

ÉVALUATION DE L'IMPACT D'UN TRAITEMENT MARTIAL

Interférence du paludisme

Par D. SCHNEIDER (1), J.-P. CHIPPAUX (4), A. APLOGAN (2),
J.-L. DYCK (3) & J. BERGER (3) (5)

Role of malaria in the appraisal of iron supplementation effect.

Summary: In Togo, where malaria occurs all the year, 151 children, from 6 months to 3 years old, were distributed in 2 groups, one of which received an iron supplementation during three months, and the other a placebo during the same time. At the end of the trial, no significant difference was observed between the two groups. However, taking into account malaria infection at the end of the trial, children who received iron supplementation and who were free of malaria infection showed improvement of their haematological status when compared to children receiving placebo and also free of malaria infection. Authors presumed that iron supplementation was masked by malaria when they evaluated effect of iron supplementation on anaemia.

Résumé : Au Togo, région d'holoendémie palustre, 151 enfants, âgés de 6 mois à 3 ans, ont reçu pendant 3 mois une supplémentation en fer versus placebo. Au terme de la supplémentation, aucune amélioration significative de l'état hématologique n'a été constatée chez le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. En revanche, en tenant compte de la parasitémie palustre en fin d'intervention, les enfants supplémentés et exempts d'infestation palustre ont un statut hématologique nettement amélioré par rapport aux enfants ayant reçu le placebo et également exempts d'infestation. L'étude suggère que l'effet d'un apport de fer sur l'anémie est masqué par le paludisme au moment de l'évaluation de l'impact du traitement martial.

INTRODUCTION

Les anémies constituent le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde et intéressent en premier lieu les pays en voie de développement (12). Selon l'OMS, 15 à 20 % de la population est concernée par cette pathologie (14). L'anémie ferriprive est de loin la première cause d'anémie nutritionnelle et constitue un problème de santé publique (14).

En 1976 et 1977, une enquête réalisée au Togo par le CDC d'Atlanta, a montré une forte prévalence de l'anémie touchant 58,6 % des enfants de 6 mois à 6 ans (20). Le traitement recommandé de l'anémie ferriprive est la supplémentation en fer sous forme médicamenteuse et sa prévention est obtenue par l'enrichissement de l'alimentation (1, 9). Certains travaux ont étudié les effets d'une supplémentation en

fer sur l'infection palustre (11, 16). CHIPPAUX *et coll.* (7) ont montré que, chez les enfants, la supplémentation en fer n'avait aucun effet sur la prévalence du paludisme, ni sur la parasitémie palustre. Le présent travail fait partie d'une étude longitudinale sur les relations entre la carence martiale, l'état de l'immunité à médiation cellulaire et la sensibilité aux infections. Dans le cadre de cette étude comportant une phase de supplémentation en fer, aucune amélioration des paramètres hématologiques n'a été constatée à la fin de l'intervention entre les sujets supplémentés et ceux ayant reçu un placebo. Ce travail se propose d'examiner l'effet de l'infestation palustre sur l'évaluation hématologique d'une supplémentation en fer.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Zone d'étude

L'étude a été réalisée dans un village du sud Togo situé à environ 50 km de Lomé. Le village bénéficie d'un climat de type équatorial avec deux saisons des pluies et deux saisons sèches. La pluviométrie annuelle

(1) Nutritionniste ORSTOM, Antenne OCCGE de Lomé, Togo. CERMES, BP 10887, Niamey, Niger.

(2) Nutritionniste ORSTOM, Antenne OCCGE de Lomé, Togo.

(3) Nutritionniste UR 44 « Conditions d'amélioration des situations nutritionnelles », ORSTOM, BP 5045, 34032 Montpellier Cedex, France.

(4) Parasitologiste ORSTOM, Antenne OCCGE, Cotonou, Bénin. CERMES, BP 10887, Niamey, Niger.

(5) Manuscrit n° 1655. "Santé publique". Accepté le 4 janvier 1996.



moyenne est de 1 134 mm; la température y est stable toute l'année ($27,2^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). La supplémentation a été conduite durant la grande saison des pluies.

Protocole d'examen

L'étude, dont est tiré ce travail, est longitudinale de type analytique avec essai de supplémentation en double aveugle (fer *versus* placebo) sur un échantillon de 151 enfants des deux sexes âgés de 6 à 36 mois. Les enfants ont été répartis en deux groupes de façon aléatoire par tirage au sort. Le premier groupe (groupe fer) a reçu une supplémentation quotidienne en bêtaïne ferreux *per os* de $2,5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de poids corporel pendant 3 mois et le second groupe (groupe placebo) un placebo d'aspect identique. Le traitement (fer ou placebo) a été administré chaque jour au domicile de l'enfant par un auxiliaire qui s'assurait de la prise du comprimé.

Un examen clinique de tous les enfants a été réalisé au début et à la fin de la supplémentation. Une consultation a été assurée quotidiennement par un médecin durant toute la durée de la supplémentation.

Avant le début de la supplémentation (T0) et à l'arrêt de celle-ci, 3 mois après (T3), les enfants ont fait l'objet d'un bilan biologique sur sang veineux prélevé sur héparine de sodium, comprenant :

— hémogramme; l'anémie est définie par une concentration d'hémoglobine inférieure à $100\text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ chez les enfants de moins de 24 mois et inférieure à $110\text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ à partir de 24 mois;

— statut martial; la carence en fer est définie par la présence de valeurs anormales d'au moins deux indicateurs du statut martial : la ferritine plasmatique (Elisa avec les références internationales, NIBSC, Londres) inférieure à $12\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ et/ou le coefficient de saturation de la transferrine (immuno-diffusion radiale selon Mancini, plaques Behring) inférieure à 12 % et/ou la concentration de protoporphyrine érythrocytaire (hématofluorimètre AVIV Biomédical) supérieure à $80\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$ de globules rouges (5);

— électrophorèse de l'hémoglobine;

— densité parasitaire déterminée par comptage, sur frottis sanguin coloré au May Grünwald Giemsa®, des globules rouges parasités (GRP), formes asexuées de *Plasmodium falciparum* et toutes les formes sanguines de *P. malariae* et *P. ovale* dans 75 champs microscopiques avec un seuil de détection moyen de 150 hématies parasitées par millimètre-cube (GRP/mm^3), soit inférieur à 0,004 % des hématies.

De plus, un examen copro-parasitologique comprenant un examen direct et un enrichissement de BALENGER (3) a été pratiqué de façon systématique au début de l'étude, à raison d'un examen par enfant. Les enfants hébergeant un ou plusieurs parasites ont reçu un traitement anti-parasitaire spécifique avant le début de la supplémentation (2).

Analyses

Pour des raisons éthiques, les enfants ayant une anémie sévère (concentration d'hémoglobine $< 80\text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$) ont été exclus de l'étude et ont reçu un traitement quotidien en fer.

La comparaison des moyennes a été réalisée par le test non paramétrique de Wilcoxon avec le logiciel Epi Info®.

RÉSULTATS

Après exclusion de 22 enfants pour cause d'anémie sévère, le groupe fer comprend 63 enfants et le groupe placebo 66. Au début de l'étude (T0), aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes, tant au niveau de l'âge moyen, du sexe, de l'état nutritionnel que de la parasitémie palustre; 68,2 % des enfants sont anémiés (69,8 % dans le groupe fer et 66,7 % dans le groupe placebo). La carence en fer ne touche que 17,8 % des enfants; aussi ne l'avons-nous pas pris en compte dans cette analyse. L'étude de cette carence et son évolution par l'apport en fer, doit faire l'objet d'une publication (BERGER *et coll.*, en cours de rédaction). BERGER *et coll.* ont montré que les hémoglobinopathies n'influencent pas la prévalence de l'anémie (5).

Les infections parasitaires digestives ont été analysées par APLOGAN *et coll.* (2).

L'indice plasmodique sur l'ensemble des enfants était de 0,62 avant le début de l'étude et de 0,54 au terme de celle-ci. Les parasitémies variaient de 0 à $95.079\text{ GRP}/\text{mm}^3$ avec une forte prédominance des infections dues à *Plasmodium falciparum* (97,2 %).

L'impact de l'apport de fer sur les indicateurs hématologiques, sans tenir compte de l'infestation palustre, est présenté dans la figure 1. Au terme de l'intervention, les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre d'hématies ne sont pas significativement différents dans les deux groupes ($p = 0,51$; $p = 0,256$; $p = 0,784$ respectivement).

Les paramètres hématologiques à T2, en fonction de la parasitémie, sont présentés dans le tableau I. Chez les enfants supplémentés et exempts d'infection palustre, on observe, en moyenne, une concentration d'hémoglobine et un hématocrite significativement supérieurs à ceux du groupe placebo correspondant. En revanche, pour ces indicateurs, cette différence n'existe pas quand les enfants ont une parasitémie positive. En revanche, au niveau du statut martial, le taux des protoporphyrines érythrocytaires, comparable dans les deux groupes avant la supplémentation, est, au terme de celle-ci, plus bas dans le groupe supplémenté que dans le groupe placebo.

La prévalence de l'anémie dans les 2 groupes après l'intervention montre que le nombre d'anémies est significativement plus faible dans le groupe fer en l'absence d'infestation à T3 (fig. 2).

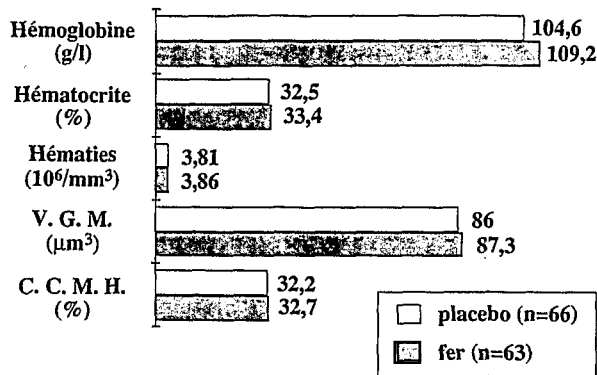


Fig. 1. — Paramètres hématologiques en fin de supplémentation sans tenir compte de l'infection palustre (VGM = volume globulaire moyen; CCMH = concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine).

Tab. I. — Comparaison des moyennes des valeurs hématologiques à T3 selon l'infection palustre (moyenne \pm écart type de la moyenne).

	Parasitémie nulle			Parasitémie positive		
	Fer n=27	Placebo n=32	P	Fer n=36	Placebo n=34	P
Hémoglobine (g.l ⁻¹)	116,3 \pm 2,20	100,5 \pm 1,80	<0,001	103,9 \pm 1,80	103,40 \pm 2,00	NS
Hématocrite (%)	35,60 \pm 0,70	33,00 \pm 0,50	<0,005	31,70 \pm 0,40	32,10 \pm 0,60	NS
Hématies (10 ⁶ /mm ³)	4,11 \pm 0,10	3,90 \pm 0,08	NS	3,67 \pm 0,09	3,72 \pm 0,09	NS
V.G.M. (a) (μm ³)	87,10 \pm 1,20	85,20 \pm 1,30	NS	87,50 \pm 1,50	86,80 \pm 1,10	NS
C.C.M.H. (b) (%)	32,70 \pm 0,30	32,10 \pm 0,30	NS	32,70 \pm 0,30	32,20 \pm 0,30	NS
PPZ (c) (mg/g Hb)	1,87	4,05	<0,001	3,71	4,07	NS

a : volume globulaire moyen

b : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

c : protoporphyrine érythrocytaire

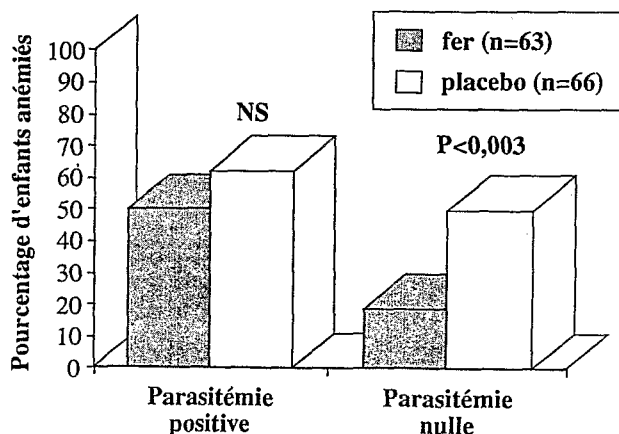


Fig. 2. — Pourcentages d'enfants anémiés selon l'infestation palustre à la fin de la supplémentation.

DISCUSSION

Les enquêtes réalisées par le CDC d'Atlanta dans 163 villages et 41 quartiers urbains du Togo suggéraient que l'étiologie des anémies serait une combinaison d'un apport insuffisant en fer, des hémoglobinopathies, du paludisme et d'une spoliation sanguine par des parasites intestinaux (20).

Dans notre étude, la carence en fer ne touche que 17,8 % des enfants alors que l'anémie concerne 68,2 % des sujets. Au vu de ces prévalences et des possibilités techniques accessibles aux formations sanitaires africaines, nous nous sommes attachés à la correction de l'anémie en nous fondant sur l'hémo-gramme.

Au terme de la présente étude, les valeurs hématologiques des enfants ayant reçu du fer ne diffèrent pas significativement de celles des enfants ayant reçu un placebo. Ceci est en contradiction avec d'autres études sur l'anémie ferriprive qui montrent une amélioration de l'état hématologique après une supplémentation comparable à la nôtre (4, 13, 17). Cette absence d'amélioration de l'état hématologique, en particulier de la concentration moyenne en hémoglobine, critère de l'anémie (20) et facteur prédictif de la réponse à un traitement martial (10), pourrait être interprétée, *a priori*, comme un constat d'échec de l'intervention. Il semble plutôt que l'effet de la supplémentation ait été « masqué » au niveau des constantes hématimétriques. Aussi avons-nous envisagé les différentes étiologies de l'anémie en milieu tropical.

Les parasites digestifs, hématophages ou pouvant perturber l'absorption du fer, ont été éliminés par traitement spécifique avant le début de la supplémentation (2). De plus, nous avons montré que la supplémentation ne modifiait pas l'incidence des parasitoses; les enfants s'infestent ou se réinfestent de manière identique dans les groupes fer et placebo (19). Dans la population d'enfants étudiée, les hémoglobinopathies n'influencent pas la prévalence de l'anémie (5).

Ni l'examen clinique de tous les enfants effectué au début et à la fin de l'étude, ni la consultation médicale quotidienne pendant toute la durée de la supplémentation n'ont révélé de troubles digestifs sévères et prolongés pouvant occasionner des problèmes de malabsorption. Les conditions socio-économiques et nutritionnelles sont comparables pour tous les enfants, quelle que soit leur appartenance aux groupes fer ou placebo.

La zone d'étude, région d'holoendémie, la saison de supplémentation, époque de forte transmission et la forte prévalence de *Plasmodium falciparum* observée dans le village, nous poussent à formuler l'hypothèse que l'infection palustre, en induisant une hémolyse, est un facteur de confusion de l'évaluation de l'impact de la supplémentation en fer. Nous avons cherché un indicateur de l'infection palustre

permettant d'identifier les enfants infectés au cours de la période de supplémentation. L'accès fébrile manque de spécificité : un tiers seulement des fièvres de l'enfant de moins de 3 ans, dans la région qui nous concerne, est d'origine palustre (21). La fièvre manque également de sensibilité dans la mesure où elle n'est que rarement mentionnée par les mères (6). En revanche, la parasitémie palustre induit ponctuellement une hémolyse influençant les paramètres hématologiques. Les enfants supplémentés et ayant une parasitémie nulle en fin de supplémentation ont une concentration d'hémoglobine supérieure de 16 g.l^{-1} à celle des enfants non supplémentés et également non impaludés. Ce phénomène est également perceptible par l'analyse de l'anémie en fin de supplémentation. En l'absence d'infestation palustre, le pourcentage d'enfants anémiés est nettement plus important dans le groupe placebo que dans le groupe fer; en revanche, il y a autant d'enfants anémiés dans chacun des deux groupes lorsqu'il y a infestation palustre.

Dans notre étude, l'infestation palustre ne semble pas annuler l'effet thérapeutique de l'apport en fer. La valeur des protoporphyrines érythrocytaires après supplémentation est significativement plus faible chez les enfants supplémentés que dans le groupe placebo. Le taux d'hémoglobine est l'indicateur essentiel de l'anémie, ferriprive ou non. L'hémolyse d'origine palustre, qu'elle soit aiguë ou chronique, a le même retentissement sur le dosage de l'hémoglobine. Dans les pays en développement, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement martial repose sur le dosage de l'hémoglobine en raison de son faible coût et de sa simplicité, de préférence à une exploration du statut martial qui requiert un laboratoire de biochimie bien équipé.

CONCLUSION

Ainsi, en zone d'holoendémie palustre, l'action hémolytique de *Plasmodium falciparum* « masque » l'impact d'un traitement martial. L'efficacité de l'apport en fer sur la prévalence de l'anémie est nette en l'absence d'infestation palustre. Elle se distingue peu ou mal en présence de paludisme. Ceci se traduit par le maintien d'une faible concentration d'hémoglobine, critère de l'anémie et indicateur prédictif de la réponse à un traitement martial, malgré une supplémentation en fer dont on peut évaluer l'efficacité chez les sujets non impaludés. La supplémentation a été menée durant une période de forte transmission palustre, l'efficacité de l'apport en fer est « masquée », au niveau hématologique, par la forte endémicité du paludisme particulièrement chez de jeunes enfants sans prémunition. Ceci nous fait suggérer qu'une supplémentation en fer se révélerait sûrement plus efficace au plan hématologique si elle était menée en dehors des périodes de transmission palustre maximale. De plus, il nous semble indispen-

sable de prendre en compte l'infection palustre au moment de l'évaluation de l'impact du traitement martial.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDELMANN (M. B.) & SERED (B. R.). — Utilization of dietary iron by term infants: a study of 1 048 infants from a low socioeconomic population. *Am. J. Dis. Child.*, 1966, **111**, 45-55.
2. APLOGAN (A.), SCHNEIDER (D.), DYCK (J.-L.) & BERGER (J.). — Parasitoses digestives chez le jeune enfant en milieu extra-hospitalier tropical. *Ann. Pédiatr.*, 1990, **37**, 677-681.
3. BALENGER (J.). — Enrichissement de Bailenger. *Ann. Biol. Clin.*, 1963, **21**, 805.
4. BENAIZE (C.), GALAN (P.) & WAINER (R.). — Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce : un essai contrôlé. *Rev. Épidémiol. et Santé Publ.*, 1989, **37**, 109-118.
5. BERGER (J.), SCHNEIDER (D.), DYCK (J.-L.), JOSEPH (A.), APLOGAN (A.), GALAN (P.) & HERCBERG (S.). — Carence martiale, immunité à médiation cellulaire et infection chez des enfants de 6 mois à 3 ans en milieu tropical. In: *Aspects actuels des carences en fer et folates dans le monde*, Colloque INSERM, 1990, **197**, 505-513.
6. CHIPPAUX (J. P.), AKOGBÉTO (M.), MASSOUBODJI (A.) & ADJAGBA (J.). — Mesure de la parasitémie palustre et évaluation du seuil pathogène en région de forte transmission permanente. In: ROBERT (V.), CHIPPAUX (J.-P.), DIOMANDÉ (L.) *et al.*, éd. *Le paludisme en Afrique de l'Ouest*, pp. 55-65. Études et Thèses, ORSTOM, 1991.
7. CHIPPAUX (J.-P.), SCHNEIDER (D.), APLOGAN (A.), DYCK (J.-L.) & BERGER (J.). — Effets de la supplémentation en fer sur l'infection palustre. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1991, **84**, 54-62.
8. DEMAËYER (E. M.). — La prévalence de l'anémie dans le monde. In: *Les carences nutritionnelles dans les PVD*, pp. 252-260. Karthala-ACCT, Paris, 1989.
9. DEMAËYER (E. M.). — Prévention de l'anémie ferriprive. In: *Les carences nutritionnelles dans les PVD*, pp. 322-325. Karthala-ACCT, Paris, 1989.
10. FREIRE (W. B.). — Hemoglobin as a predictor of response to iron therapy and its use in screening and prevalence estimates. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, **50**, 1442-1449.
11. HARWEY (P. W.), HEYWOOD (P. F.), NESHEIM (M. C.), GALME (K.), ZEGANS (M.), HABICHT (J. P.) *et al.* — The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean schoolchildren. *Am. J. Med. Hyg.*, 1989, **40**, 12-18.
12. HERCBERG (S.) & GALAN (P.). — Épidémiologie des anémies nutritionnelles et politiques de prévention. In: *Nutrition et Santé publique*, pp. 179-209. Lavoisier, Paris, 1985.
13. HERCBERG (S.), GALAN (P.), SOUSTRE (Y.), DOP (M.-C.) & DUPIN (H.). — Effects of iron supplementation ferritine and other hematological indices of iron status in menstruating women. *Ann. Nutr. Metab.*, 1985, **29**, 232-238.
14. OMS. — Anémies nutritionnelles. *Sér. Rapp. Techn.*, 1968, **405**.
15. OMS/AIEA/USAID. — La lutte contre les anémies nutritionnelles en particulier contre la carence en fer. *Sér. rapp. techn.*, Genève, 1975, 77 p.
16. OPPENHEIMER (S. J.), GIBSON (F. D.), MCFARLAN (S. B.), MOODY (J. B.), HARRISON (C.), SPENCER (A.) &

- BUNARI (O.). — Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 80, 603-612.
17. REECE (J.), DONOVAN (P.) & PELLETT (A.). — Iron supplementation in pregnancy: testing a new clinical protocol. *J. Am. Dis. Ass.*, 1987, 12, 1682-1683.
18. SARROUY (J.), BERNARD (J.), DUFOUR (P.), GIRNENEZ-ESPINOS (M.), QUINTEL (C.) & SALIGNE (A.). — Paludisme à *Plasmodium falciparum* pendant et après un séjour de 4 mois en zone de chloroquino-résistance (Gabon). Apport de la sérologie palustre et du dépistage systématique de la parasitémie au retour. *Méd. Mal. Infect.*, 1988, 18, 177-180.
19. SCHNEIDER (D.), APLOGAN (A.), DYCK (J.-L.), JOSEPH (A.) & BERGER (J.). — Parasitoses digestives et supplémentation en fer chez des enfants âgés de 6 mois à 3 ans vivant en milieu tropical. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, 1990, 8, (suppl. 1), 367.
20. STETLER (H. C.), AYEBOUA (A.), BRINK (E. W.), AGLE (A. N.), STAEHLING (N. W.) & LANE (J. M.). — Nutritional status of preschool children in Togo, 1976-1977. *Bull. OMS*, 1980, 58, 889-895.
21. VELEMA (J. P.), ALIHONOU (E. M.), CHIPPAUX (J.-P.), VAN BOXEL (Y.), GBÉDJI (E.) & ABÉGBINI (R.). — Malaria morbidity and mortality in children under three years of age on the coast of Benin, West Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 85, 430-435.