Bull. Soc. Path. Ex.,
88, 1995, 15-17

Mots-clés : Paludisme, 5'nucléotidase, Phosphatase alcaline, Association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine. Enfants. Gabon.

Key-words: Malaria, 5'nucleotidase, Alkaline phosphatase. Children. Gabon.

VARIATION DES ENZYMES DE LA CHOLOSTASE (5'NUCLÉOTIDASE ET PHOSPHATASE ALCALINE) AU COURS D'UNE THÉRAPEUTIQUE CURATIVE SPÉCIFIQUE DU PALUDISME INFECTION ET MALADIE CHEZ L'ENFANT GABONAIS

Par E. NGOU-MILAMA (1), T. H. DUONG (1), P. OZOUAKI (1), P. IGWANGOU (1) & M. KOMBILA (1) (2)

Variation of cholostase enzymes (5'nucleotidase and alcaline phosphatase) during a specific therapy of malaria infection and malaria features in Gabonese child

Summary: *Biological variations of 5'nucléotidase (5'NU) and alkaline phosphatase (AP) in 102 Gabonese children with malaria features (M_F) and malaria infection (M_I) receiving treatment are reported.*

	D_0	D_{14}
AP	M_F = 364,51 > AP M_I = 240,2 UI/l	297,69 > 201,3 UI/l
5'NU	M_F = 6,30 > 5'NU M_I = 3,14 UI/l	2,87 < 3,05 UI/l

During the therapeutic assay, 5'NU rate decreases faster than AP'S; Fourteen days after the begining of treatment, difference between AP M_F and AP M_I is still significative. Enzymes decrease is an indication of the malaria drugs tolerance (MSP (*)).

Résumé : *Au cours d'une thérapeutique spécifique du paludisme infection (P_I) et maladie (P_M) chez 102 enfants gabonais, les auteurs observent les variations du taux des enzymes 5'nucléotidase (5'NU) et phosphatase alcaline (PAL).*

	J_0	J_{14}
PAL	P_M = 364,51 > PAL P_I = 240,2 UI/l	297,69 > 201,3 UI/l
5'NU	P_M = 6,30 > 5'NU P_I = 3,14 UI/l	2,87 < 3,05 UI/l

La baisse de la 5'NU au cours du traitement est plus rapide tandis que celle de la PAL, certes régulière, est lente. AJ_{14} la différence est encore significative entre PAL P_I et PAL P_M. Ils concluent que cette diminution du taux des enzymes au cours du traitement témoigne d'une bonne tolérance aux antipaludéens : méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimef®).

INTRODUCTION

Le paludisme est une des maladies humaines les plus répandues, touchant particulièrement les populations des régions tropicales mais ayant aussi autrefois sévi dans des zones à climat tempéré. C'est également une des maladies les plus anciennement connues. Elle est mentionnée dans les premiers écrits de l'Égypte, de l'Inde, de la Chine et Hippocrate a décrit tous les symptômes quatre cents ans avant l'ère chrétienne. Cette érythrocytopathie est due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par un moustique, l'anophèle femelle.

Pour le Gabon qui constitue un grand bloc forestier à climat chaud et humide, cette maladie y sévit de façon endémique et pose des problèmes de santé publique surtout chez les jeunes enfants (5).

De plus, de nos jours, le traitement curatif se heurte à un certain nombre de problèmes, entre autres la résistance aux antipaludéens classiques (4). Pour cela de nouvelles molécules et associations de molécules sont proposées, parmi celles-ci le Fansimef®, résultat de la triple association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine et l'halofantrine (Halfan®).

Pour évaluer les critères de tolérance biologique, le biochimiste est de plus en plus sollicité pour la détermination des valeurs des constantes hépatiques au cours du traitement. Le foie occupe en effet une position centrale dans le métabolisme général et en

(1) Faculté de Médecine, BP 4009 Libreville (Gabon).
(2) Manuscrit n° 1536. Accepté le 1er janvier 1995.
(*) MSP : mefloquin, sulfadoxin, pyrimethamin.

particulier concernant l'infection palustre (le parasite a un cycle hépatique). Dans le cadre de telles études, certaines constantes ont déjà été étudiées : glucose-lipides-transaminases (3, 4). Nous nous proposons d'évaluer les enzymes de la cholostase afin de mieux apprécier l'interaction hôte-parasite.

PATIENTS ET MÉTHODES

Notre échantillon comporte 102 enfants âgés de 18 mois à 10 ans recrutés à l'hôpital pédiatrique d'Owendo. Ils sont répartis en deux groupes :

— porteurs malades : paludisme maladie (P_M) présentant des signes cliniques évoquant un paludisme (hyperthermie, céphalées, nausées, splénomégalie et une densité parasitaire moyenne de 112 069 trophozoïtes/mm^3);

— porteurs asymptomatiques : paludisme infection (P_I) ne présentant aucun signe clinique évoquant le paludisme mais leur goutte épaisse est positive avec une charge parasitaire moyenne de 10 346 trophozoïtes/mm^3).

Ils ont suivi un traitement curatif spécifique à la posologie de un demi comprimé par 10 kg de poids en prise unique de Fansimef®.

Les valeurs moyennes de la 5'NU et de la PAL sont établies pour la même tranche d'âge sur un échantillon de 98 enfants (54 à J0; 44 à J0) selon le mode inductif (élimination des sujets à partir des critères anamnestiques, cliniques et biologiques).

La PAL (EC 3.1.3.1) est dosée par une méthode colorimétrique en point final Kit Ames Miles (méthode conforme à la société scandinave de chimie clinique) et la 5'NU par une méthode cinétique Kit Biomérieux. Les densités optiques sont lues à l'aide d'un spectro-photomètre RA50 Miles Ames.

La comparaison entre les moyennes P_M et P_I observées sur les deux populations est effectuée grâce au test de l'écart réduit de Student Fisher (si $t \geq 1{,}96$ la différence est significative au seuil de 5 %).

Tab. I. — Nombre d'enfants vus à J_0, J_7 et J_{14}.

Situation clinique	PI		N = 52	PM		N = 50
Paramètres biologiques	J0	J7	J14	J0	J7	J14
5'Nucléotidase (5'NU)	52	25	21	36	22	15
Phosphatase alcaline (PAL)	48	27	27	50	22	15

RÉSULTATS

Les valeurs moyennes de la population témoin calculées selon la formule Σ X/N s'établissent ainsi :

PAL = 408,48 (126 – 916)UI/l
5'NU = 5,10 (1,21 – 10)UI/l

Les valeurs moyennes des enzymes en fonction de la situation clinique (P_M, P_I) sont représentées dans le tableau II. En général elles sont plus élevées à J_0; phénomène plus marqué pour le P_M. Au cours du traitement (tableau II et fig. 1), elles baissent, beaucoup plus rapidement pour la 5'NU que pour la PAL.

PAL P_M à $J_0 = 364{,}51 >$ PAL P_I à $J_0 = 240$ UI/l
PAL P_M à $J_0 = 364{,}51 >$ PAL P_M à $J_{14} = 297{,}69$ UI/l

5'NU P_M à $J_0 = 6{,}3 >$ 5'NU P_I à $J_0 = 3{,}54$ UI/l
5'NU P_M à $J_0 = 6{,}3 >$ 5'NU P_M à $J_{14} = 2{,}87$ UI/l

Dans l'ensemble, comparées à celles de la population témoin, ces valeurs restent dans la fourchette normale, même si on observe une sensibilité des enzymes au paludisme et au traitement.

DISCUSSION

Les enzymes de la cholostase sont membranaires. Tout syndrome de cytolyse est susceptible d'entraîner, selon son intensité, leur élévation. Dans une précédente étude (4), l'élévation des transaminases a été mise en évidence au cours du paludisme, témoignant de l'existence d'une souffrance hépatocellulaire. Les enzymes étudiées ici sont influencées par le paludisme aussi bien infection que maladie. Des variations plus nettes sont observées chez les malades (P_M) que chez

Tab. II. — Variation du taux des enzymes de la cholostase.

	Séquence analytique			Evaluation statistique		
	J0	J7	J14	J0	J7	J14
PAL PI / PAL PM	240 ±86,11 / 364,51 ±133,13	228,85 ±76,27 / 315,26 ±11,10	201,3 ±92,01 / 297,69 ±138,31	S	S	S
5'NU PI / 5'NU PM	3,54 ±1,55 / 6,3 ±4,13	3,4 ±1,83 / 4,82 ±3,36	3,05 ±2,74 / 2,87 ±1,19	S	S	NS

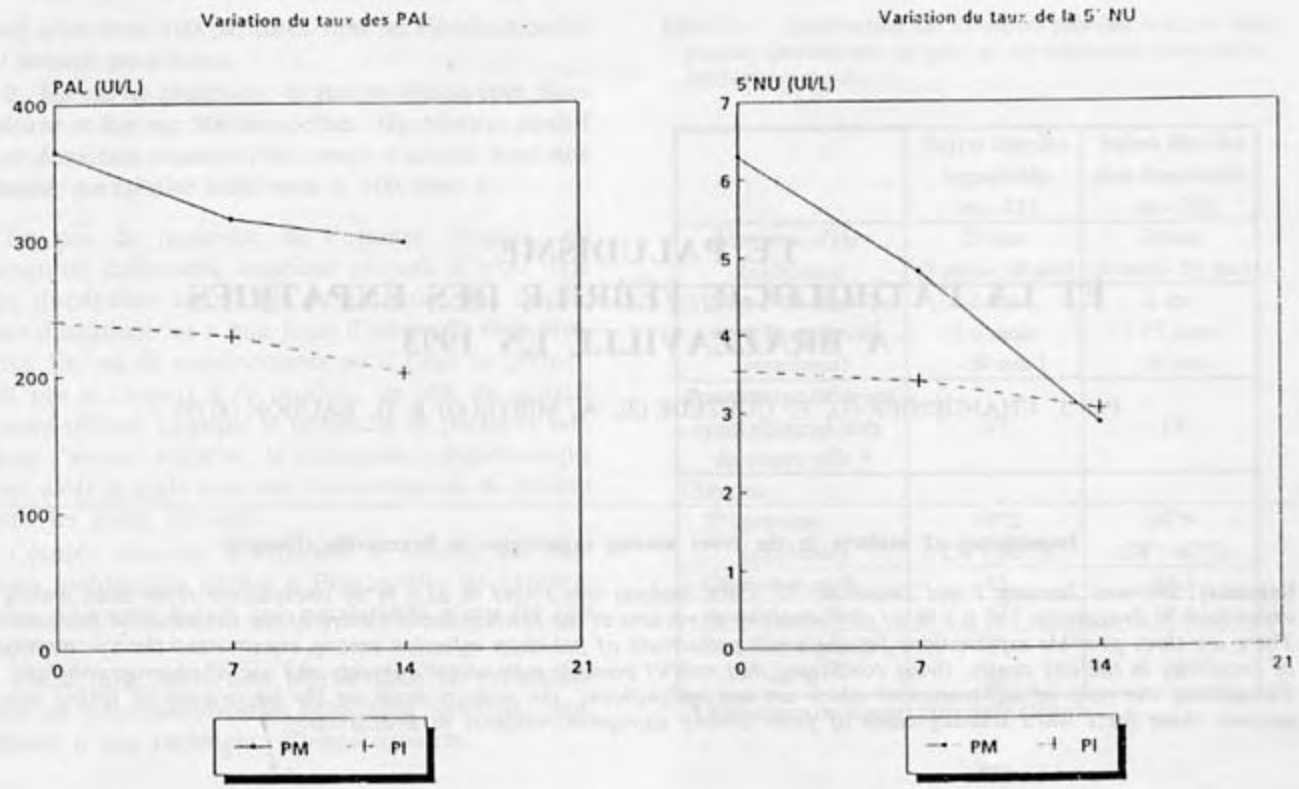

Fig. 1. — Variation du taux des enzymes.

les porteurs asymptomatiques (P_I) tout en restant dans les limites de la normale.

PAL P_M = 364,51 > PAL P_I = 240,2 UI/l
5'NU P_M = 6,30 > 5'NU P_I = 3,54 UI/l

Au cours de la thérapeutique curative spécifique, elles baissent régulièrement de J_0 à J_{14}. La différence entre les moyennes P_M et P_I n'est plus significative pour la 5'NU à J_{14} :

5'NU P_M = 2,87 UI/l
5'NU P_I = 3,05 UI/l

Par contre pour la PAL, la baisse est plus lente, aussi bien pour le P_M que pour le P_I.

Cette modification quantitative des enzymes pourrait constituer un argument en faveur de l'interaction hôte-hémoparasite (formation des ponts glycosylphosphatidylinositol entre la membrane plasmique et les protéines de surface) (2). Le caractère rapidement réversible de ces modifications au cours du traitement (14 jours), surtout pour la 5'nucléotidase pourrait être aussi le témoin d'un simple phénomène de modification de la perméabilité membranaire et non de la lyse cellulaire (foie gorgé de sang, de bile et de pigments malariques au cours du paludisme).

CONCLUSION

La sensibilité des enzymes de la cholostase (PAL et 5'NU) est ici particulière. Tout en restant dans la fourchette des valeurs normales, elles subissent une évolution notable au cours du traitement. Ce phénomène est observé aussi bien pour les charges parasitaires faibles (10 346 trophozoïtes/mm^3) qu'élevées (112 069 trophozoïtes/mm^3). Il témoigne d'une bonne tolérance métabolique au Fansimef®.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bacq (Y.), Choutet (P.), Duong (T. H.), Fournon (M.), & Luherne (J. Y.). — Paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine en provenance du Gabon : une observation. *Med. Mal. Infect.*, 1986, **16**, 786.
2. Braun Berton (C.), & Pereira da Silva (L. H.). — Modulation de l'activité biologique des protéines de surface chez les protozoaires hémoparasites. *Médecine/Science*, 1984, **5**, 736-743.
3. Cuisinier (J.-C.), Bire (F.), Clerc (M.), Raynal (J.-C.) & Sarrouy (J.). — Paludisme : syndrome dysglobulinémie hypocholestérolémie. *Méd. Trop.*, 1990, **50**, 91-95.
4. Kombila (M.), Duong (T. H.), Ngou-Milama (E.), Gnassounou (J.-P.), Mabika (M.) & Martz (M.). — Évaluation clinique et biologique du traitement de porteurs d'hématozoaires de *P. falciparum* par le Fansimef® en milieu scolaire au Gabon. *Méd. Afr. noire*, 1992, **39**, 691-694.
5. Richard-Lenoble (D.), Kombila (M.), Chandenier (J.), Gay (F.), Billiault (X.), Nguiri (C.), Martz (M.), Boyer (F.) & Bauzou (M.). — Le paludisme au Gabon. II. Évaluation des prévalences parasitaires qualitatives et quantitatives sur l'ensemble du pays en milieu scolaire et pré-scolaire. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1987, **80**, 532-542.