

BIOLOGIE CLINIQUE

Anémie, métabolisme du fer et protéines de la réaction inflammatoire au cours du paludisme (Abidjan, Côte d'Ivoire).

H. Ahiboh (1, 2), A.S. Oga (3), H.F. Yapi (1), G. Kouakou (1), K.D. Boua (1), N. Edjeme (1, 2) & D. Monnet (1, 2)

(1) Département de biochimie, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, BP 490 Abidjan 01, Côte d'Ivoire. E-mail : hugahibo@hotmail.com

(2) Département de biochimie et biologie moléculaire, UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Cocody, Côte d'Ivoire.

(3) Département d'hygiène, santé publique et hydrologie, UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Cocody, Côte d'Ivoire.

Manuscrit n° 2951. "Biologie clinique". Reçu le 25 avril 2006. Accepté le 11 octobre 2006.

Summary: Anaemia, iron index status and acute phase proteins in malaria (Abidjan, Côte d'Ivoire).

Clinical signs of malaria are the combined expression of several biological mechanisms. During this parasite infection, anaemia can be the consequence of several different pathogenic mechanisms. It can be an acute haemolytic anaemia due to a mechanical and immune action of the parasite or an inflammation. Besides, in Africa malaria matches with iron deficiency area. So, malarial anaemia in tropical area can be a characteristic of iron deficiency. The purpose of this survey was to define the features of malarial anaemia and elucidate the link of all biological processes involved.

A black population living in tropical urban areas, with fever and diagnosed Plasmodium-infection was assessed. Parasitaemia, haemoglobin, hematocrit, average corpuscular volume and average corpuscular haemoglobin were determined. For each patient, iron index status and acute phase protein were assessed with the plasmatic iron, ferritin, haptoglobin, transferrin and C-reactive protein. Regardless of gender and age, the characteristics of malarial anaemia are microcythaemia and hypochromia. Anaemia occurs as frequently as parasitaemia is high. When parasitaemia is low, anaemia gets a haemolytic feature. When parasitaemia is high, anaemia gets haemolytic and inflammatory features. Anaemia occurs more often with a good iron index status.

Résumé:

L'anémie palustre, associée ou non à un déficit en fer, peut revêtir les caractères clinico-biologiques d'une anémie hémolytique aiguë, ceux d'une anémie inflammatoire ou encore d'une anémie ferriprive. Cette étude se proposait donc de préciser les liens entre le processus inflammatoire, le statut en fer et l'anémie au cours du paludisme à Plasmodium falciparum dans une zone urbaine tropicale. Cette étude de type transversal a été réalisée sur 96 patients présentant une hyperthermie avec une infestation monospécifique à Plasmodium falciparum. Il en ressort que l'anémie palustre est en majorité hypochrome microcytaire indépendamment du sexe et de l'âge des sujets. Elle est d'autant plus fréquente que la parasitémie est élevée. C'est une anémie présentant un caractère hémolytique dominant pour des parasitémies relativement basses et des caractères hémolytiques et inflammatoires pour des parasitémies plus fortes. Elle apparaît plus volontiers sur des sujets au stock ferreux conservé.

Introduction

L'anémie est un symptôme biologique très fréquent dans les pays en voie de développement et les étiologies sont multifactorielles (2, 4). En Afrique, elle est la résultante d'effets cumulatifs, parmi lesquels figurent le déficit en fer et les infections, en particulier, celles liées au *Plasmodium* (5, 19). Le paludisme, maladie endémique, sévit dans des régions qui se superposent à celles où la fréquence des carences martiales est très importante (14, 15). En outre, la physiopathologie complexe du paludisme fait intervenir de manière concomitante plusieurs processus physiologiques parmi lesquels figurent l'inflammation, l'hémolyse et une dysérythropoïèse (6, 11, 24). L'anémie découlant de ces différents processus, associée à un déficit en fer, peut donc revêtir plusieurs caractères

clinico-biologiques : celui d'une anémie hémolytique aiguë, celui d'une anémie inflammatoire ou encore une anémie ferriprive (16). L'intrication intime de ces différents mécanismes confère à l'anémie palustre une étiopathogénie multiple et complexe qui n'est pas entièrement élucidée.

Cette étude se propose donc de préciser les liens entre le processus inflammatoire, le statut en fer et l'anémie au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans une zone urbaine d'Afrique subsaharienne.

Matériel et méthodes

Une étude de type transversal a été réalisée sur une population des deux sexes et de tout âge, consultant pour un accès palustre dans 5 établissements sanitaires de la ville d'Abi-

**Plasmodium falciparum
malaria
anaemia
acute phase protein
iron index status
blood cells count
hospital
Abidjan
Côte d'Ivoire
Sub-Saharan Africa**

**Plasmodium falciparum
paludisme
anémie
protéine de la réaction inflammatoire
index métabolisme fer
hémogramme
hôpital
Abidjan
Côte d'Ivoire
Afrique intertropicale**

djan en Côte d'Ivoire, de janvier à mars 2003. Ont été retenus les patients présentant une température rectale supérieure à 37 °C ou une température axillaire supérieure à 36,5 °C, avec une goutte épaisse positive, une infestation monospécifique à *Plasmodium falciparum*. Ont été exclus les patients ayant reçu un traitement anti-anémique, antipaludique ou anti-inflammatoire. L'effectif était de 96 patients, dont 48 de sexe masculin et 48 de sexe féminin, âgés de 0,8 à 60 ans, avec une médiane à 11,5 ans. Les moins de 15 ans représentaient 55,2 % de l'effectif. Le diagnostic d'espèce de *Plasmodium falciparum* a été fait sur le frottis sanguin. L'intensité de la parasitémie a été appréciée sur la goutte épaisse et catégorisée en trois classes : la classe A pour les patients présentant des parasitémies inférieures à 2 000 trophozoïtes par mm³, la classe B pour les parasitémies comprises entre 2 000 et 40 000 trophozoïtes par mm³ et la classe C pour des parasitémies supérieures à 40 000 trophozoïtes par mm³. L'anémie a été diagnostiquée et typée à partir de l'hémogramme exécuté sur un compte-globules automatique, de marque SEACTM, modèle Genius. Ont été déterminés : le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire en hémoglobine (TCMH). Les valeurs normales sont celles rapportées par OKAEJIOFO (23) et par SERJEANT (18). Le diagnostic d'anémie a été posé pour un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'adulte masculin, 11,5 g/dl chez l'adulte féminin et chez l'enfant. Le diagnostic de microcytose a été posé pour des valeurs de VGM inférieures à 80 pg chez les adultes et 76 pg chez les enfants. Le diagnostic d'hypochromie a été posé pour des valeurs de CCMH inférieures à 30 g/dl ou des valeurs de TCMH inférieures à 27 pg pour les adultes et des valeurs de CCMH inférieures à 30 g/dl ou des valeurs de TCMH inférieures à 25 pg pour les enfants. Ont été exclus de cette étude les sujets présentant une anisopoikilocytose à l'hémogramme et/ou un hémoglobinoگرامme évoquant une hémoglobinopathie. Le métabolisme du fer et le processus inflammatoire ont été appréciés d'après des concentrations

plasmatiques de la transferrine, du fer, de la ferritine, de l'haptoglobine et de la protéine C-réactive (CRP). La transferrine a été déduite à partir de sa capacité totale de fixation du fer (CTF). La CTF et le fer ont été dosés par la méthode à la ferrozine. La ferritine a été mesurée par une méthode spécifique immunoenzymatique; la CRP et l'haptoglobine l'ont été par immunoturbidimétrie. Les valeurs normales utilisées sont celles suggérées par les fabricants (tableau I).

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel Epi-info 6.04.fr. Toutes les valeurs des variables ont été catégorisées et les pourcentages des perturbations relevées ont été comparés et croisés à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fischer. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5 %.

Résultats

Données sur le paludisme

Sur 96 prélèvements analysés, 22,9 % avaient une parasitémie de classe A, 37,5 % de classe B et 39,6 % de classe C. Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative de l'intensité parasitaire entre les deux sexes. Cependant, nous avons noté une association significative ($p < 0,01$) entre la densité parasitaire et la classe d'âge des patients. Les adultes ont volontiers de faibles parasitémies, contrairement aux enfants qui présentent plus fréquemment une parasitémie élevée.

Fréquence et caractères biologiques de l'anémie palustre

La prévalence relative de l'anémie dans notre population d'étude était de 68,8 %, avec un intervalle de confiance compris entre 58,5 % et 77,8 %. La fréquence de l'anémie était indépendante du sexe; cependant, la fréquence de l'anémie était statistiquement plus élevée ($p < 0,001$) chez les enfants (83,0 %) que chez les adultes (51,2 %). Cette anémie est plus volontiers hypochrome et microcytaire (tableau II). Nous avons noté par ailleurs que la fréquence de l'anémie augmente avec la densité parasitaire ($p < 0,001$) (tableau III).

Statut en fer et protéines de la réaction inflammatoire

L'étude des indices du statut en fer dans notre échantillon de 96 patients a révélé 40,6 % d'hyposidérémie, 68,8 % d'hypotransferrinémie évoquant plus un processus inflammatoire qu'une carence martiale. La mesure de la CRP sanguine a mis en évidence une élévation de la concentration de cette protéine chez 65,5 % des patients, traduisant une réaction inflammatoire. La concentration sanguine en haptoglobine est normale chez 62,5 % des patients. Elle est abaissée chez 27,1 % des patients, signant une hémolyse, et augmentée chez 10,4 % des patients, traduisant une réaction inflammatoire. L'augmentation de la CRP sanguine est associée à l'augmentation de la densité parasitaire ($p < 0,01$). Cependant, il n'est pas apparu d'association statistiquement significative entre la densité parasitaire et les autres marqueurs biologiques étudiés. Toutefois, c'est pour les densités parasitaires moyennes et basses (classe B et A) que les hypohaptoglobinémies sont les plus fréquentes : les fréquences d'hypohaptoglobinémie sont supérieures à celles d'hyperhaptoglobinémie. Mais, pour des densités parasitaires élevées (classe C), les fréquences d'hypohaptoglobinémie et d'hyperhaptoglobinémie sont superposables et la fréquence d'haptoglobinémie normale est la plus élevée (figure 1).

En outre, la fréquence d'hypoferritinémie diminue lorsque la densité parasitaire augmente : elle est de 13,6 % pour les

Tableau I.

Relation entre les marqueurs biologiques et l'anémie.
Relation between biological markers and anaemia.

marqueurs biologiques sanguins	effectif	fréquence des anémies (%)	valeurs normales absolues
fer abaissé	39	66,7	< 0,75 mg/l
fer normal	57	70,2	0,75-1,55 mg/l
CRP normale	33	60,6	< 12 mg/l
CRP élevée	63	73,0	≥ 12 mg/l
transferrine abaissée	66	68,2	< 2 g/l
transferrine normale	30	70,0	2-4,5 g/l
haptoglobine abaissée	26	57,7	< 1 g/l
haptoglobine normale	60	73,3	1-3 g/l
haptoglobine élevée	10	70,0	> 3 g/l
ferritine normale	68	71,4	17-170 µg/l

Tableau II.

Distribution des valeurs de l'hémoglobine, la TCMH et le VGM.

Crossed distribution of haemoglobin, microcythaemia and hypochromia.

	effectif	fréquence des microcytoses	fréquence des hypochromies
patients anémiés	66	71,2 %	74,2 %
patients non anémiés	30	30 %	33,3 %
		$p < 0,01$	$p < 0,01$

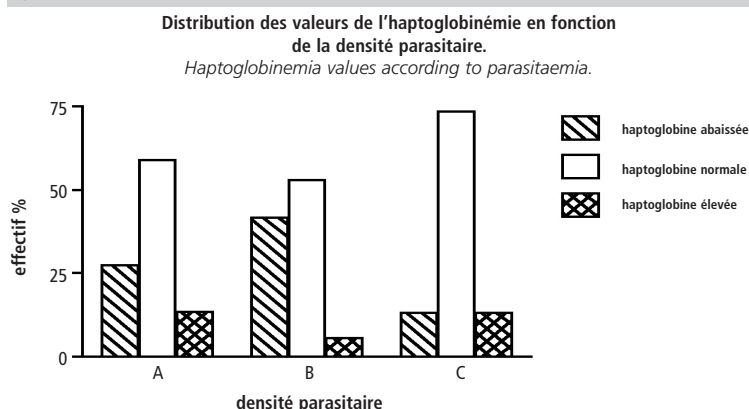
Tableau III.

Relation entre la densité parasitaire et l'anémie.

Relation between parasitaemia and anaemia.

densité parasitaire	effectif	% anémie	signification statistique
A	22	27,3 %	$p < 0,001$
B	36	66,7 %	
C	38	94,7 %	

Figure 1.



parasitémiés de classe A et passe à 2,6 % pour les parasitémiés de classe C.

Anémie et marqueurs de l'inflammation, de l'hémolyse et du statut en fer

Nous avons noté une relation inverse entre l'anémie et la ferritinémie. La fréquence de l'anémie est plus élevée chez les patients ayant une ferritinémie normale (71,4 %) que chez les patients avec une hypoferritinémie (20 %). La différence est statistiquement significative ($p < 0,05$) et traduit le fait que l'anémie palustre n'est pas due à une carence en fer. Les associations de l'anémie avec les autres marqueurs étudiés ne sont pas statistiquement significatives. Quel que soit le sens d'évolution de ces marqueurs, la fréquence de l'anémie est supérieure à 57 % (tableau I).

Discussion

Cette étude a porté, en période de saison sèche, sur une population vivant en zone urbaine. Elle présente donc des caractères propres aux facteurs géographiques et épidémiologiques de cette zone. En effet, plusieurs travaux ont dégagé différents faciès épidémiologiques du paludisme en rapport avec la diversité géographique et l'urbanisation (3, 25). Ainsi, la lutte anti-vectorielle, la pression médicamenteuse, la « bidonvilisation » et le climat sont des facteurs influençant le taux de transmission, la charge parasitaire des inoculum et la parasitémie. Les résultats de notre étude ne peuvent donc pas être extrapolés aux régions rurales.

Dans les régions inter-tropicales, la fièvre, composante de l'inflammation, est le principal signe clinique qui motive la consultation dans un centre de santé. Les travaux de ROGIER *et al.* (17) montrent que la fièvre apparaît plus fréquemment pour de fortes parasitémiés chez les enfants et de faibles parasitémiés chez les adultes; observation également suggérée par nos résultats. L'inflammation chez les enfants apparaît pour de fortes parasitémiés, tandis que chez les adultes, elle apparaît pour de faibles parasitémiés.

La forte association entre la fréquence de l'anémie et la densité parasitaire ($p < 0,001$) vient confirmer l'observation de ORAGO *et al.* quant au rôle du nombre des trophozoïtes de *P. falciparum* dans la constitution de l'anémie (10).

Bien que l'anémie palustre soit un facteur de risque mortel (1), nous n'avons pas noté de décès dans notre population d'étude. La prévalence de l'anémie dans notre population est apparue supérieure à celle d'autres populations africaines : des travaux portant sur des populations de Tanzanie (21) et du Ghana (8) ont rapporté entre 54 et 55 % de sujets anémiés.

Cette différence d'incidence entre anémie palustre et anémie chez des sujets apparemment sains est également rapportée par STOLTZFUS *et al.* (20). Ces auteurs attribuent à l'anémie palustre une incidence inférieure à 10 %. Le caractère le plus fréquent de l'anémie est celui d'une anémie hypochrome microcytaire. Dans le contexte épidémiologique intertropical, les physiopathologies les plus probables pour ce symptôme biologique sont les carences martiales, les réactions inflammatoires, les hémorragies et les hémolyses chroniques (7, 19, 22).

La fréquence élevée des sujets anémiés présentant une ferritinémie normale milite en faveur d'un processus inflammatoire dominant, plutôt que d'une carence en fer. Cependant, la fréquence de 65,5 % de CRP élevée, associée à une haptoglobulinémie

normale, traduit la concomitance de deux processus physiopathologiques, l'inflammation et l'hémolyse, pour lesquels les indicateurs biologiques évoluent en sens inverse.

La prépondérance des hypohaptoglobulinémies aux parasitémiés de classe A et B traduit un processus hémolytique pour des parasitémiés relativement faibles. La forte proportion d'haptoglobulinémie normale pour des parasitémiés plus élevées est en faveur des effets antagonistes d'une inflammation et d'une hémolyse sur l'haptoglobulinémie.

Bien que les hyposidérémies représentent 40,6 % de notre population d'étude, la fréquence relativement faible des hypoferritinémies ne nous a pas permis d'imputer les carences en fer aux anémies constatées, mais plutôt à un processus inflammatoire. En outre, la fréquence plus élevée des anémies avec une ferritinémie normale se rapproche des travaux qui concluent que les carences martiales auraient un effet protecteur vis-à-vis du paludisme (9). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la ferritine, protéine majeure du stockage du fer, traduit un pool ferreux normal et donc plus favorable à la multiplication du *Plasmodium* tributaire du fer (12, 13). Ce pourrait donc être cette plus forte parasitémie qui favoriserait l'anémie inflammatoire et hémolytique.

Conclusion

L'anémie palustre est en majorité hypochrome microcytaire, indépendamment du sexe et de l'âge des sujets. Elle est d'autant plus fréquente que la parasitémie est élevée. C'est une anémie présentant un caractère hémolytique dominant pour des parasitémiés relativement basses et des caractères hémolytique et inflammatoire pour des parasitémiés plus fortes. Elle apparaît plus volontiers sur des sujets au stock ferreux normal.

Références bibliographiques

- BRABIN BJ, PREMJI Z, VERHOEFF F – An analysis of anemia and child mortality. *J Nutr*, 2001, **131**, 636-645.
- BRABIN BJ, PRINSEN-GEERLIGS PD, VERHOEFF FH, FLETCHER KA, CHIMSUKU LH *et al.* – Haematological profiles of the people of rural southern Malawi: an overview. *Ann Trop Med Parasitol*, 2004, **98**, 71-83.
- CARNEVALE P, GUILLET P, ROBERT V, FONTENILLE D, DOANIO J *et al.* – Diversity of malaria in rice growing areas of the Afrotropical region. *Parassitologia*, 1999, **41**, 273-276.
- DE MAEYER E & ADIELS-TEGMAN M – The prevalence of anaemia in the world. *Wld Hlth Statist Q*, 1985, **38**, 302-316.
- FLEMING AF – The aetiology of severe anaemia in pregnancy in Ndola, Zambia. *Ann Trop Med Parasitol*, 1989, **83**, 37-49.

6. KWIATKOWSKI D, HILL AV, SAMBOU I, TWUMASI P, CASTRACANE J *et al.* – TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*, 1990, **336**, 1201-1204.
7. MASSAWE SN, RONQUIST G, NYSTROM L & LINDMARK G – Iron status and iron deficiency anaemia in adolescents in a Tanzanian suburban area. *Gynecol Obstet Invest*, 2002, **54**, 137-144.
8. MOCKENHAUPT FP, RONG B, GUNTHER M, BECK S, TILL H *et al.* – Anaemia in pregnant Ghanaian women: importance of malaria, iron deficiency, and haemoglobinopathies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94**, 477-483.
9. NYAKERIGA AM, TROYE-BLOMBERG M, DORFMAN JR, ALEXANDER ND, BACK R *et al.* – Iron deficiency and malaria among children living on the coast of Kenya. *J Infect Dis*, 2004, **190**, 439-447.
10. ORAGO AS, WATTIMAH DN, ALOKA PL, GITAU CW, ORAGO MA *et al.* – An analysis of haematological parameters in patients and individual residents of a *Plasmodium falciparum* malaria holoendemic area of western Kenya. *Microbios*, 2001, **106**, 117-132.
11. PHILLIPS RE, LOOAREESUWAN S, WARRELL DA, LEE SH, KARBWANG J *et al.* – The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated *falciparum* malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. *Q J Med*, 1986, **58**, 305-323.
12. POLLACK S & FLEMING J – *Plasmodium falciparum* takes up iron from transferrin. *Br J Haematol*, 1984, **58**, 289-293.
13. POLLACK S, ROSSAN RN, DAVIDSON DE & ESCAJADILLO A – Desferrioxamine suppresses *Plasmodium falciparum* in *Aotus* monkeys. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1987, **184**, 162-164.
14. RAMAKRISHNAN U – Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev*, 2002, **60**, 46-52.
15. RAMAKRISHNAN U – Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr*, 2004, **79**, 17-21.
16. RINGWALD P – Physiopathologie de l'accès pernicieux. *Med Trop* 1995, **55**, S-19-22.
17. ROGIER C, COMMENGES D & TRAPE JF – Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of *Plasmodium falciparum* parasitemia in highly endemic populations. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, **54**, 613-619.
18. SERJEANT GR, GRANDISON Y, MASON K, SERJEANT B, SEWELL A *et al.* – Haematological indices in normal negro children: a Jamaican cohort from birth to five years. *Clin Lab Haematol*, 1980, **2**, 169-178.
19. SHULMAN CE, GRAHAM WJ, JILO H, LOWE BS, NEW L *et al.* – Malaria is an important cause of anaemia in primigravidae: evidence from a district hospital in coastal Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90**, 535-539.
20. STOLTZFUS RJ, CHWAYA HM, TIELSCH JM, SCHULZE KJ, ALBONICO M *et al.* – Epidemiology of iron deficiency anaemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. *Am J Clin Nutr*, 1997, **65**, 153-159.
21. TATALA S, SVANBERG U & MDUMA B – Low dietary iron availability is a major cause of anemia: a nutrition survey in the Lindi District of Tanzania. *Am J Clin Nutr*, 1998, **68**, 171-178.
22. THOMSON J – Anaemia in pregnant women in eastern Caprivi, Namibia. *S Afr Med J*, 1997, **87**, 1544-1547.
23. UKAEJIOFO EO, ISAACS-SODEYE WA, ADIGUN ES & IPADEOLA A – Normal haematological values in adult Nigerians. *Niger Med J*, 1979, **9**, 117-119.
24. WICKRAMASINGHE SN, LOOAREESUWAN S, NAGACHINTA B & WHITE NJ – Dyserythropoiesis and ineffective erythropoiesis in *Plasmodium vivax* malaria. *Br J Haematol*, 1989, **72**, 91-99.
25. WOUBE M – Geographical distribution and dramatic increases in incidences of malaria: consequences of the resettlement scheme in Gambela, SW Ethiopia. *Indian J Malariol*, 1997, **34**, 140-163.