

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA DREPANOCYTOSE ET LE PALUDISME

A. SANGARE*, I. SANOGO*, E. EBONGO*, M. MEITE*, P. KPLE FAGET*, S. SAWADOGO*,
A. SEGBENA*, V. AMBOFO*, J. OHOUN**, G. ASSALE**

RESUME

La goutte épaisse et le frottis sanguin réalisés chez 100 drépanocytaires majeurs fébriles a permis d'identifier 39 % de porteurs de plasmodium et 24 % d'accès palustre francs. L'accès palustre chez le drépanocytaire se caractérise par sa remarquable bénignité.

Aucune corrélation n'a été établie entre l'accès palustre et la survenue de la crise aiguë drépanocytaire.

Mots-clés : Drépanocytose, paludisme, Plasmodium falciparum.

ABSTRACT

The blood thick drops and smears performed in (100) one hundred major sickle cell disease feverish patients, have allowed the identification of 39 % plasmodium bearers and 24 % patient malaria attack. The malaria attack in the sickle cell disease patient is characterized by its remarkable benignity.

There hasn't been established correlation between the malaria attack and the occurrence of the acute crisis of sickle cell disease.

Key-words : Sickle cell disease, malaria, plasmodium falciparum.

Les plus hautes fréquences de l'Hbs se trouvent en effet dans une zone géographique comprise entre le 10ème parallèle Nord et le 15ème parallèle Sud. Cette zone qui s'étend du sud du Sahara à la rivière ZAMBEZE a été baptisée "ceinture sicklélique" par LEHMANN (1). Cette aire géographique à haute fréquence drépanocytaire correspond à la zone d'endémie palustre en Afrique. La superposition des cartes de distribution de l'Hbs et du Plasmodium falciparum est à l'origine de plusieurs théories sur les relations entre drépanocytose et paludisme.

La première théorie, celle de la "malaria hypothesis" ou du "polymorphe équilibré" émise en 1949 par Haldane (10), reprise et argumentée en 1954 par Allison (1) plaide en faveur d'un avantage sélectif des sujets hétérozygotes AS vis-à-vis du paludisme. Objet de multiples controverses, les relations entre drépanocytose et paludisme, n'ont pu être élucidées par les travaux ultérieurs. Pour le clinicien, deux questions restent posées, qui n'ont pas encore de réponses précises.

- L'Hbs protège-t-elle les sujets drépanocytaires contre l'infection palustre ?

- Le paludisme est-il un facteur déclenchant des crises aiguës drépanocytaires ?

Au cours du présent travail, nous avons tenté de répondre à ces deux questions.

I - MATERIEL ET METHODES

I.1 - Matériel d'étude

I.1.1 - Critères de sélection des malades

De Janvier à Août 1988, nous avons sélectionné 100 malades drépanocytaires majeurs, régulièrement suivis dans le service d'hématologie du CHU de Cocody et présentant une hyperthermie supérieure ou égale à 38° C.

Ont été exclus de l'étude les malades fébriles ayant des signes infectieux en foyer (pleuro-pulmonaires, urinaires etc...).

La drépanocytose est une affection héréditaire à transmission autosomale régressive, caractérisée par une anomalie de structure de l'hémoglobine, dans laquelle l'acide glutamique en position 6 sur la chaîne β est remplacé par la valine. L'hémoglobine anormale dénommée Hbs, résulte de la mutation d'une base du triplet du 6ème codon du gène β . Le 6ème codon normal du gène β (GAG) est muté en codon anormal (GTG). Malgré son caractère ubiquitaire, la drépanocytose est une hémoglobinopathie qui frappe avec préférence les sujets de race noire.

* Service d'hématologie et d'immunologie du CHU de Cocody BP V 13 ABIDJAN.

** Laboratoire de Parasitologie Faculté de Médecine Abidjan.

I.1.2 - Répartition des malades sélectionnés

Les paramètres épidémiologiques retenus pour la répartition des malades sont : le sexe, l'âge et le phénotype hémoglobinique. La répartition de la population étudiée est mentionnée dans les tableaux n°1, 2, 3.

TABLEAU 1
Répartition des malades selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Masculin	59	59 %
Féminin	41	41 %
Total	100	100 %

TABLEAU 2
Répartition des malades selon l'âge

Tranches d'âge	Nombre	Pourcentage
0-5 ans	23	23 %
6-10 ans	31	31 %
11-15 ans	14	14 %
16-20 ans	17	17 %
21-25 ans	7	7 %
26-30 ans	4	4 %
31-35 ans	1	1 %
36-40 ans	2	2 %
41-45 ans	0	0 %
46-50 ans	1	1 %
Total	100	100 %

Moyenne : 12,63 Médiane : 10 Variance : 79,993
Minimum : 2 Maximum : 50

TABLEAU 3
Répartition des malades selon le phénotype hémoglobinique

Types d'Hb	Nombre	Pourcentage
SSFA2	43	43 %
SFA2 (S-B° Thal)	24	24 %
SAFA2 (S-B+Thal)	10	10 %
SC	16	16 %
SS Alpha-Thal	4	4 %
SO Arab	3	3 %
Total	100	100 %

I.2 - Méthodes d'étude

Chaque malade sélectionné a bénéficié d'un bilan biologique et clinique.

I.2.1 - Bilan biologique

Deux prélèvements de sang veineux ont été effectués chez chacun des malades drépanocytaires fébriles :

- Le premier prélèvement sur tube citraté ou hépariné a servi à l'étude parasitologique. La recherche directe du plasmodium d'une part, la détermination de la densité parasitaire et de l'espèce plasmodiale d'autre part, ont été réalisées par les techniques de la goutte épaisse et du frottis sanguin.
- Le deuxième prélèvement effectué sur le tube sec, a permis de recueillir du sérum pour le titrage immunologique des anticorps antipalustres par la technique d'immunofluorescence (Falciparum Spot IF BIO-Mérieux). L'étude immunologique a été réalisée chez 54 drépanocytaires fébriles et chez un groupe témoin de 50 drépanocytaires non fébriles.

I.2.2 - Bilan clinique

Un examen clinique minutieux a permis, d'une part de fixer les particularités cliniques de l'accès palustre chez le drépanocytaire et d'autre part, de rechercher les signes de vaso-occlusion en relation avec une crise aiguë drépanocytaire.

II - RESULTATS**II.1 - Preuves de l'infestation palustre chez le drépanocytaire****II.1.1 - Preuves parasitologiques**

La goutte épaisse et le frottis sanguin réalisés conjointement chez les 100 patients fébriles ont permis d'évaluer la prévalence de l'infestation palustre dans la population drépanocytaire étudiée.

Les résultats de cette étude figurent dans le tableau 4.

TABLEAU 4
Prévalence de l'infestation palustre dans la population drépanocytaire fébrile étudiée

Goutte épaisse et frottis	Nombre	Pourcentage
Positifs	39	39 %
Négatifs	61	61 %
Total	100	100 %

La prévalence de l'infestation palustre est estimée à 39 % dans la population étudiée.

II.1.2 - Preuves immunologiques

Le titrage immunologique des anticorps anti-palustres a donné les résultats suivants :

- Les sujets drépanocytaires fébriles ont tous présenté une sérologie positive à des dilutions comprises entre 1/40ème et 1/10ème 240ème.
- Dans le groupe témoin des 50 drépanocytaires non fébriles, sept réactions négatives ont été enregistrées.

Le titre des anticorps a varié de 1/40 à 1/10 240ème chez les autres.

L'étude comparative des titres moyens GMRT (Géometrical Mean Reciprocal titer) obtenus après transformation logarithmique a fait apparaître une augmentation statistiquement significative du taux des anticorps chez les drépanocytaires fébriles par rapport à la population témoin des drépanocytaires non fébriles.

Les résultats du titrage des anticorps dans les 2 populations étudiées figurent dans le tableau 5.

TABLEAU 5
Comparaison des titres des AC entre drépanocytaires fébriles et drépanocytaires non fébriles

Population étudiée	Titres des AC			GMRT	Effectif
	Moyenne	Médiane	Variance		
Drépanocytaires fébriles	8,043	8,540	2,096	3 143	54
Drépanocytaires non fébriles	5,99	6,81	8,29	400	50

= 4,56 : Différence très significative (P 0,00001)

II.2 - Prévalence de l'accès palustre dans la population drépanocytaire fébrile étudiée

La définition de l'accès palustre est très controversée. En zone d'endémie, la positivité de la goutte épaisse n'est pas obligatoirement significative d'accès palustre. Au cours de ce travail nous avons défini l'accès palustre en fonction des critères retenus par l'OMS à savoir "une parasitémie supérieure ou égale à 1 000 hématozoaires par mm³ de sang chez un sujet fébrile".

Les densités parasitaires observées chez les 39 patients ayant une goutte épaisse positive ont varié de 200 à 12 000 hématozoaires par mm³. Comme l'indique le tableau 6, l'étude de la parasitémie a permis d'objectiver 24 % d'accès palustre dans la population étudiée.

TABLEAU 6
Proportion d'accès palustre dans la population étudiée

Accès palustre	Nombre	Pourcentage
Présent	24	24
Absent	76	76
Total	100	100

III.3 - Prévalence des différentes espèces plasmodiales dans la population étudiée

Les résultats de cette étude figurant dans le tableau 7 attestent de la prédominance du Plasmodium falciparum dans la population étudiée.

TABLEAU 7
Prévalence des espèces plasmodiales

Espèces plasmodiales	Nombre	Pourcentage
Plasmodium falciparum	29	74,35
Plasmodium malariae	6	15,58
Autres	0	0
Association plasmodium falciparum et malariae	4	10,25
Total	39	100

II.4 - Influence du phénotype hémoglobinique sur la prévalence de l'infestation palustre

L'étude de la goutte épaisse en fonction du phénotype hémoglobinique figure dans le tableau 8.

Cette étude n'a montré aucune corrélation entre le type d'hémoglobinique et le résultat de la goutte épaisse.

TABLEAU 8
Influence du phénotype hémoglobinique sur la prévalence de l'infestation palustre

Phénotype hémoglobinique des drépanocytaires fébriles	Nombre de gouttes épaisses positives	Nombres de gouttes épaisses négatives	CHI-2 (Yates)	Différence
SSFA2 Non SSFA2	18 11	27 34	2,493	non significative
SC Non SC	6 33	11 50	0,118	non significative
SFA2 Non SFA2	9 30	13 48	0,04	non significative
SAFA2 Non SAFA2	0 24	10 66	2,199	non significative

II.5 - Particularités cliniques de l'accès palustre chez le drépanocytaire

L'examen clinique minutieux des 24 patients drépano-

cytaires présentant un accès palustre a permis de recenser les principaux signes observés.

Les résultats de cette étude figurent dans le tableau 9.

TABLEAU 9
Prévalence des signes cliniques observés au cours de l'accès palustre chez les 24 patients drépanocytaires

Signes cliniques	Nombre	Prévalence (%)
Céphalées	19	79,16
Frissons	23	95,83
Sueurs	21	87,50
Courbatures	24	100
Nausées	15	62,50
Vomissements	18	75
Douleurs abdominales	0	0
Pâleur conjonctivale	14	58,33
Ictère	11	45,83
Splénomégalies	14	58,33
Hépatomégalies	7	29,16
Coma	0	0
Obnubilations	0	0
Autres troubles de la conscience	0	0
Troubles moteurs	0	0
Anomalies des réflexes	0	0
Choc hémoglobinurie	0	0

Les signes cliniques recensés au cours de ce travail sont ceux d'un accès palustre bénin. L'absence de signes neurologiques en rapport avec un accès pernicieux ou un

neuropaludisme a été de règle chez l'ensemble des malades. Aucun décès n'a été enregistré.

II.6 - Relation entre accès palustre et crise aiguë drépanocytaire

La prévalence des crises aiguës vasculo-occlusives a été

évaluée chez les 100 malades drépanocytaires fébriles. Les résultats figurent dans le tableau 10.

TABLEAU 10
Prévalence des crises aiguës vasculo-occlusives chez les 100 malades drépanocytaires fébriles

	Accès palustres		Fièvres non palustres	
	Nombre	Prévalence	Nombre	Prévalence
Crises aiguës drépanocytaires	22	91,66	56	73,68
Absence de crises drépanocytaires	2	8,33	20	26,31
Total	24	100	76	100

CHI² = 3,437 = Différence non significative

Il n'existe donc aucune corrélation statistiquement significative entre les accès palustres et la survenue de crises aiguës drépanocytaires.

III - COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

La recherche systématique du plasmodium chez 100 sujets drépanocytaires fébriles a permis une étude des relations entre le paludisme et l'hémoglobinopathie S. Il se dégage de cette étude les conclusions suivantes.

III.1 - Concernant la compatibilité entre la drépanocytose et le paludisme

Contrairement à une conception assez répandue selon laquelle les sujets porteurs d'HBS seraient exempts de fièvres palustres, cette étude, comme beaucoup d'autres qui l'ont précédées, montre que le drépanocytaire, quel que soit son phénotype hémoglobinique est sujet à l'infestation palustre tout comme l'individu normal.

L'existence de l'infestation palustre a été prouvée de façon directe par la positivité de la goutte épaisse chez 39 % des malades et par la présence d'accès palustres francs chez 24 % des patients. Les preuves indirectes de la susceptibilité du drépanocytaire à l'infection palustre sont apportées par l'étude immunologique : le titrage des anticorps antipalustres chez 54 des 100 patients drépanocytaires fébriles a montré une sérologie positive chez l'ensemble des malades.

Dans le groupe témoin de 50 drépanocytaires non fébriles, à l'exception de 7 sujets qui ont présenté des réactions négatives, la sérologie a été positive avec cependant des

titres relativement faibles. Nos observations sont corrélées par plusieurs travaux antérieurs :

- BEAUVAIS (2) note que le sujet drépanocytaire est autant sensible au plasmodium que le sujet normal.
- Pour BERGALL et COLL (5) la sensibilité au Plasmodium falciparum est indépendante du phénotype hémoglobinique.
- Pour BEGUE l'impaludation avec la possibilité d'accès palustre franc peut s'observer chez le drépanocytaire quel que soit son phénotype hémoglobinique.
- Pour CABANNES l'Hbs n'est pas un facteur limitant de l'infestation palustre.

III.2 - Concernant la prévalence des différentes espèces plasmodiales

Notre étude a montré que le plasmodium falciparum est l'espèce plasmodiale prédominante. Il est suivi du plasmodium malariae qui est retrouvé dans 15,58 % des cas. Les autres espèces n'ont pas été identifiées dans notre série. Cette prédominance du plasmodium falciparum fait pratiquement l'unanimité des études menées en Afrique Sub-Saharienne. Ainsi :

- MICHEL et Coll (12) à Brazzaville
- VAISSE et Coll (14) à Brazzaville
- BERNSTEIN et Coll (6) au Nigéria
- VANDEPITTE et Coll (15) au Zaïre

mentionnent le plasmodium falciparum comme l'espèce largement dominante dans l'association drépanocytose paludisme.

Il est cependant nécessaire de remarquer que cette prédominance du plasmodium falciparum n'est pas une spécificité de la drépanocytose. Elle répond à la distribution globale des différentes espèces plasmodiales en zone intertropicale.

III.3 - Concernant les particularités cliniques et évolutives de l'accès palustre chez le drépanocytaire

L'analyse des signes recensés au cours de notre étude démontre que les différents tableaux cliniques observés réalisent tous, des formes atténuées d'accès palustre.

Aucune forme grave (accès pernicieux, neuropaludisme et bileuse hémoglobinique) n'a été notée dans notre série.

L'hémoglobine S confère-t-elle aux sujets drépanocytaires une résistance particulière au paludisme ?

Cette hypothèse est confirmée par plusieurs travaux antérieurs : BEET dans une étude statistique en 1946 chez des Noirs de Rhodésie a affirmé l'existence d'une action protectrice de la drépanocytose vis-à-vis du paludisme.

LAMBOTTE-LEGRAND au cours d'une étude en 1958 au Zaïre, a montré que la mortalité dûe au paludisme est relativement très faible chez les sujets sicklémiques.

RAPER à Kampala en 1956 a constaté au cours d'une étude l'absence de malaria cérébrale et de fièvre bileuse hémoglobinique chez les sujets drépanocytaires.

L'absence de complications neurologiques et de crises hémolytiques aiguës est confirmée par plusieurs autres auteurs parmi lesquels :

- VANDEPITTE et DELAISSE (15)
- BEAUVAIS (2)
- BEGUE (4)

Contrairement à nos résultats, cette action protectrice de l'Hbs est contestée par certains auteurs :

- FOY et Coll (8) ont affirmé que la corrélation entre paludisme et sicklémie est inconstante. L'effet pro-

- 1 - ALLISON A.C. : Polymorphism and natural selection in human populations. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol.* 1964, 24, 137-149.
- 2 - BEAUVAIS P., BEAUVAIS B. : Drépanocytose et Paludisme : données actuelles. *Arch. Franç. Pédiat.* 1986, 43, 279-282.
- 3 - BEET E. : Sickle-cell disease in the Balovale district of Northern Rhodesia. *East Afr. Med. J.* 1947, 24, 212-222.
- 4 - BEGUE P., QUINET B. : Drépanocytose de l'enfant. *EMC PED* (1) 4080 A20 1985.
- 5 - BERGAL S., NORES J., PARAF F., FEIGNOT J.F. : Le Paludisme. *QCM QROC et Observations* 14. Edition Spécia 1986.
- 6 - BERNSTEIN S.C., BOWMAN J.E., KAPTUE NOCHE L. : Population genetic studies in Cameroon : Hbs, G6PD and falciparum plasmodium malaria. *Human hereditary* 1980, 30, 251-258.
- 7 - BEUTLER E., DERN R.J., LARKIN C. : Effect of sickle-cell trait on resistance to malaria. *Brit. Med. J.* 1955, 2, 1189-1191.
- 8 - FOY H., BRASS W., MOORE R.A., TIMMS G.L., KONDI A., OLUOCH T. : Two surveys to investigate the relation of sickle-cell and malaria. *Brit. Med. J.* 1955, 11, 1116.
- 9 - GALACTEROS F., GOLDHER A. : Anémies homolysiques congénitales par hémoglobinopathie : syndromes drépanocytaires. *EMC SAN* (1) 13006 D15, 1985.

tecteur de l'Hbs vis-à-vis du paludisme devient alors discutable.

Pour BEUTLER et coll (7) l'évolution des parasitoses du drépanocytaire est comparable à celle du sujet normal.

III.4 - Concernant les relations entre accès palustre et crise aiguë drépanocytaire

Notre étude a noté une prévalence élevée de crises aiguës drépanocytaires au cours des accès palustres recensés.

Aucune corrélation statistiquement significative n'a cependant été établie entre la survenue de crise drépanocytaire et l'accès palustre.

Notre constatation n'est pas corroborée par les travaux de la littérature : Plusieurs auteurs dont BEGUE (4), BEAUVAIS (2), GOLDHER (9) incriminent au contraire l'accès palustre dans le déclenchement de la crise aiguë drépanocytaire.

CONCLUSION

La recherche systématique du plasmodium chez 100 malades drépanocytaires fébriles a permis l'étude des relations entre l'hémoglobinopathie S et le paludisme.

De cette étude il se dégagent les conclusions suivantes :

- Si l'Hbs ne modifie pas la sensibilité au plasmodium, elle atténue l'expression et la gravité de l'accès palustre.
- Aucune corrélation significative n'a été établie entre l'accès palustre et le déclenchement de la crise aiguë drépanocytaire.

BIBLIOGRAPHIE

- 10 - HALDANE J.B.S. : The rate of mutation of human genes. *Proc. VIIIth Intern Congress on Genet. and Bered.* 1949, Suppl. 35, 267-273.
- 11 - LAMBOTTE-LEGRAND J., LAMBOTTE-LEGRAND C. : Notes complémentaires sur la drépanocytose : I. Sicklémie et malaria. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 1958, 38, 45-43.
- 12 - MICHEL R., CARNEVALE P., BOSSENO M.F., MOLEZ J.F., BRANDICOURT O., ZOULANI A., MICHEL Y. : Le paludisme à plasmodium falciparum et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo : prévalence du paludisme et du trait drépanocytaire en milieu scolaire dans la région Brazzavilloise. *Médecine Tropicale* : 1981, 41, 94-104.
- 13 - RAPER A.B. : Sickling in relation to morbidity from malaria and other diseases. *Brit. Med. J.* 1956, 1, 965.
- 14 - VAISSÉ D., MICHEL R., CARNEVALE P., BOSSENO M.F., MOLEZ J.F., COMEMBE M.T., NZINGOULA S., ZOULANI A. : Le paludisme à plasmodium falciparum et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo : manifestations cliniques du paludisme selon la parasitose et le génotype hémoglobinique. *Médecine Tropicale*, 1981, 41, (4), 413-423.
- 15 - VANDEPITTE J., DELAISSE : Sicklémie et paludisme. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 1957, 37, 703-735.