

OFFICE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
ET TECHNIQUE OUTRE-MER
CENTRE DE BRAZZAVILLE

SUPPRESSION COMPLETE DU PHENOMENE D'ANHAPTOGLOBINEMIE
SOUS CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE.

x J.F. TRAPE
xx A. FRIBOURG-BLANC
x M.F. BOSSENO

- x CENTRE ORSTOM DE BRAZZAVILLE, Laboratoire d'Entomologie Médicale et
Parasitologie, Département du Paludisme - B.P. 181 BRAZZAVILLE,
République Populaire du CONGO.
- xx LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE, 5 bd du Montparnasse 75006 PARIS.

Communication présentée à la XIV^e Conférence Technique
de l'O.C.E.A.C., YAOUNDE (Cameroun).

Avril 1982.-

1- INTRODUCTION

C'est en 1938 que POLONOWSKI et JAYLE découvrent l'existence dans le plasma d'une substance capable d'activer l'action peroxydasique de l'hémoglobine. Ces auteurs montrent peu après qu'il s'agit d'une protéine se combinant électivement à l'hémoglobine et lui donnent le nom d'haptoglobine (POLONOWSKI et JAYLE, 1940). Par la suite, JAYLE et ses collaborateurs observent que l'augmentation des α_2 globulines qui accompagne de nombreuses affections est principalement due à l'haptoglobine qui comprend la majeure partie des α_1 globulines sériques (JAYLE et BOUSSIER, 1954 ; JAYLE et al, 1952 ; JAYLE et al, 1954).

En 1955, SMITHIES et WALKER démontrent l'existence d'un polymorphisme génétique de l'haptoglobine avec 3 phénotypes principaux Hp1-1, Hp2-1 et Hp2-2, sous contrôle d'une gène à 2 allèles. Cette découverte très importante est le point de départ de très nombreux travaux génétiques et biochimiques. En effet, l'électrophorèse de l'haptoglobine révèle que dans ce système génétique non seulement un sujet hétérozygote synthétise des protéines différentes de celles des deux types homozygotes, mais aussi que deux des types sont constitués de plusieurs protéines différentes. Aucun autre système génétique n'est connu où un seul locus contrôle la spécificité de plus d'une protéine (ALLISON, 1959 ; SMITHIES et al, 1962).

Le phénomène d'anhapto-globinémie, défini par l'absence d'haptoglobine sérique dosable ou phénotypable, est découvert simultanément par plusieurs auteurs : NOSSLIN et NYMAN (1958) le décrivent chez des sujets atteints d'affections hémolytiques diverses tandis que GALATIUS-JENSEN (1958) l'observe chez un peu moins de 1 % des adultes danois en bonne santé apparente. Enfin, ALLISON et al. (1958) retrouvent ce phénomène chez un tiers des Nigériens et avancent l'hypothèse d'un déterminisme génétique direct de l'anhapto-globinémie. Ils suggèrent l'existence d'un nouvel allèle récessif muet dont la possession à l'état homozygote serait responsable de ce phénomène, et désignent ce phénotype Hp0-0.

De nombreuses études sont entreprises qui permettent de préciser la fréquence de l'anhapto-globinémie dans diverses populations. Plusieurs revues (SUNDBON et al, 1960 ; KIRK, 1968 ;

GIBLETT, 1969) montrent que ce phénomène est toujours très rare en zone tempérée, sauf chez certaines populations noires américaines où sa fréquence peut atteindre 3 à 5 %. En zone tropicale, des situations très diverses sont observées : En Afrique noire, le phénomène d'anhaptoglobinémie est toujours très fréquent, atteignant 20 à 45 % des sujets. En Amérique Latine, en Asie tropicale et en Nouvelle Guinée, seules quelques populations de forêt présentent ce phénomène.

Les études réalisées chez des familles noires-américaines ou européennes concluent généralement à l'origine génétique de l'anhaptoglobinémie. Elle divergent cependant sur la nature du mécanisme responsable : allèle récessif muet (HARRIS et al, 1958 ; SINISCALO et al, 1958 ; MATSUNAGA, 1962 ; CANN et VAN WEST, 1966 ; SCHWERD et SANDER, 1967), variation d'un gène de structure (GIBLETT et STEINBERG, 1960 ; GOTTLIEB et al, 1963 ; SUTTON et KARP, 1964), mutation d'un gène de contrôle (PARKER et BEARN, 1963 ; MURRAY et al, 1966).

En Afrique inter-tropicale, les rares études familiales entreprises n'ont pas mis en évidence de déterminisme génétique direct de l'anhaptoglobinémie (BARNICOT et al, 1960 ; VU TIEN et al, 1975a et b). L'intervention indirecte de facteurs génétiques, comme la présence du trait drépanocytaire ou d'un déficit en G₆PD, est observée par VU TIEN et al (1975b) et ALLISON et BARNICOT (1960) mais n'est pas retrouvée par BARNICOT et al (1960), BOREHAM et al (1981) et MONJOUR et al (1982). L'étude de la fréquence de l'anhaptoglobinémie chez des populations étroitement apparentées montre des différences très accusées entre les populations des grandes villes et des campagnes (GIBLETT et al, 1966), des vallées et des montagnes (ALLISON et BARNICOT, 1960 ; CURTAIN et al, 1965), du Sahara et du Sahel (LEFEVRE-WITIER, 1974).

L'intervention au moins partielle de facteurs non génétiques est alors envisagée, et deux types d'affections sont principalement suspectées : les affections hépatiques et le paludisme.

- Les affections hépatiques sont connues pour affecter la synthèse de l'haptoglobine, celle-ci se situant essentiellement au niveau du foie. La forte prévalence de l'antigène australia et des cirrhoses en Afrique inter-tropicale, conduisent en particulier GIBLETT et al (1966) et SUTTON (1970) à proposer cette hypothèse pour expliquer la fréquence élevée de l'anhaptoglobinémie.

- Le problème posé par le paludisme est évoqué dès la découverte du phénomène d'anhaptoglobinémie. Cependant, jusqu'en 1974, aucune étude de terrain ne comporte d'enquête parasitologique. L'intervention du paludisme, tour à tour suspectée sur des arguments indirects (ALLISON et BARNICOT, 1960 ; CURTAIN et al, 1965 ; LEFEVRE-WITIER, 1974) ou au contraire rejetée (ALLISON, 1959 ; BARNICOT et al, 1960 GIBLETT et al, 1966 ; REGOUBY et al, 1978) ne reçoit un début de confirmation qu'avec les travaux de ROUGEMONT et al (1974a) au Mali qui montre le caractère souvent transitoire de l'anahaptoglobinémie et sa plus grande fréquence chez les sujets à goutte épaisse positive. Ces premiers résultats semblent d'abord infirmés (ROUGEMONT et al, 1974b), et ne seront confirmés que récemment (WELCH et al, 1979 ; BOREHAM et al, 1979 ; ROUGEMONT et al, 1980). Dans le même temps, la mise en évidence d'une étroite corrélation entre l'importance de la charge parasitaire et la fréquence de l'HpO (TRAPE, 1979; BOREHAM et al, 1981; MONJOUR et al, 1982) renforcent l'hypothèse de l'intervention du paludisme. Cependant, l'existence d'une goutte épaisse négative chez près de la moitié des sujets HpO et l'échec rencontré par BOREHAM et al (1981) dans un essai de suppression de l'HpO par une chimioprophylaxie par la pyriméthamine conduisent cet auteur et MONJOUR et al (1982) à estimer que le paludisme ne joue en définitive qu'un rôle accessoire dans le phénomène d'anahaptoglobinémie.

2 - DEROULEMENT DE L'ENQUETE :

Afin de préciser les parts respectives des mécanismes génétiques et acquis, et tout particulièrement du paludisme, nous avons entrepris une enquête longitudinale dans le village de Linzolo, à 25 Km au Sud-Ouest de Brazzaville (R.P. CONGO).

L'enquête, qui porte sur plus de 600 personnes d'ethnie Lari, a duré de Novembre 1980 à Janvier 1982. Quatorze bilans successifs ont été réalisés, intéressant soit l'ensemble de la population, soit divers groupes de sujets sélectionnés.

Chaque bilan comporte les examens suivants : goutte épaisse, recherche d'une splénomégalie, prélèvement de sang capillaire pour un bilan protéique par immunonéphélemétrie (Haptoglobine, IgG, IgM, IgA, α_1 glycoprotéine et préalbumine). On également été effectués : une électrophorèse de l'hémoglobine pour la recherche du trait drépanocytaire et un phénotypage de l'haptoglobine.

Trois premiers bilans sont réalisés à 2 mois d'intervalle, de Novembre 1980 à Avril 1981. A partir du 3ème, et sur les résultats des deux premiers, 240 sujets, tous écoliers, sont répartis en 3 groupes :

- un premier groupe, composé des sujets précédemment H_pO a au moins un prélèvement, reçoit une chimioprophylaxie anti-paludique hebdomadaire par la chloroquine (Flavoquine^R, 10 mg/kg).

- les deux autres groupes sont repartis par tirage au sort des sujets restants, l'un recevant également une chimioprophylaxie, l'autre servant de témoin.

Après un mois et demi et 3 mois, deux nouveaux bilans sont effectués (Mai et Juin 1981), tandis que dans l'intervalle 7 bilans hebdomadaires partiels sont pratiqués chez 97 sujets répartis dans les 3 groupes.

Toute chimiothérapie est ensuite interrompue pendant 5 mois, puis un 13ème bilan (Novembre 1981) est effectué, à l'occasion duquel tous les écoliers sont remis sous chimiopro-

phylaxie, la moitié par chloroquine, l'autre moitié par Mefloquine^R. Un 14ème et dernier bilan est réalisé après 2 mois. (Janvier 1982).

3 - RESULTATS

3-1 VARIATIONS DU TAUX D'HAPTOGLOBINE EN L'ABSENCE D'INTERVENTION THERAPEUTIQUE

3-1-1 Résultats des trois premiers bilans

Les résultats des 3 premiers bilans montrent une fréquence élevée du phénomène d'anaptoglobinémie qui atteint environ 1/4 des sujets à chaque enquête (tableau 1).

Le taux de sujets hypohaptoglobinémiques ($H_p < 75$ mg/100 ml) est lui aussi élevé, de l'ordre de 30 %.

Tableau 1 : Taux d'haptoglobine (en mg/100 ml) en l'absence d'intervention thérapeutique.

Hp	0	< 75	75-160	> 160	Total
1er bilan	99 (27,7 %)	111 (31 %)	115 (32,1 %)	33 (9,2 %)	358 (100 %)
2e bilan	91 (24,1 %)	84 (22,2 %)	126 (33,3 %)	77 (20,4 %)	378 (100 %)
3e bilan	89 (25,7 %)	134 (38,6 %)	110 (31,7 %)	14 (4 %)	347 (100 %)
Total	279 (25,8 %)	329 (30,3 %)	351 (32,4 %)	124 (11,5 %)	1083 (100 %)

En fonction de l'âge (Tableau 2), on observe que la proportion de sujets Hp0, qui est de 13,6 % avant 1 an, croit progressivement jusqu'à l'adolescence, où elle atteint 33,3 % dans la tranche d'âge 10-14 ans. Elle décroît par la suite, pour tomber à 15,1 % chez les adultes.

La proportion de sujets hyperhaptoglobulinémiques (Hp > 160 mg/100 ml) suit une courbe inverse : forte avant 2 ans (23 %), elle décroît par la suite jusqu'à moins de 5 % chez les adolescents et les adultes jeunes, pour remonter à 24,5 % chez les adultes de plus de 40 ans.

Il n'a pas été observé de différence significative en fonction du sexe.

Tableau 2 : Taux d'haptoglobine en fonction de l'âge en l'absence d'intervention thérapeutique. Seule la première mesure est retenue pour chaque sujet.

Hp	0	< 75	75-160	> 160	Total
< 1 an	3 (13,6 %)	4 (18,2 %)	10 (45,5 %)	5 (22,7 %)	22
1	3 (17,6 %)	2 (11,8 %)	8 (47,1 %)	4 (23,5 %)	17
2-4	16 (21,9 %)	19 (26 %)	28 (38,4 %)	10 (13,7 %)	73
5-9	38 (27,5 %)	47 (34,1 %)	40 (29 %)	13 (9,4 %)	138
10-14	41 (33,3 %)	41 (33,3 %)	35 (28,5 %)	6 (4,9 %)	123
15-19	21 (30,9 %)	23 (33,8 %)	21 (30,9 %)	3 (4,4 %)	68
20-39	8 (15,1 %)	21 (39,6 %)	17 (32,1 %)	7 (13,2 %)	53
> 40	16 (15,1 %)	26 (24,5 %)	38 (35,9 %)	26 (24,5 %)	106
Total	146 (24,3 %)	183 (30,5 %)	197 (32,9 %)	74 (12,3 %)	600

3-1-2 Variations bimestrielles du taux d'haptoglobine chez un même sujet

L'analyse des résultats individuels lors des 3 premiers bilans montre le caractère habituellement transitoire du phénomène d'anhaptoglobulinémie. Environ la moitié des sujets anhaptoglobulinémiques lors d'une enquête ne l'est plus à la suivante. De même, la moitié des sujets HpO lors d'une enquête ne l'était pas à la précédente. Sur 3 bilans, près des 2/3 des sujets anhaptoglobulinémiques à un bilan ne sont pas à au moins l'un des deux autres (Tableau 3).

Pour 163 sujets présents à chacun des 3 premiers bilans, et dont 30 % sont HpO lors d'un prélèvement unique, la fréquence résiduelle de l'anhaptoglobulinémie n'est plus que de 15 % après 2 prélèvements successifs à deux mois d'intervalle et de 11 % après 3 prélèvements.

Tableau 3 : Caractère transitoire ou permanent de l'anhaptoglobulinémie chez un même sujet lors de 3 enquêtes successives à 2 mois d'intervalle.

Enquêtes comparées	Nombre de sujets	Nb HpO	HpO transitoire	HpO permanente
1ere et 2e	226	72 (31,9%)	44 (19,5 %)	28 (12,4 %)
2e et 3e	213	57 (25,2%)	29 (12,8%)	28 (12,4%)
1ere et 3e	204	63 (29,6%)	23 (10,8%)	40 (18,8%)
1ere 2e et 3e	163	65 (30,5%)	25 (11,7%)	40 (18,8%)
1ere et 2e	163	65 (31,9%)	34 (16,7%)	31 (15,2%)
1ere et 3e	163	60 (29,4)	29 (14,2%)	31 (15,2%)
2e et 3e	163	54 (33,1%)	36 (22,1%)	18 (11%)
1ere et 2e	163	51 (31,3%)	33 (20,3%)	18 (11%)
1ere et 3e	163	49 (30 %)	31 (19 %)	18 (11%)

3-1-3 Variations hebdomadaires du taux d'haptoglobine chez un même sujet

Un groupe de 43 sujets non traités est suivi hebdomadairement sur une période d'un mois et demi - (6 prélèvements : 23 sujets ; 5 prélèvements : 16 sujets, 4 et 3 prélèvements : 2 sujets).

- 33 sujets n'avaient jamais été HpO lors des 3 premiers bilans : 2 le deviennent transitoirement, à un seul prélèvement lors de l'étude.
- 10 sujets avaient déjà été transitoirement HpO lors d'un des 3 premiers bilans : 4 deviennent ou restent transitoirement HpO à au moins un prélèvement.

Dans la majorité des cas, on observe des variations hebdomadaires importantes du taux d'haptoglobine : 31 sujets ont présenté une hypohaptoglobinémie qui dans 17 cas a précédé ou suivi de moins de 2 semaines une hyperhaptoglobinémie.

3-2 EVOLUTION DU TAUX D'HAPTOGLOBINE SOUS CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE

A l'occasion du 3ème bilan, 167 sujets, tous écoliers, débutent une chimioprophylaxie hebdomadaire par la Flavoquine qui sera poursuivie 3 mois (Avril à Juin 81). Lors de ce bilan, 55 sujets (32,9 %) sont HpO.

Après 6 et 12 semaines de traitement, deux nouveaux bilans sont pratiqués :

- Après 6 semaines (7ème bilan) :

Sur 164 écoliers, 4 seulement sont HpO (2,4 %). Ces 4 sujets se positiveront lors des bilans ultérieurs ainsi que les 3 sujets absents.

- Après 12 semaines (12ème bilan) :

Sur 119 écoliers présents, 2 seulement sont HpO (1,7 %). Ces deux sujets possédaient auparavant des taux d'haptoglobine normaux ou faibles mais avaient déjà présenté une anhapto-globinémie transitoire. Tous les sujets absents étaient positifs lors du précédent bilan.

Dans l'intervalle, 7 séries de prélèvements hebdomadaires ont été réalisés chez 54 sujets, dont 33 étaient HpO lors du début du traitement. Chez ces derniers, on observe que l'apparition de l'haptoglobine intervient après un délai variable, de 1 semaine à 2 mois, le plus souvent en moins d'un mois. Ce délai est généralement plus court pour les sujets dont l'anhaptoglobulinémie était déjà transitoire que pour ceux régulièrement HpO en l'absence de chimioprophylaxie.

Sur les 18 sujets constamment HpO lors des 3 premiers bilans, 17 étaient inclus dans cette étude, le dernier n'ayant pu être retrouvé. Tous se positivent durant le traitement et se stabilisent à des taux le plus souvent normaux, parfois assez faibles (Tableau 4).

Chez 7 sujets, il a été observé une disparition transitoire de l'haptoglobine sous chimioprophylaxie. Dans 6 cas, il s'agissait de sujets HpO en début du traitement. Après une apparition en général rapide, l'haptoglobine a disparu transitoirement avant de réapparaître le plus souvent vers la fin du 2ème mois et se maintenir par la suite à 3 ou 4 contrôles successifs.

3-3 EVOLUTION DU TAUX D'HAPTOGLOBINE APRES ARRET DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE

Un 13ème bilan est réalisé chez les écoliers en Novembre 1981, après 5 mois d'interruption de toute chimioprophylaxie. Sur 230 sujets prélevés lors de ce bilan, 104 étaient sous chimioprophylaxie d'Avril à Juin et 126 n'avaient pas été traités.

- Chez les 104 sujets précédemment protégés, 34 (32,7 %) étaient HpO en Avril, lors du début de la chimioprophylaxie. Tous avaient ensuite normalisé sous chloroquine leur taux d'haptoglobine. En Novembre, après 5 mois d'interruption de la chimioprophylaxie, la proportion de sujets HpO est de 26 %, retrouvant presque ainsi son taux initial. Sur les 34 sujets HpO en Avril, 11 (32,4 %) le sont de nouveau en Novembre ; sur les 70 sujets non HpO en Avril, 16 (22,9 %) deviennent HpO en Novembre.

- Chez les 126 sujets non précédemment protégés, 32 (25,4 %) sont HpO lors du 13è bilan. 59 d'entre eux avaient déjà été prélevés début Avril et 14 (23,7 %) étaient alors HpO ; en Novembre, 13 sujets (22 %) sont HpO, dont 9 qui ne l'étaient pas en Avril.

Tableau 4 : Evolution du taux d'haptoglobine (mg/100 ml) sous Flavoquine^R chez 17 sujets constamment Hp0 lors des 3 premiers bilans.

Sujet	Jo	J8	J15	J25	J40	J49	J61	J69	J75	J82
N° 217	0	-	-	-	35	-	-	-	-	-
N° 248	0	55	-	145	110	210	200	200	145	130
N° 311	0	0	100	-	0	0	45	185	55	50
N° 315	0	0	110	0	45	275	60	185	110	145
N° 327	0	0	25	0	0	0	40	60	65	75
N° 343	0	-	-	35	45	100	75	120	50	-
N° 346	0	-	-	-	100	-	125	265	145	-
N° 353	0	-	-	10	20	0	40	55	45	-
N° 365	0	-	-	-	-	-	40	65	-	-
N° 372	0	-	-	-	130	-	125	310	130	110
N° 375	0	-	-	-	65	-	110	175	165	220
N° 381	0	30	120	110	110	185	190	310	120	-
N° 385	0	-	-	-	145	-	175	330	-	-
N° 388	0	0	-	-	65	90	155	155	130	165
N° 390	0	-	-	-	45	-	55	80	55	75
N° 391	0	0	-	-	35	65	90	175	130	145
N° 405	0	-	-	-	0	-	120	-	-	100

3-4 EFFICACITE COMPAREE DE LA MEFLOQUINE^R ET DE LA CHLOROQUINE POUR LA SUPPRESSION DE L'ANHAPTOGLOBINEMIE

A l'occasion du 13ème bilan, tous les écoliers sont répartis par tirage au sort en deux groupes, l'un recevant une chimioprophylaxie hebdomadaire par chloroquine (Flavoquine^R, 10 mg/kg), l'autre une chimioprophylaxie mensuelle par la Mefloquine^R (20 mg/kg jusqu'à 25 kg, 500 mg de 25 à 40 kg, 625 mg au delà de 40 kg).

Après 2 mois, un nouveau bilan est réalisé (14è bilan, Janvier 1982) :

- Sur 89 sujets sous Flavoquine, aucun est Hp0, alors que 29 (32,6 %) l'étaient en début de traitement.
- Sur 85 sujets sous Mefloquine, 1 seul est Hp0 (1,2 %) alors que 22 (25,9 %) l'étaient en début de traitement.

Ce sujet, qui avait initialement un taux normal d'haptoglobine (100 mg/100 ml), s'est donc négativé sous Mefloquine. Il était auparavant régulièrement Hp0 en l'absence de chimioprophylaxie et n'avait normalisé son taux d'haptoglobine, contrôlé hebdomadairement entre Avril et Juin, qu'après 2 mois de chimioprophylaxie par Flavoquine (Sujet n° 327, Tableau 4).

3-5 INDICES PLASMODIQUES ET ANHAPTOGLOBINEMIE

Une étude précise de la charge parasitaire a été réalisée lors des 1er et 3ème bilans, comportant l'examen systématique de 200 champs en goutte épaisse et l'évaluation du nombre de parasites par rapport au nombre de globules blancs.

6 classes de densité parasitaire, avec une progression géométrique de facteur 10, ont ainsi été définies sur la base de 7000 leucocytes par mm³ de sang :

- 0 : pas de parasite observé
- 1 : < 50 parasites/mm³ de sang[#]
- 2 : de 50 à 500 parasites/mm³ de sang

[#] Un seul parasite observé sur 200 champs correspond à une parasitémie de 2 à 5/mm³ selon l'épaisseur de la goutte épaisse.

- 3 : de 500 à 5000 parasites/mm³ de sang
- 4 : de 5000 à 50000 " "
- 5 : \geq 50000 parasites/mm³ de sang

On observe (tableau 5) que la proportion de sujets Hp0 augmente avec la charge parasitaire. 17,2 % des sujets à goutte épaisse négative sont Hp0 contre 40,5 % des sujets à forte charge parasitaire (\geq 5000 hématozoaires/mm³). Des taux intermédiaires sont observés en cas de parasitémie faible et modérée.

Tableau 5 : proportion de sujets Hp0 en fonction de la charge parasitaire (1er et 3e bilans)

Charge parasitaire	0	1	2	3	4 & 5	Total
Hp0	17,2% (45/238)	19,7% (23/119)	29,3% (46/157)	38,7% (41/106)	40,5% (32/79)	26,2% (183/699)

En fonction de l'espèce plasmodiale, c'est dans les cas d'infection à Plasmodium malariae, seul ou associé à P. falciparum, que la fréquence de l'anhaptoglobulinémie est la plus élevée (45 %) malgré des charges parasitaires souvent modérées ou faibles.

Lors du 1er bilan, il a été observé une étroite corrélation ($p < 0,01$) entre l'existence d'une Hp0 et la présence de gamétocytes : 52 % des sujets porteurs de gamétocytes sont Hp0 comparé à 27 % des sujets infectés sans gamétocytes. Lors des bilans suivants toutefois la différence n'est pas significative.

3-6 POLYMORPHISME GENETIQUE DE L'HAPTOGLOBINE
ET FREQUENCE DE L'ANHAPTOGLOBINEMIE

Une série préliminaire de 30 phénotypages de l'haptoglobulinémie a été réalisée* chez deux groupes de sujets sélectionnés :

- un groupe de 18 sujets n'ayant jamais été Hp0 lors de 4 prélèvements effectués en l'absence de chimioprophylaxie et espacés d'au moins 2 mois.
- un groupe de 12 sujets ayant été au moins 3 fois Hp0 lors de 4 prélèvements réalisés dans les mêmes conditions.

Les résultats sont rapportés sur le tableau 6 . On constate que la fréquence du gène Hp2 est plus élevée dans le groupe des sujets régulièrement Hp0 que dans celui des sujets n'ayant jamais été Hp0 (respectivement 0,50 et 0,28). Toutefois les 3 phénotypes principaux, notamment Hp 1-1, sont retrouvés chez les sujets régulièrement Hp0, ce qui permet d'écartier toute association stricte avec un phénotype particulier. Des séries complémentaires seront nécessaires pour confirmer la susceptibilité un peu plus grande des phénotypes Hp2-1 et surtout Hp2-2.

Tableau 6 : Phénotype de l'haptoglobine chez 12 sujets régulièrement Hp0 et 18 sujets non Hp0 en l'absence de chimioprophylaxie.

Hp0	Phénotype			Fréquence <u>Hp2</u>
	1-1	2-1	2-2	
Habituelle	2	8	2	0,50
non observée	8	10	-	0,28

(*) Professeur R. ENGLER - Département de Biochimie - UBR
Biomédicale des Saints Pères - 75006 PARIS

3-7 PRESENCE DU TRAIT DREPANOCYTAIRE & ANHAPTOGLOBINEMIE

Le trait drépanocytaire est observé chez 20,1 % des écoliers (57/284) et 34,1 % des autres sujets : enfants 31,8 % (35/110) et adultes 36,4 % (40/110). La différence est significative. Il est possible que les sujets adultes porteurs du trait soient plus souvent atteints d'une pathologie mineure et se présentent plus volontiers lors d'une enquête médicale de ce type.

Dans aucune classe d'âge, il n'a été observé de corrélation entre la présence du trait drépanocytaire et l'existence d'une anhaptoglobinémie.

Chez 163 sujets présents aux 3 premiers bilans nous avons cherché à savoir si les porteurs du trait étaient plus souvent anhaptoglobinémiques que les autres sujets (Tableau 7). Les différences observées ne sont pas significatives. On remarque cependant, que 9 des 18 sujets régulièrement HpO lors des 3 premiers bilans sont porteurs du trait.

Tableau 7 : Répartition de la fréquence du trait drépanocytaire en fonction du nombre de fois où un sujet est HpO lors de 3 prélèvements successifs à 2 mois d'intervalle.

HpO	non observée	1 fois	2 fois	3 fois	Total
AS	27,4 % (20/73)	13,9 % (6/43)	20,7 % (6/29)	50 % (9/18)	25,2 % (41/163)

4 - DISCUSSION

Pour la première fois, il est montré la possibilité de supprimer totalement le phénomène d'anhaptoglobinémie dans une population tropicale, ce qui permet d'éliminer tout déterminisme génétique direct de ce phénomène. De plus cette disparition complète et généralement rapide sous chimio prophylaxie antipaludique montre clairement la responsabilité directe du paludisme dans la quasi totalité des cas observés. Les autres causes potentielles d'anhaptoglobinémie, tant génétiques qu'acquises, ont tout au plus une fréquence très faible, inférieure à 1 %, et ainsi comparable à celles observées en Europe et en Amérique du Nord.

Par quels mécanismes agit le Paludisme ? Il est probable que la destruction des hématies parasitées lors du cycle érythrocytaire est un mécanisme important de captation de l'haptoglobine, du fait de l'importante hémolyse intravasculaire qu'elle occasionne. Elle est cependant insuffisante à elle-seule pour expliquer de nombreux cas d'anhaptoglobinémie, en particulier ceux observés chez les sujets à goutte épaisse négative ou faiblement positive. C'est d'ailleurs cette constatation qui a conduit BOREHAM et al (1981) et MONJOUR et al (1982) à n'accorder qu'une responsabilité partielle au paludisme, et limitée aux seuls sujets à goutte épaisse positive qui représentent souvent moins de la moitié du total des sujets HpO. Par ailleurs, les études réalisées chez des malades présentant un paludisme de primo-invasion n'ont pas permis d'observer de captation complète de l'haptoglobine, mais seulement une captation partielle (BLUMBERG et al, 1963 ; AREEKUL et al, 1972). Bien que la survenue d'une anhaptoglobinémie soit certainement possible chez ce type de malades, ces observations sont d'autant plus significatives que la charge parasitaire observée chez des sujets non immuns est généralement très élevée. L'intervention d'autres mécanismes liés au paludisme et affectant soit la synthèse, soit la captation de l'haptoglobine doit donc être recherchée.

On peut envisager d'abord une dépression de la synthèse de l'haptoglobine consécutive à l'infection palustre, qui expliquerait une persistance de l'anhaptoglobinémie après la disparition de la parasitémie. Cette hypothèse paraît cependant très improbable en raison de l'augmentation du taux d'haptoglobine observée dans tout syndrome inflammatoire où une hémolyse, ou une atteinte hépatique, ne sont pas associées (ENGLER et JAYLE, 1976).

L'hypothèse qui rend le mieux compte de nos observations est celle de l'existence chez les sujets HpO d'une forte hémolyse d'origine auto-immune entretenue par le paludisme. Un mécanisme de ce type serait à rapprocher des observations de WOODRUFF et al (1979) et ROSEMBERG (1973) qui ont montré la responsabilité de la présence de complexes immuns en surface des hématies dans la persistance d'une hémolyse intense plusieurs semaines après la disparition de la parasitémie. Chez des sujets vivant en zone d'endémie, un tel mécanisme n'a pu encore être complètement démontré bien que les observations FACER et al (1979) en Gambie montrent chez la moitié des enfants une sensibilisation des hématies se traduisant par un test de COOMBS positif.

La normalisation du taux d'haptoglobine en quelques semaines sous chloroquine semble montrer que la présence du parasite est nécessaire à la sensibilisation des hématies saines. Une parasitémie minime, non décelable sur goutte épaisse, suffit certainement à l'entretien de ce phénomène. Toutefois, indépendamment de l'activité schizonticide de la chloroquine, un rôle pharmacologique direct de ce produit dans la suppression de la sensibilisation des érythrocytes, déjà observé par MANTEL et HOLTZ (1976), pourrait expliquer la rapidité de la normalisation du taux d'haptoglobine que nous avons observée et l'échec enregistré par BOREHAM et al (1981) avec la pyriméthamine. On remarque cependant que la Mefloquine s'est révélée aussi efficace que la chloroquine pour la suppression de l'anhaptoglobinémie.

Enfin, nous avons pu éliminer tout déterminisme génétique direct de l'anhaptoglobinémie, mais aussi montrer que le phénotype de l'haptoglobine influe sans doute peu sur la susceptibilité d'un sujet à présenter une anhaptoglobinémie transitoire sous l'effet du paludisme. Les trois principaux phénotypes ont été mis en évidence chez les sujets régulièrement Hp0 en l'absence de chimioprophylaxie, notamment le phénotype Hpl-1; des séries complémentaires seront nécessaires pour confirmer l'avantage observé chez les sujets porteurs du gène Hp2 et en particulier du phénotype Hp2-2.

En raison du coût très modique du dosage de l'haptoglobine, la mise en évidence du rôle du paludisme dans le phénomène d'anhaptoglobinémie aura certainement des applications cliniques et épidémiologiques. L'haptoglobine apparaît comme une protéine marqueur d'un paludisme biologiquement évolutif, en particulier chez les sujets à goutte épaisse négative, et devrait prendre une place spécifique dans le bilan et le diagnostic de cette affection. En outre, si l'importance décisive de mécanismes auto-immunitaires est confirmée, le dosage de l'haptoglobine sera essentiel pour leur dépistage systématique et l'appréciation de l'hémolyse intravasculaire qu'ils occasionnent.

B I B L I O G R A P H I E

- ALLISON (A.C.), 1959.-
Genetic control of human haptoglobin synthesis.
Nature 183 1312-1314.
- ALLISON (A.C.) et BARNICOT (N.A.), 1960.-
Haptoglobins and transferrins in some east African peoples
Acta Genet. Stat. Med. 10 17-23.
- ALLISON (A.C.), BLUMBERG (B.S.) et Ap REES, 1958.-
Haptoglobin types in British, Spanish Basque and Nigerian African
populations. Nature 181 824-825.
- AREEKUL (S.), CHANTACHUM (Y.), MATRAKUL (D.) et VIRAVAN (C.), 1972.-
Serum haptoglobin levels in malaria.
Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth. 3 505-510.
- BARNICOT (N.A.), GARLICK (J.P.) et ROBERTS (D.F.), 1960.-
Haptoglobin and transferrin inheritance in northern Nigerians
Ann. Hum. Genet. 24 171-183.
- BLUMBERG (B.S.), KUVIN (S.F.), ROBINSON (J.C.), TEITEBAUM (J.M.),
et CONTACOS (P.G.), 1963.-
Alterations in Haptoglobins levels.
J. Am. Med. Assoc. 184 1021-1023.
- BOREHAM (P.F.L.), LENAHAH (J.K.), BOULZAGUET (R.), STOREY (J.),
ASHKAR (T.S.), NAMBIAR (R.) et MATSUSHIMA (T.), 1979.-
Studies on multiple feeding by Anopheles gambiae s.l. in a
Sudan savanna area of north Nigeria.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 73 418-423.
- BOREHAM (P.F.L.), LENAHAH (J.K.), PORT (G.R.) et MAC GREGOR (I.A.),
1981.-
Haptoglobin polymorphism and its relationship to malaria infec-
tions in the Gambia.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 75 193-200.

CANN (H.M.) et VAN WEST (B.), 1966.-

Atypical segregation of haptoglobin types
IIIrd International Congress of Human Genetics, Chicago (Abstract
47).

CURTAIN (C.C.), GAJDUSEK (D.C.), KIDSON (C.), GORMAN (J.G.),
CHAMPNESS (L.) et RODRIGUE (R.), 1965.-

Haptoglobins and transferrins in Melanesia.
Am. J. phys. Anthrop. 23 363-379.

ENGLER (R.) et JAYLE (M.F.), 1976.-

Intérêt clinique du dosage immunochimique des protéines
plasmatiques.

Sem. Hop. Paris 52 2481-2484.

FACER (C.A.), BRAY (R.S.) et BROWN (J.), 1979.-

Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with
Plasmodium falciparum malaria. I. Incidence and class specificity
Clin. exp. Immunol. 35 119-127.

GALATIUS-JENSEN (F.), 1958.-

Rare phenotypes in the Hp System. Acta genet. 8 248-255.

GIBLETT (E.R.), 1969.-

Genetic markers in human blood

Blackwell Scientific Publications, Oxford et Edimburgh, 629 pp.

GIBLETT (E.R.), MOTULSKY (A.G.) et FRASER (G.R.), 1966.-

Population genetic studies in the Congo. IV. Haptoglobin and
transferin serum groups in the Congo and in other African
populations. Amer. J. Hum. Genet. 18 553-558.

GIBLETT (E.R.) et STEINBERG (A.G.), 1960.-

The inheritance of serum haptoglobin types in American Negroes :
Evidence for a third allele Hp^{2m}.

Amer J. Hum. Genet. 12 160-169.

GOTTLIEB (A.J.), ROSS (J.), GREENBERG (M.) et WISH (W.), 1963.-

Hypohaptoglobinaemia in an American negro family.

Nature 197 1214-1215.

HARRIS (H.), ROBSON (E.B.) et SINISCALCO (M.), 1958.-

Atypical segregation of haptoglobin types in man

Nature 182 1324-1325.

JAYLE (M.F.) et BOUSSIER (G.), 1954.-

Isolement à l'état pur de l'haptoglobine, mucoprotéine α_2 du Serum - Propriétés et intérêt clinique.

Presse Med. 62 1752-1753.

JAYLE (M.F.), BOUSSIER (G.) et BADIN (J.), 1952.-

Electrophorèse de l'haptoglobine et de son complexe hémoglobi-
nique. Bull. Soc. Chim. Biol. 34 1063-1069.

JAYLE (M.F.), LAGRUE (G.), BOUSSIER (G.), 1954.-

Perturbation des protéines plasmatiques au cours des nephro-
pathies. Presse Med. 62 1246-1248.

KIRK (R.L.), 1968.-

The haptoglobin groups in man.

Monographs in Human Genetics, vol. 4, Beckman et Haugen Basel,
77p.

LEFEVRE-WITIER (P.), 1974.-

Un "Isolat" du Sud Sahara : les Kel Kummer. VI. Structure
génétique des systèmes sanguins érythrocytaires et sériques.
Population 29 517-527.

MANTEL (W.) et HOLTZ (G.), 1976.-

Characterisation of auto-antibodies to erythrocytes in auto
immune haemolytic anaemia by chloroquine.

Vox. Sang. 30 453-459.

MATSUNAGA (E.), 1962.-

An inert allele Hp^0 at the Hp Locus

Jap. J. Hum. Genet. 7 133-136.

MONJOUR (L.), TRAPE (J.F.), DRUILHE (P.), BOURDILLON (F.),

FRIBOURG-BLANC (A.), PALMINTERI (R.), GOUBA (E.) et GENTILINI
(M.), 1981.-

Malaria and Haptoglobin content of serum in a rural population
in Upper Volta.

Ann. trop. Med. Parasit. (sous presse).

MOURANT (A.E.) et KOPEC (A.C.), 1978.-

Blood groups and Diseases

Oxford University Press, Oxford, pp 328.

- MURRAY (R.F.), ROBINSON (J.C.) et VISNICH (S.), 1966.-
Observations on the inheritance of hypohaptoglobinemia
Acta Genet. Stat. Med. 16 113-121.
- NOSSLIN (B.F.) et NYMAN (M.), 1958.-
Haptoglobin determination in diagnosis of haemolytic diseases
Lancet 1 1000-1001.
- PARKER (W.C.) et BEARN (A.G.), 1963 a
Control gene mutations in the human haptoglobin system
Nature 198 107-108.
- PARKER (W.C.) et BEARN (A.G.), 1963 b
Control gene mutation as a possible explanation of certain
haptoglobin phenotypes.
Amer. J. Hum. Gent. 15 159-181.
- POLONOWSKY (M.) et JAYLE (M.F.), 1938.-
Existence dans le plasma d'une substance activant l'action
peroxydasique de l'hémoglobine.
C.R. Soc. Biol. 129 457-460.
- POLONOWSKY (M.) et JAYLE (M.F.), 1938.-
Sur la préparation d'une nouvelle fraction des protéines plasma-
tiques, l'haptoglobine.
C.R. Acad. Sc. Paris 211 517-519.
- REGOUBY (Y.), LE TOURNEUR (E.) et MABILLE (M.), 1978.-
Le phénomène d'anhaptoglobinémie chez l'africain de l'Ouest
immigré. Med. Trop. 38 559-563.
- ROSEMBERG (E.B.), STRICKLAND (G.T.), YANG (S.L.) et WHALEN (G.E.),
1973.-
IgM antibodies to red cells and autoimmune anemia in patients
with malaria.
Amer. J. trop. Med. Hyg. 22 146-152.

- ROUGEMONT (A.), QUILICI (M.), RANQUE (P.) et FENE (P.), 1974 a
Taux d'haptoglobine, paludisme et anémie chez l'adulte africain
Bull. Soc. Path. exot. 67 52-57.
- ROUGEMONT (A.), QUILICI (M.), RANQUE (Ph.) et FENE (P.), 1974 b
Taux d'haptoglobine, paludisme et anémie chez l'adulte africain.
Résultats complémentaires, perspectives et problèmes méthodo-
logiques.
Bull Soc. path. exo 67 370-377.
- ROUGEMONT (A.), QUILICI (M.), DELMONT (J.) et ARDISSONE (J.P.), 1980.
Is the Hp0 Phenomenon in tropical Populations really genetic ?
Hum. Hered. 30 201-203.
- SCHWERD (W.) et SANDER (I.), 1967.-
Gen-Defekte in Haptoglobin-System
Blut 15 99-100.
- SINISCALCO (M.), SILVESTRONI (E.), BIANCO (I.), HARRIS (H.) et
ROBSON (E.B.), 1958.-
Indagini Sulla genetica della aptoglobine del siero umano in
una popolezione talassemica.
Haematologica 43 1157-1179.
- SMITHIES (O.), CONNELL (G.E.) et DIXON (G.H.), 1962.-
Chromosomal rearrangements and the evolution of haptoglobin genes
Nature 196 232-236.
- SMITHIES (O.) et WALKER (N.F.), 1956.-
Notation for serum-protein groups and the genes controlling
their inheritance.
Nature 178 694-695.
- SUTTON (H.E.), 1970.-
The Haptoglobins
Progr. Med. Genet. 7 163-216.

SUTTON (H.E.) et KARP (G.W.), 1964.-

Variations in heterozygous expression at the haptoglobin locus
Amer. J. Human Genet. 16 419-434.

SUTTON (H.E.), MATSON (G.A.), ROBINSON (A.R.) et KOUCKY (R.W.), 1960.-

Distribution of haptoglobin, transferrin, and hemoglobin types
among Indians of Southern Mexico and Guatemala.

Amer. J. Human Genet. 12 338-347.

TRAPE (J.F.), 1979.-

Le paludisme dans 6 villages de Haute Volta. Indices parasitaires,
spléniques et sérologiques. Correlations avec le protidogramme
Mémoire C.E.S. Pathologie et immunologie Parasitaire - Faculté de
Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris, 96 pp.

VU TIEN (J.), PISON (G.), LEVY (D.), DARLOS (J.C.) et CONSTANS (J.),
1975a.-

Etude quantitative du système génétique "haptoglobine".
C.R. Acad. Sc. Paris 280 2417-2419.

VU TIEN (J.), PISON (G.), LEVY (D.), DARCOS (J.C.) CONSTANS (J.),
et MAURAN-SENDRAIL (A.), 1975b.-

Le phenotype Hp0 dans quelques populations d'Afrique et
d'Amérique Centrale.

C.R. Acad. Sc. Paris 280 2281-2284.

WELCH (S.G.), SWINDLEHURST (C.A.), Mc GREGOR (I.A.) et WILLIAMS (K.),
1979.-

Serum protein polymorphisms in a village community from the
Gambia, West Africa (Hp, Tf and Gc)
Hum. Genet 48, 81-84.

WOODRUFF (A.W.), ANSDELL (V.E.) et PETTITT (L.E.), 1979.-

Cause of anaemia in malaria.

Lancet, May 19, 1055-1057.-

OCEAC

Yaoundé 20-23 avril 1982

SUPPRESSION COMPLETE DU PHENOMENE D'ANHAPTOGLOBINEMIE SOUS CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE.

J.F. TRAPE^x, A. FRIBOURG-BLANC^{xx}, M.F. BOSSENO^x

Exceptionnelle en zone tempérée, l'anhaptoglobinémie (HpO) est observée chez 20 à 40 % de la population en Afrique Tropicale. Ce phénomène, longtemps considéré comme essentiellement d'origine génétique, n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante. Le rôle de diverses affections a été suspecté, notamment celui du paludisme après la mise en évidence d'une fréquence sensiblement plus élevée de l'HpO chez les sujets à goutte épaisse positive.

Afin de préciser les rôles respectifs de facteurs génétiques et acquis, une étude longitudinale a été entreprise dans le village de LINZOLO (R.P.C.). De décembre 80 à janvier 82, 14 bilans successifs ont été réalisés intéressant soit l'ensemble de la population, soit divers groupes de sujets sélectionnés.

Cette étude a permis d'observer :

- Une fréquence élevée du phénomène d'anhaptoglobinémie dans la population étudiée avec 1/4 de sujets HpO lors d'un prélèvement unique.
- Le caractère toujours transitoire de l'anhaptoglobinémie.
- L'existence d'une étroite corrélation entre l'importance de la charge parasitaire et la fréquence de l'HpO.
- La suppression de l'anhaptoglobinémie en 1 à 4 semaines sous chimio-prophylaxie antipaludique et sa non-survenue chez les sujets protégés.
- Un retour de l'anhaptoglobinémie à sa fréquence initiale après quelques mois d'interruption de la chimio-prophylaxie.

Il est ainsi possible d'affirmer la responsabilité complète du paludisme dans le phénomène d'anhaptoglobinémie et l'absence de déterminisme génétique, avec cependant une susceptibilité un peu plus grande des sujets porteurs du gène Hp2.

L'existence d'une anhaptoglobinémie chez de nombreux sujets à goutte épaisse négative ou faiblement positive montre que la destruction mécanique des hématies parasitées lors du cycle érythrocytaire n'intervient que de façon accessoire dans l'hémolyse intravasculaire responsable de la captation de l'haptoglobine.

Il faut alors admettre l'existence d'un second mécanisme, certainement de nature autoimmunitaire, qui serait responsable d'une forte destruction d'hématies saines seule susceptible d'occasionner une hémolyse suffisante.

L'haptoglobine apparaît comme une protéine marqueur d'un paludisme biologiquement évolutif et devrait prendre une place spécifique dans le bilan et le diagnostic de cette affection. En outre, si l'importance décisive de mécanismes auto-immunitaires est confirmée, le dosage de l'haptoglobine sera essentiel pour leur dépistage systématique et l'appréciation de l'hémolyse intravasculaire qu'ils occasionnent.

xCentre ORSTOM de Brazzaville, Laboratoire d'Entomologie Médicale et Parasitologie, Département du Paludisme, B.P. 181 - Brazzaville (R.P. du Congo).

xxLaboratoire d'Immunologie, 5 bd du Montparnasse 21 FEVR. 1985

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 16.786 ex 1

Cote : B

16.786 ex 1

B

3