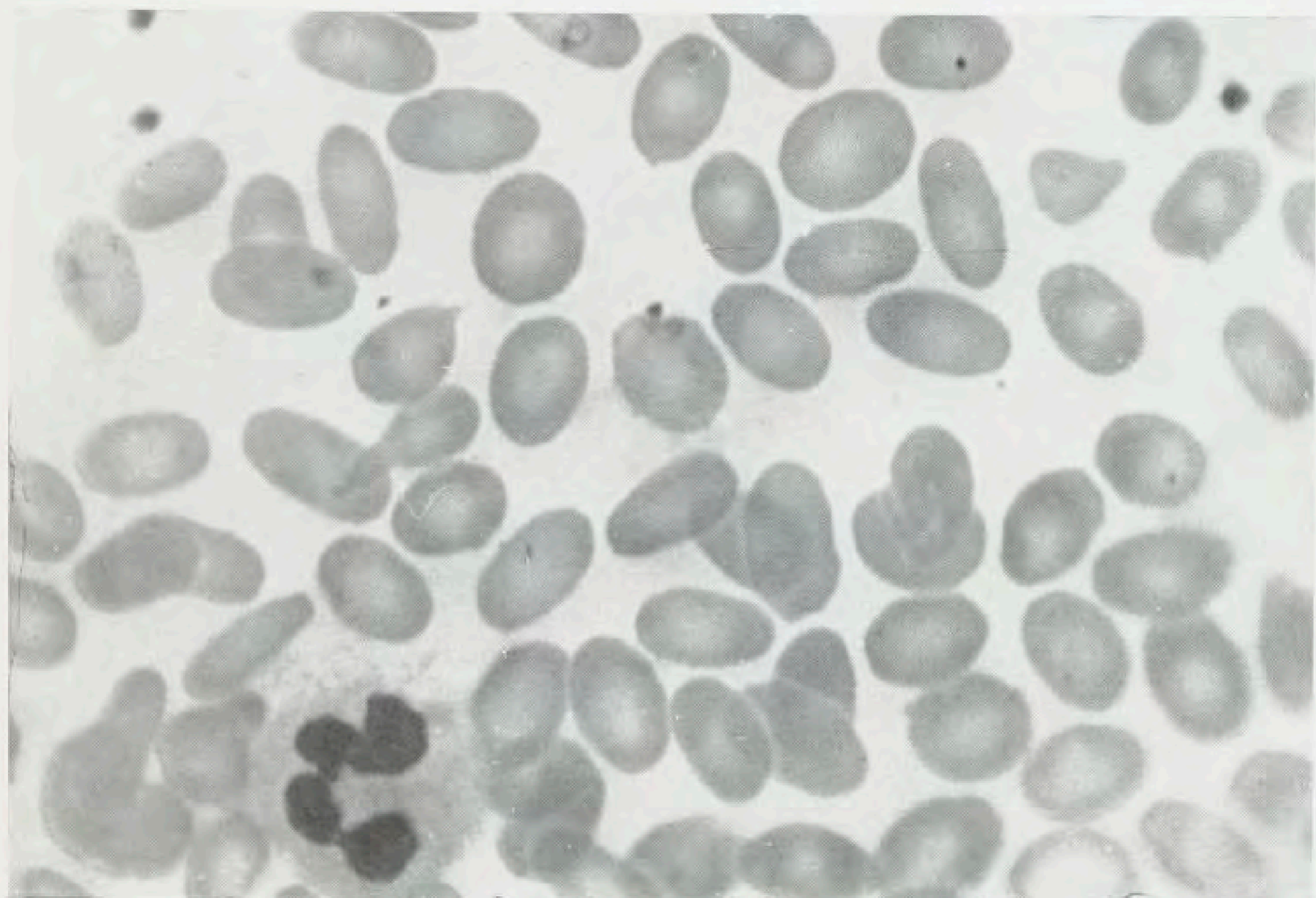
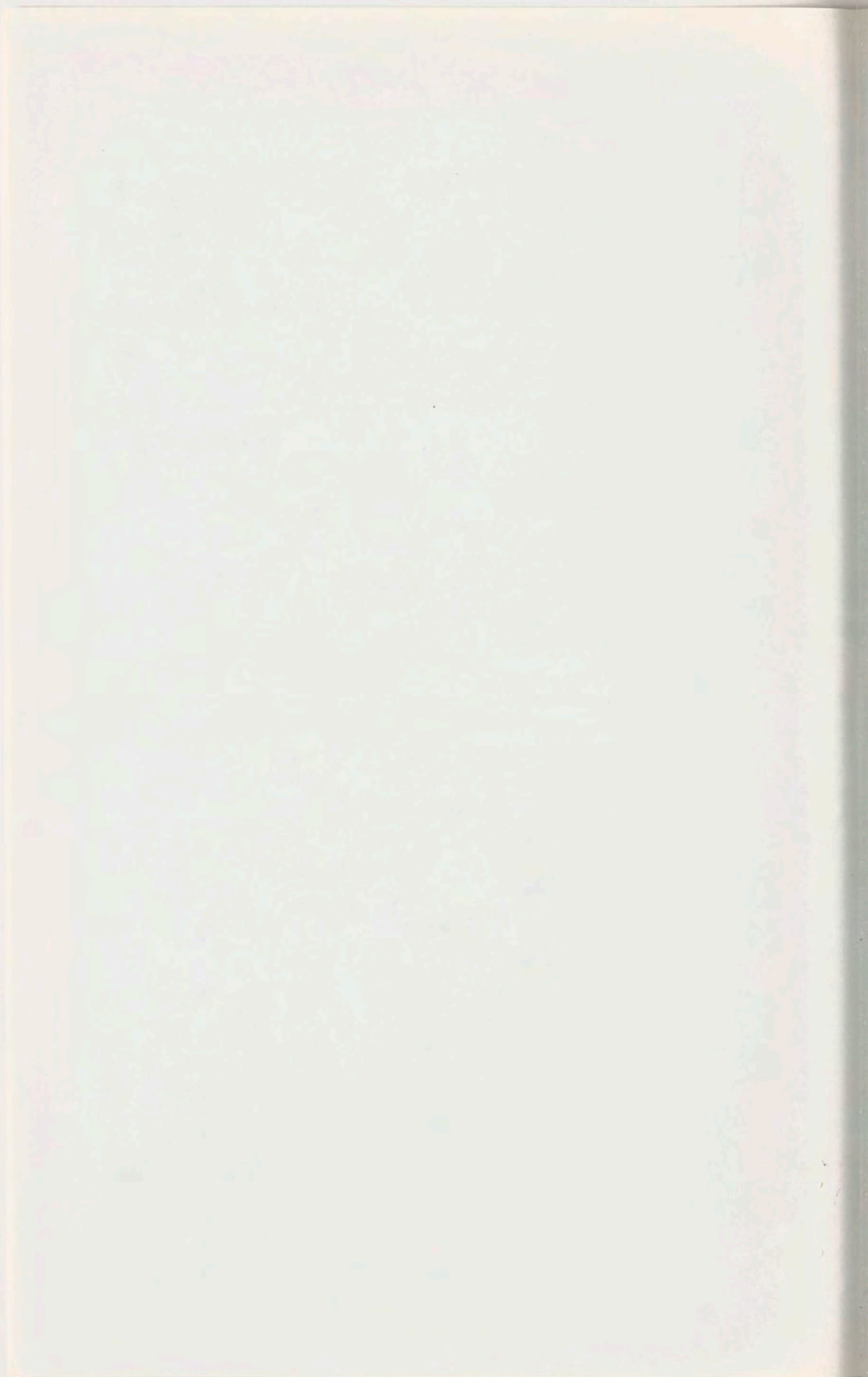


Fig. 2. — Trophozoïte de *Pl. falciparum* en position marginale dans un elliptocyte dont le bord est un peu crénelé. Gr. 1.500 \times , environ.



cytes. Quelques hématies polychromatophiles sont parfaitement arrondies.

Le malade prend deux doses de 100 mg. de malocide à 24 heures d'intervalle.

Le 7 juillet 1967, un nouvel hémogramme montre peu de modifications par rapport aux examens précédents. Les hématozoaires ont disparu.

RAPPORTS HÉMATOZOAIRE-ELLIPTOCYTE

La présence d'un parasite endoglobulaire dans une hématie dystrophique pose un certain nombre de problèmes :

a) Existe-t-il des modifications morphologiques de l'hématozoaire ou de l'elliptocyte parasité ?

b) L'hématozoaire parasite-t-il préférentiellement certaines catégories d'hématies, elliptocytes ou normocytes ?

c) Pour l'individu, l'elliptocytose représente-t-elle un avantage ou un inconvénient vis-à-vis de l'infection palustre ?

I. — MORPHOLOGIE DU PARASITE

L'association elliptocytose-paludisme à *Pl. falciparum* a été signalée pour la première fois au Congo-Kinshasa, en 1950, par J. et C. LAMBOTTE-LEGRAND (1), chez une fillette balobo âgée de 13 ans. Aucun détail morphologique n'est donné. Il en est de même dans le travail de CHARLES et SUITERS (1959) concernant dix sujets elliptocytaires originaires du Nigeria, dont neuf étaient paludéens : 8 fois il s'agissait de *Pl. falciparum* et la neuvième, d'une association *Pl. falciparum-Pl. malariae-Pl. ovale* (2).

Dans le cas de *Pl. ovale*, il aurait été intéressant de connaître les modifications morphologiques des hématies, puisque cette espèce entraîne habituellement la déformation ovalaire des globules rouges parasités.

PRYOR et PITNEY (1967) n'ont pas non plus envisagé cet aspect morphologique au cours de l'étude de deux familles elliptocytaires de Nouvelle-Guinée, dont deux membres étaient paludéens (3).

Chez notre malade, *Pl. falciparum* était facile à identifier, bien que la plupart des hématies parasitées fussent des elliptocytes (fig. 1 et fig. 2). Les éléments parasitaires étaient des trophozoïtes typiques, situés le plus souvent en position centrale ou paracentrale (71 0/0 des cas). Les autres étaient en position marginale (27,5 0/0 des cas), et dans ce cas, le trophozoïte faisait fréquemment hernie hors de l'hématie parasitée, donnant l'impression d'être accolé à la surface

de celle-ci. Le double parasitisme d'un elliptocyte n'a été rencontré que très rarement (1,5 0/0 des cas). Les taches de Maurer étaient, le plus souvent, bien visibles et le bord de l'elliptocytose paraissait parfois un peu crénelé. Les gamétocytes étaient rares. Dans l'ensemble, la densité parasitaire était faible, ce qui est normal dans un frottis effectué *le lendemain* d'un accès palustre.

II. — TYPES D'HÉMATIES PARASITÉES

Dans l'elliptocytose constitutionnelle, la population érythrocytaire est *doublement hétérogène*. Elle comprend en effet :

— d'une part, *des elliptocytes* dont le degré d'excentricité est variable, pouvant réaliser à l'extrême l'aspect de l'hématie bacilliforme ou bactériocyte ;

— d'autre part, *des cellules normalement arrondies*, qui sont toujours présentes, mais parfois en nombre réduit (2 à 4 0/0 chez notre malade).

Parmi ces différents érythrocytes, il est important de savoir si tous peuvent être parasités ou si certains le sont plus souvent que les autres.

CHARLES et SUITERS ont examiné deux malades dans ce but :

— chez l'un d'eux, porteur de 55 0/0 d'elliptocytes, les hématozoaires se répartissaient à peu près également entre les elliptocytes et les hématies arrondies ;

— chez l'autre, porteur de 77 0/0 d'elliptocytes, ils parasitaient essentiellement les hématies arrondies.

Ces observations contradictoires ne permettent pas de conclusion. Chez notre malade, 97 0/0 des hématies parasitées étaient des elliptocytes et 3 0/0 des normocytes, ce qui correspond à la composition même du sang au moment de l'examen (96 0/0 d'elliptocytes contre 4 0/0 de normocytes). Mais nous avons eu l'impression que les elliptocytes parasités étaient surtout ceux dont l'excentricité était la plus faible. La présence de trophozoïtes dans des bactériocytes était exceptionnelle.

Dans le but de confirmer cette hypothèse, nous avons comparé le grand et le petit diamètre, mesurés par micrométrie, de 200 hématies parasitées et de 200 hématies non parasitées.

Les résultats (tableau II) sont exprimés par la moyenne et l'écart-type de chacun des diamètres. Ils font apparaître des différences nettes, qui vont dans le sens de notre hypothèse. L'analyse statistique de ces résultats, par le calcul des écarts réduits, montre que ces différences sont *hautement significatives* ($P = 0,000\ 000\ 1$, pour

le grand diamètre, et P très inférieur à ce chiffre, pour le petit diamètre).

Par conséquent, au cours de l'accès palustre présenté par notre malade, *Pl. falciparum* parasitait préférentiellement les elliptocytes dont l'excentricité était la plus réduite.

Quelle que soit la cause exacte de ce fait, il signifie que l'hétérogénéité d'une population d'elliptocytes n'est pas seulement morphologique, mais également physiologique, puisqu'elle peut conditionner

TABLEAU II

Comparaison statistique du grand diamètre et du petit diamètre de 200 hématies parasitées et de 200 hématies non parasitées. Les différences sont hautement significatives.

	Grand diamètre		Petit diamètre	
	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type
Hématies non parasitées	9 μ 59	1,37	5 μ 08	1,08
Hématies parasitées	8 μ 94	1,04	5 μ 86	0,89
Écart réduit	5,32		7,81	

des rapports préférentiels parasite-cellule hôte. Ce fait mérite d'être souligné, puisque nous ignorons encore, malgré des progrès récents dus à l'équipe de DE GRUCHY (5), la nature exacte du trouble biochimique responsable de l'elliptocytose humaine.

III. — L'ELLIPTOCYTOSE PEUT-ELLE CONSTITUER UN AVANTAGE GÉNÉTIQUE VIS-A-VIS DU PALUDISME ?

Le rôle protecteur, vis-à-vis de l'infection palustre, de certaines anomalies du globule rouge et de l'hémoglobine, a été étudié à la suite des travaux de ALLISON (6) en 1954, en Uganda, concernant les rapports du paludisme et de la drépanocytose. La plupart des auteurs admettent aujourd'hui que cette tare hémoglobinique constitue un facteur de résistance vis-à-vis de *Pl. falciparum*. Par contre, le rôle de la β -thalassémie, du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et des hémoglobinoses C et E paraît plus discutable (7).

La rareté du gène elliptocytaire ne permet pas d'étude statistique

précise à cet égard. Le fait qu'il y ait eu 9 paludéens parmi les 10 elliptocytaires examinés par CHARLES et SUITERS (ce qui correspond à peu près à l'incidence du paludisme dans cette région du Nigeria) n'est guère en faveur d'une résistance particulière.

Néanmoins, le défaut de la glycolyse érythrocytaire démontré récemment dans l'elliptocytose constitutionnelle par DE GRUCHY et coll. (6), pourrait avoir une influence sur le métabolisme de l'hématozoaire. Le problème reste donc posé.

RETENTISSEMENT HÉMATOLOGIQUE DE L'ASSOCIATION ELLIPTOCYTOSE-PALUDISME

Il n'y a pas encore d'explication satisfaisante et univoque au fait que, suivant les individus, l'elliptocytose constitutionnelle n'a aucun retentissement hématologique ou s'accompagne d'une anémie hémolytique plus ou moins marquée. Pour expliquer celle-ci (8), on fait jouer un rôle soit à l'homozygotisme pour le gène elliptocytaire, mais cette éventualité est très rare, soit à l'association avec d'autres tares, globulaires ou hémoglobiniques. En effet, certaines anémies hémolytiques surviennent chez des sujets présentant un double hétérozygotisme pour l'elliptocytose et une hémoglobinoase S, C ou E, une β -thalassémie ou un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Mais dans des cas aussi nombreux, ces mêmes associations ne s'accompagnent d'aucun signe d'hyperhémolyse.

Les facteurs d'environnement (8), tels que les carences, protéique, vitaminiques ou ferrique, et les infections, peuvent également intervenir dans certains cas. Parmi ces facteurs, le paludisme pourrait induire une anémie hémolytique marquée chez les porteurs d'elliptocytes.

Pour J. et C. LAMBOTTE-LEGRAND (1), l'anémie observée chez leur malade n'avait pas le type hémolytique et pouvait être expliquée par une ankylostomose.

Parmi les 10 elliptocytaires de CHARLES et SUITERS (2), 4 paludéens étaient discrètement anémiques. Mais deux d'entre eux étaient des ellipto-drépanocytaires. De plus ces observations ne mentionnent pas la recherche d'un éventuel processus hémolytique.

Les deux enfants malades de PRIOR et PITNEY (3) présentaient tous deux une anémie hémolytique sévère. Chez le premier, l'anémie, constatée dès la naissance, ne put être corrigée par les transfusions et le traitement antipaludéen dirigé contre *Pl. falciparum*. Après disparition des hématozoaires, l'anémie hémolytique persista. L'exploration isotopique ayant montré une séquestration splénique préférentielle, le malade fut splénectomisé. Les suites immédiates de

l'intervention furent marquées par un paludisme à *Pl. vivax* et une pneumopathie aiguë, mais les résultats lointains furent très favorables.

Chez le deuxième malade, âgé de trois mois, hospitalisé pour paludisme (espèce des hématozoaires non précisée), l'anémie était un peu moins marquée. La splénectomie ne fut pas tentée, malgré une séquestration splénique préférentielle, en raison du risque important de cette intervention à cet âge et notamment d'un paludisme grave.

Chez notre malade, le retentissement hématologique d'un unique accès à *Pl. falciparum* fut minime (tableau I). Le paludisme ne paraît donc pas capable de déclencher un processus hémolytique plus sévère chez un porteur d'elliptocyte que chez un sujet normal. Mais il peut aggraver la déglobulisation due à une hyperhémolyse préexistante.

CONCLUSIONS

1° Dans certaines régions tropicales, il est possible d'observer l'association d'une maladie omniprésente, le paludisme, et d'une dystrophie globulaire relativement rare, l'elliptocytose constitutionnelle.

2° Chez notre malade, le parasitisme par *Pl. falciparum* se faisait préférentiellement dans certains elliptocytes d'excentricité réduite, ce qui permet de penser que, dans l'elliptocytose, la population érythrocytaire anormale est hétérogène, aussi bien au point de vue morphologique que physiologique.

3° Le gène elliptocytaire ne semble pas procurer une résistance vis-à-vis de l'infection palustre.

4° Le paludisme n'est pas susceptible d'entraîner une anémie hémolytique plus sévère chez les porteurs d'elliptocytes que chez les sujets normaux.

RÉSUMÉ

L'association d'une elliptocytose constitutionnelle et d'un paludisme à *Pl. falciparum* a été observée chez un Africain originaire de République Centrafricaine. L'étude micrométrique a permis de mettre en évidence la localisation préférentielle des hématozoaires dans les elliptocytes d'excentricité réduite. Les différents aspects des interrelations hématozoaire-elliptocyte sont passés en revue et discutés.

SUMMARY

The combination of malaria and hereditary elliptocytosis was observed in an human being native of « République Centrafricaine ». The

trophozoïts of *Pl. falciparum* were found especially in a class of elliptocytes particularized by a mild degree of eccentricity. Other aspects of this condition are reviewed and discussed.

*Laboratoire Régional de Bactériologie,
Hôpital M. I. A. A. Laveran,
Traverse des Lauriers, 13-Marseille (13^e).*

BIBLIOGRAPHIE

1. LAMBOTTE-LEGRAND (J. et C.). — Un cas d'ovalocytose familiale chez une enfant noire du Congo Belge. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1950, 30, 659.
2. CHARLES (L. J.) et SUITERS (B. T.). — Hereditary elliptocytosis in two Nigerian families. *West Afric. Med. J.*, 1959, 3, 102.
3. PRYOR (D. S.) et PITNEY (W. R.). — Hereditary elliptocytosis : a report of two families from New Guinea. *Brit. Journ. Haemat.*, 1967, 13, 126.
4. CHASTEL (C.) et DELVIN COURT (R.). — A propos d'un cas d'elliptocytose constitutionnelle dépisté chez un Africain manipulateur-radiographe. *Méd. Tropicale*, 1967, 27, 193.
5. DE GRUCHY (G. C.), LODER (P. B.) et HENNESSY (I. V.). — Haemolysis and glycolytic metabolism in hereditary elliptocytosis. *Brit. Journ. Haemat.*, 1962, 8, 168.
6. ALLISON (A. C.). — Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med. Journal*, 1954, 1, 290.
7. LIVINGSTONE (F. B.). — Abnormal hemoglobins in human populations. Aldine Publ. Co., Chicago, 1967, 1 vol.
8. DUCLA-SOARES (A.) et PARREIRA (F.). — Anémie elliptocytaire familiale. Étude de trois cas personnels. *Le Sang*, 1958, 29, 33.

Discussion.

L. BRUMPT. — Les bons étalements de sang sont difficiles à obtenir. Sinon il n'est guère possible de distinguer les elliptocytes et les ovalocytes. L'elliptocytose assez bien supportée à l'état hétérozygote se manifeste cliniquement par une splénomégalie et une anémie hémolytique. Au contraire l'ovalocytose fréquente et banale chez l'Africain, ne semble comporter aucune incidence pathologique. De toute façon il est toujours intéressant dans ce genre d'anomalies d'entreprendre une enquête génétique.

G. CHARMOT. — D'après les discussions du récent Congrès de Téhéran (section paludisme), il semble que : l'hémoglobine S protège contre le paludisme (densité parasitaire moindre et accès pernicioseux moins fréquents que chez les porteurs d'hémoglobine A) ; les hémoglobines A et C protègent également.

globinoses C et E, le déficit en G6PD, ne conférant pas de protection ; la question reste douteuse pour les thalassémies. En somme, c'est seulement dans l'anomalie la plus létale (à l'état homozygote), que la perte de gènes est compensée par la résistance à *Pl. falciparum*.

TROUBLES DE CONDUCTION CARDIAQUE DANS LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE A *TRYPANOSOMA GAMBIENSE*

PAR EDMOND BERTRAND, L. SENTILHES,
L. BAUDIN, P. BARABE et H. AYE (*)

Fréquents dans la maladie de Chagas, les troubles de la conduction sont beaucoup plus rares dans la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma gambiense* (THA-Tg). Mais nous verrons combien ils apparaissent intéressants par leur nature inflammatoire et leur évolution possible sous traitement corticoïde.

I. — RAPPEL CONCERNANT LA MALADIE DE CHAGAS

CHAGAS lui-même avait déjà signalé l'importance des troubles du rythme et de la conduction.

Des études plus récentes, notamment électrocardiographiques, ont confirmé la fréquence des troubles de conduction (ROSENBAUM, Y. S. PERA, JOHNSON, PUIGBO).

Le bloc de branche droit est observé dans 30 à 60 0/0 des cas. Il est particulièrement significatif lorsqu'il s'associe à une déviation gauche de l'axe de QRS, à des extrasystoles fréquentes et polymorphes et à des ondes T ischémiques. La vulnérabilité de la branche droite paraît due à sa longueur et à sa minceur ; les autres signes témoignent de la diffusion des lésions dans le myocarde.

Le bloc de branche gauche est observé dans 2 à 6 0/0 des cas environ.

Le bloc auriculo-ventriculaire n'est pas rare : complet dans 2 à 5 0/0 des cas ; incomplet dans 4 à 7 0/0 des cas. Il faut souligner ici l'intérêt de l'interprétation avancée par ROSENBAUM : les blocs incomplets correspondraient à des stades aigus (ceci est un peu analogue à ce qu'on observe dans le R. A. A.) ; les blocs complets correspondraient le plus souvent à l'atteinte des 2 branches (biblocs).

(*) Séance du 9 octobre 1968.