

**A PROPOS D'UN CAS DE MACROGLOBULINÉMIE,
CONSIDÉRATIONS SUR LA DYSGLOBULINÉMIE
CHEZ L'AFRICAIN**

Par G. CHARMOT, P. BASCOULERGUE, J. BERGOT et R. REYNAUD (*)

La lecture de récents articles de CATTAN d'une part, d'OLMER d'autre part, nous a donné l'idée de rechercher les apparentements possibles entre la dysglobulinémie commune de l'Africain et la macroglobulinémie de Waldenström.

On sait que celle-ci est caractérisée par la présence dans le sérum, de globulines d'un poids moléculaire élevé, de l'ordre de 1.000.000, migrant avec les gamma-globulines et précipitables par l'eau distillée. Elles sont identifiables par l'ultra-centrifugation qui en permet le diagnostic. Nous n'avons pas pu utiliser, malheureusement, cette technique ; nous avons eu recours à la précipitation par l'eau distillée, selon la technique de Stefani et Dameshek, telle que l'a décrite CATTAN dans son article. Sans doute cette réaction n'est-elle pas spécifique, mais du moins s'accorde-t-on pour lui reconnaître une bonne valeur de présomption.

Cette réaction, pratiquée chez une soixantaine de malades choisis parmi ceux de notre service, n'a été positive que chez un seul d'entre eux, dont voici l'observation.

Il s'agit d'un Noir congolais âgé d'environ 25 ans, à l'état général moyen, apyrétique, présentant essentiellement une splénomégalie importante : le bord inférieur de la rate mobile, ferme et indolore, atteint en effet l'E. I. A. S. Par ailleurs, le foie, induré, déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Il n'y a pas de circulation collatérale, mais il existe peut-être une légère lame d'ascite. Les conjonctives sont subictériques, les gencives sont normales, mais le malade a présenté des gingivorragies avant son admission à l'hôpital, sans épistaxis (à noter l'absence totale dans le Moyen-Congo de carence d'apport de vitamine C). Il existe un œdème modéré des membres inférieurs, qui présentent des cicatrices d'ulcérations.

Le bilan de cette splénomégalie a donné les résultats suivants :

1° L'étude du système porte a montré une pression transplénique de 8 cm. d'eau ; il n'y a pas de varices œsophagiennes radiologiquement visibles.

(*) Séance du 9 octobre 1957.

2° La ponction-biopsie du foie (D^r DEFOUX), montre un parenchyme normal, riche en glycogène, mais il existe une sclérose péri-lobulaire, assez riche en fibroblastes et paraissant évolutive.

3° Les examens hématologiques montrent l'existence d'une anémie, avec légère lymphocytose : globules rouges : 2.140.000 ; globules blancs : 5.000 ; polys neutros : 41 ; polys éosinos : 7 ; lymphocytes : 50 ; monocytes : 2 ; plaquettes : 200.000 ; réticulocytes : 4,2 o/o. Le test d'Emmel est négatif. La moelle est riche, érythroblastique (rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 1,3$), avec de nombreux mégacaryocytes. Il n'y a pas de lymphocytose, et 2 o/o de plasmocytes.

Cet ensemble suggère l'existence d'un hypersplénisme que seule la splénectomie aurait pu permettre d'affirmer.

4° Le bilan protidique a fourni les renseignements suivants :

a) Protéines totales : 78,1 o/o.

A l'électrophorèse sur papier	{	Albumines	29 o/o
		Globulines α_1	5 »
		Globulines α_2	6 »
		Globulines β	5 »
		Globulines γ	55 »

Rapport $\frac{A}{G} = 0,4$.

b) La réaction à l'eau distillée est très positive.

c) La formolgelification sérique est positive en 45 minutes.

d) La V. S. H. a oscillé entre 110 et 140 mm. à la première heure.

e) La fiche réticulo-endothéliale de ce sérum, effectuée selon la technique de Sandor et Vargues, donne une courbe caractéristique d'une hypergamma-euglobulinémie massive, type 1 des courbes de Vargues.

f) Séparation de l'euglobuline : elle est extraite par précipitation en diluant le sérum au 1/40 dans l'eau distillée. Le précipité, centrifugé, redissous dans le tampon véronal-véronal sodique de pH = 8,6, fournit à l'électrophorèse le diagramme, d'une γ -globuline occupant sur la bande une position identique à celle des γ -globulines d'une électrophorèse témoin effectuée sur le sérum non traité.

g) Examens divers : les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs, il n'y a pas d'agglutinines froides. Le B.-W. est négatif. Les urines contiennent des traces de pigments biliaires, un excès d'urobiline et 0,30 d'albumine.

Les recherches d'hématozoaires sont restées négatives. La radio du crâne est normale. La cholestérolémie est basse à 1 g. 30.

A noter que le malade est originaire d'une région indemne de bilharziose, qu'il ne l'a jamais quittée, que les recherches de leishmanies ont été négatives dans le myélogramme et dans le spléno-gramme et qu'aucun trypanosome n'a été mis en évidence.

Pendant l'hospitalisation, le malade n'a reçu que de la nivaquine. Le volume de la rate a légèrement régressé, les œdèmes des membres inférieurs ont disparu. Durant ce laps de temps, on a assisté à l'éclosion de quelques phlyctènes purulentes, indolores. Le taux des globules rouges est remonté à 4.000.000, la V. S. H. est restée très accélérée.

Dix semaines après la sortie de l'hôpital, l'état général est satisfaisant ; le volume de la rate est le même ; le ventre est plat.

Les perturbations protidiques sont identiques : 50 o/o de γ -globulines à l'électrophorèse, 73 o/o de protéines totales, test à l'eau distillée toujours très positif.

En résumé, il s'agit d'un sujet jeune, présentant une splénomégalie importante, une hépatomégalie modérée, des ulcères de jambe et des signes sanguins suggérant l'hypersplénisme ; les examens biologiques ont montré la présence d'une γ -euglobuline en quantité importante, et précipitable par l'eau distillée.



Nous voudrions dans les commentaires qui vont suivre, montrer les liens possibles de cette dysprotéinémie avec la macroglobulinémie de Waldenström, avec la dysglobulinémie commune de l'Africain, et avec la cirrhose hyperglobulinémique de l'Africain.

1° Cette observation se rapproche en effet, de celles qui ont été récemment publiées sous le nom de macroglobulinémie de Waldenström, en raison des caractères de la dysprotéinémie : hypergamma-euglobulinémie importante, test à l'eau distillée positif, formol-gélification sérique très positive ; V. S. H. très accélérée.

Elle en diffère :

- sur le plan clinique, par le jeune âge du malade, et,
- sur le plan biologique, par l'absence de lymphocytose médullaire (à vrai dire inconstante dans les observations publiées).

Il faut noter que, s'il existe une hépatite mésoenchymateuse modérée et semblant évolutive, il n'y a toujours pas — ou peut-être pas encore — de cirrhose, comme dans le cas d'OLMER ou ceux de CATTAN.

Malgré ces différences, nous pensons que les caractères de la

dysprotéïnémie apparentent bien cette observation aux cas décrits sous le nom de macroglobulinémie de Waldenström.

2° La dysprotéïnémie très particulière de notre malade ne relève ni d'une cirrhose, ni d'une trypanosomiase, ni d'une leishmaniose, ni d'un myélome ou d'une leucose lymphoïde. Comme la splénomégalie, elle est apparemment primitive et il est ainsi tentant de la rapprocher de ce que nous avons proposé d'appeler la dysglobulinémie commune de l'Africain, enfant ou adulte.

Il est en effet reconnu que le Noir africain, présente habituellement une augmentation du taux des γ -globulines. Par exemple, dans la région du Moyen-Congo, sur plus de 1.000 sérums étudiés en 1956, l'Institut Pasteur de Brazzaville a trouvé un taux moyen de 25,6 o/o de γ -globulines.

Or, chez l'enfant, ce taux paraît en rapport avec l'importance des splénomégalias, chez lui, en règle palustres, comme le suggèrent les enquêtes faites par deux d'entre nous. Ainsi, il a été trouvé des différences significatives concernant à la fois les splénomégalias et les γ -globulines entre :

— d'une part, les enfants de Brazzaville, où la lutte imagocide est active, et,

— d'autre part, ceux d'un district de brousse sans prophylaxie antipalustre (respectivement, 26 o/o de γ avec 12 o/o de splénomégalias, contre 36 o/o de γ avec 38 o/o de splénomégalias). Ces faits, avec les résultats d'autres enquêtes, seront détaillés dans des publications ultérieures.

On peut donc penser, que le paludisme joue un rôle, sinon exclusif, du moins important dans cette dysglobulinémie de l'Africain qui se constitue chez l'enfant et persiste chez l'adulte, malgré la régression habituelle de la splénomégalie, peut-être, par un mécanisme « auto-entretenu ». En outre, il est possible, comme l'ont pensé Y. et T. GILLMANN, et comme l'a récemment suggéré OLMER, que la présence permanente dans l'organisme de ces grosses molécules en quantités anormales puisse, à la longue, altérer la glande hépatique, qui joue un rôle certain dans leur métabolisme. L'observation publiée par OLMER est en tout cas, très suggestive. Ainsi, on peut se demander si le paludisme n'aurait pas sa place à côté d'autres facteurs, dans l'étiologie des cirrhoses africaines, non par action de l'hématozoaire lui-même sur la glande hépatique, mais par l'intermédiaire des perturbations protidiques humorales (atteinte réticulo-endothéliale parasitaire globulino-sécrétrice).

3° Dans ces cirrhoses non éthyliques de l'Africain, nous avons rencontré des troubles protidiques tout à fait analogues à ceux de

notre malade : forte augmentation des γ -globulines, de l'ordre de 50 o/o, formolagglutination sérique très positive. Mais la V. S. H. est habituellement beaucoup moins accélérée, et surtout, dans 10 cas de cirrhose confirmée où nous l'avons recherchée, la réaction à l'eau distillée a été négative. Il en était de même dans 2 cas de cancer primitif du foie.

On peut ainsi concevoir toute une série d'actes intermédiaires entre :

— d'une part, cette dysprotéïnémie commune de l'Africain, que les ponctions-biopsies ont montré coexister habituellement avec une fibrose hépatique discrète ;

— d'autre part, la cirrhose commune de l'Africain, avec son pic de γ -globulines, et qui peut évoluer vers le cancer primitif du foie.

Notre malade, avec sa forte dysprotéïnémie, mais sans cirrhose vraie, se place entre ces deux extrêmes. L'intérêt de cette observation vient de ce qu'elle s'apparente d'une part, aux macroglobulinémies, et d'autre part, aux hypergamma-globulinémies communes de l'Africain. Il serait intéressant d'étudier celles-ci par ultra-centrifugation, car il est possible que par leurs dimensions elles soient proches des macroglobulines.

S'il s'avère que celles-ci puissent effectivement être d'une « structure toxique » pour le foie, comme l'a pensé OLMER, on aurait ainsi une hypothèse pathogénique très plausible des cirrhoses africaines et du cancer primitif du foie.

Brazzaville : Hôpital général, Institut Pasteur, SGMHP.

RÉSUMÉ

Observation d'un cas probable de macroglobulinémie avec splénomégalie et fibrose hépatique modérée. Les auteurs rapprochent cette observation de l'hypergamma-globulinémie commune de l'Africain, dont le paludisme doit être une cause importante, et qui paraît constituer un terrain favorable au développement des cirrhoses.

BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD (J.) et Coll. — La dysglobulinémie maligne hémorragipare. *Revue hémat.*, 1952, 7, 2, 264-295.
BICHEL, BING and MARBOE. — Another case of hyperglobulinemia. *Acta Med. Scand.*, 1950, 138, 1.
BISERTE. — A propos des dysglobulinémies. *Cancérologie*, 1955, 2, 3, 153-162.

- CATTAN, CARASSO, VESIN et BURTON. — Les cirrhoses avec hyperprotidémie d'origine inconnue; leurs rapports avec les dysprotidémies de Waldenström.
- CHARMOT et GIUDICELLI. — Intérêt clinique des perturbations de l'équilibre protidique en pathologie tropicale. Considérations sur la dysprotéinémie Africaine. *Médecine Tropicale*, 1953, 6.
- CREYSSEL et coll. — Étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies malignes. *Revue Lyon. de Méd.*, février 1956, 8, 4, 128-171.
- DURET. — La macroglobulinémie et ses rapports avec les myélomages. *Act. Clin. Belg.*, 1956, 540-554.
- FERRIMAN. — Macroglobulinemia of Waldenström. *Brit. Med. Journal*, 1956, 402-403.
- KANZOUR (V.). — Die Makroglobulinämia Waldenström. *Klin. Wsch.*, 1954, 32, 154.
- LEVRAT. — Un cas de macroglobulinémie de Waldenström. *Lyon Médical*, 1957, 1, 3-8.
- MATHIEU et Coll. — Macroglobulinémie de Waldenström. *Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*.
- OLMER et MONGIN. — Dysglobulinémie chronique primitive. *Annales de Médecine*, 1957, 7.
- OLMER, MONGIN et MARTIN. — Intérêt de l'électrophorèse sur papier dans les leucoses, les réticulopathies malignes et dans l'individualisation des dysglobulinémies primitives. *Presse Médicale*, 1956, 64, 101, 103.
- OLMER, MONGIN et MURATORE. — Le retentissement hépatique de la macroglobulinémie de Waldenström. *Presse Médicale*, 1957, 65, 23, 624-627.
- REVOL. — Deux cas de macroglobulinémie de type Waldenström. *Lyon Médical*, 1956, 51, 533-552.
- WALDENSTROM. — *Acta Med. Scand.*, 1944, 117, 216; *Schw. Med. Wschr.*, 1948, 78, 927; *Acta Med. Scand.*, 1952, 143, 931.
- WUHRMANN. — Einige aktuelle probleme ueber die Serumglobulin. *Schw. Med. Wschr.*, 1952, 82, 137.