

a 63363



WHO/Mal/395
17 mai 1963

ORIGINAL : ANGLAIS

OBSERVATIONS SUR LA RESISTANCE OPPOSEE PAR LA THALASSEMIE
A HEMOGLOBINE E A L'INFECTION EXPERIMENTALE PAR
PLASMODIUM VIVAX

par

R. N. Ray,¹ J. B. Chatterjea² et R. N. Chaudhuri³
(School of Tropical Medicine, Calcutta, Inde)

INTRODUCTION

L'idée de chercher s'il existe un rapport entre le paludisme et l'hémoglobi-nopathie est née des observations d'Allison (1954), qui a montré que des sujets présen-tant le caractère "hémoglobine S" résistaient en majorité (13 sur 15) au paludisme expérimental à Plasmodium falciparum, alors que dans le groupe témoin, 14 sur 15 des non-porteurs de drépanocytes étaient touchés par l'infection. Des travaux ultérieurs ont confirmé que les porteurs de drépanocytes (hétérozygotés pour l'hémoglobine S) opposent en général une résistance marquée à l'infection par P. falciparum (Raper, 1955; Edington & Lehmann, 1956), mais non à P. malariae (Allison, 1954; Colbourne & Edington, 1956).

On ne dispose que de données fragmentaires, non concluantes, sur le rapport entre la drépanocytose et l'infection à P. vivax. Boyd & Stratman-Thomas (1933) ont noté qu'aux Etats-Unis d'Amérique les Noirs présentaient, comparés aux Blancs, une certaine résistance à l'infection expérimentale par P. vivax. La notion d'hémoglobino-pathie n'était pas encore connue à l'époque et l'on n'a pas songé à établir un lien entre cette résistance et le caractère "hémoglobine S".

¹ Maître de conférences d'hématologie, School of Tropical Medicine, Calcutta.

² Professeur d'hématologie, School of Tropical Medicine, Calcutta.

³ Professeur de médecine tropicale, Directeur de la School of Tropical Medicine, Calcutta.

Lorsque nous avons étudié le rapport entre paludisme et hémoglobinopathie, nous avons observé qu'un sujet atteint de thalassémie avec hémoglobine E résistait à l'infection expérimentale par P. vivax (Chatterjea et al., 1956). Mais on n'a pu mettre en évidence aucune résistance semblable contre l'infection expérimentale par P. falciparum (Chatterjea, 1959). On trouvera ci-après d'autres observations portant sur une série plus importante de cas de thalassémie avec hémoglobine E et de quelques autres troubles de l'hémoglobine.

MATERIEL ET METHODES

Les inoculations expérimentales de Plasmodium vivax ont été pratiquées à six reprises. On a étudié au total 18 sujets : thalassémie avec hémoglobine E : 11; thalassémie homozygote : 1; hémoglobinopathie homozygote E : 1; anémie drépanocytaire (homozygote) : 1; maladie drépanocytaire : 1; (teneur en hémoglobine S : 80%; étude familiale impossible; état thalassémique avec hémoglobine S ou anémie drépanocytaire); porteur de thalassémie : 2 et porteur d'hémoglobine E : 1. Le groupe témoin était représenté par 14 convalescents relevant d'une anémie ferriprive ou atteints de troubles non hémoglobinopathiques.

Le classement par catégories d'hémoglobinopathie a été opéré au moyen des examens cliniques et hématologiques courants. Les sujets témoins ont été soumis aux mêmes contrôles, de façon à écarter toute possibilité d'hémoglobines anormales. L'hémoglobine foetale a été recherchée selon la méthode de Singer et al. (1951). L'activité érythrocytaire de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) a été déterminée selon une méthode adaptée de celle de Kornberg & Horeker modifiée par Marks (1957). La stabilité du glutathion réduit des érythrocytes (GHS) a été contrôlée selon la méthode de Beutler (1957).

Conduite de l'expérience

Le donneur de Plasmodium vivax a été choisi parmi des sujets atteints de tierce bénigne et ayant déjà eu plusieurs accès fébriles. Son sang contenait au moment du prélèvement 1,5 à 2 % de globules rouges parasités. Il a été recueilli dans

un flacon stérile contenant une solution glucosée citratée et immédiatement injectée par voie intramusculaire aux sujets hémoglobinopathiques et aux témoins, à raison de 10 ml par adulte moyen et 5 ml par enfant. Après cette injection, on a procédé, aussi longtemps qu'on l'a pu, au contrôle clinique et hématologique régulier de tous les sujets pour déceler les signes d'infection palustre.

RESULTATS

Thalassémie à hémoglobine E

Les expériences ont eu lieu à six reprises avec un donneur différent chaque fois. Sur 11 cas de thalassémie à hémoglobine E, deux sujets seulement ont contracté le paludisme. Ces deux sujets ont eu des crises fébriles typiques et la présence de parasites a été constatée le septième et le trente-sixième jour respectivement après l'injection. Les neuf autres cas se sont révélés résistants à l'infection par P. vivax; ils ont été suivis de près durant une période de six mois à un an, avec examens sanguins périodiques. Aucun d'entre eux n'a eu de fièvre et aucun parasite n'a pu être mis en évidence.

Autres états hémoglobinopathiques

Une résistance à la tierce bénigne a été constatée dans les cas suivants : un cas de thalassémie homozygote (âge : un an et demi; hémoglobine : 5,51 g %; hémoglobine F : 85,0 %; rate : 2,5 cm); un cas d'hétérozygotisme thalassémique (âge : 50 ans; hémoglobine : 10,73 g %; hémoglobine F : 7,74 %; rate palpable : 7,5 cm) et un cas d'affection à hémoglobine S (âge : 20 ans; hémoglobine : 4,35 g %; hémoglobine S : 80 %; rate : 2,5 cm). Aucune résistance n'est apparue dans les autres cas, à savoir : un cas d'anémie drépanocytaire homozygote, un cas d'affection homozygote E, un cas d'hétérozygotisme thalassémique et un cas d'hétérozygotisme pour l'hémoglobine E. Les résultats sont sommairement exposés au tableau 1.

Groupe témoin

Sur 14 sujets, 13 ont présenté des signes cliniques et parasitologiques de paludisme. Les parasites ont pu être mis en évidence de 7 à 22 jours après l'injection de sang parasité.

Corrélation entre le paludisme et d'autres facteurs

Age des sujets. On n'a pu établir aucun rapport certain entre l'âge des sujets et leur résistance à l'infection palustre. Chez les sujets atteints de thalassémie à hémoglobine E qui ont présenté une résistance à P. vivax, l'âge variait de 6 à 21 ans. L'éventail d'âges était analogue chez les sujets témoins et chez les deux thalassémiques à hémoglobine E qui ont contracté le paludisme. Le seul cas de thalassémie homozygote qui s'est également révélé résistant était celui d'un enfant d'un an et demi.

TABEAU 1. RESULTATS DE L'INOCULATION DE SANG PARASITE

Sujets	Nombre total	Infection palustre	
		oui	non
Thalassémie à hémoglobine E	11	2	9
Thalassémie homozygote	1		1
Anémie drépanocytaire	1	1	
Affection à hémoglobine S	1		1
Hétérozygotisme pour la thalassémie	2	1	1
Affection homozygote du type E	1	1	
Hétérozygotisme pour l'hémoglobine E	1	1	
Témoins	14	13	1

Anémie du sujet. Aucune corrélation significative n'a été observée entre le degré d'anémie et la sensibilité au paludisme. Des sujets atteints de thalassémie à hémoglobine E et ne présentant qu'un taux d'hémoglobine de 2,32 ou 3,19 g % n'ont pas contracté l'infection. Dans le groupe témoin, les sujets normaux et les sujets anémiques ont été pareillement réceptifs à l'infection. Chez deux sujets du groupe témoin atteints d'anémie ferriprive, les hématies hypochromes n'ont paru opposer aucune résistance à l'infestation parasitaire. De même, les deux cas de thalassémie à hémoglobine E qui ont contracté l'infection présentaient des hématies fortement hypochromes

Numération des réticulocytes. Rien n'a indiqué que le nombre des réticulocytes ait en soi un rapport avec la sensibilité ou la non-sensibilité au paludisme.

Splénomégalie. On n'a constaté aucune influence du volume de la rate sur la sensibilité au paludisme. Chez un thalassémique à hémoglobine E, qui avait subi une splénectomie cinq ans plus tôt et présentait un taux d'hémoglobine de 2,32 g % seulement au moment de l'expérience, l'infection ne s'est pas déclarée.

Taux d'hémoglobine foetale. Aucune corrélation n'a pu être établie entre le taux d'hémoglobine foetale et la résistance au paludisme. Dans le groupe témoin, les cas non résistants ont été les suivants : une leucémie myéloïde subaiguë avec taux d'hémoglobine foetale de 50,5 % (pas d'hémoglobine anormale) et deux thalassémies à hémoglobine E présentant des taux d'hémoglobine foetale de 28,5 et 50,5 %. Le cas de thalassémie homozygote avec 85,0 % d'hémoglobine foetale s'est révélé résistant à l'infection, mais on a constaté une résistance semblable dans la majorité des cas de thalassémie E dont le taux d'hémoglobine F se situait entre 7,76 et 48,4 %.

Présence d'une hémoglobine anormale particulière. Parmi les cas de thalassémie homozygote, seul un des sujets étudiés a présenté une résistance au paludisme. Mais aucune résistance n'a été observée dans les affections homozygotes à hémoglobine S ou E (un seul cas de chacune de ces formes). Il y a eu résistance dans un cas d'hétérozygotisme thalassémique (âge : 50 ans, hémoglobine : 10,73 g %; hémoglobine F : 7,74 % avec rate de 7,5 cm). Par contre, aucune résistance n'est apparue dans l'autre cas d'hétérozygotisme thalassémique (âge : 36 ans, hémoglobine : 11,5 g %, hémoglobine F : 2 %, rate non palpable), pas plus que dans un cas d'hétérozygotisme pour l'hémoglobine E. Dans neuf des onze cas étudiés, un double état hétérozygote pour la thalassémie et l'hémoglobine E a paru opposer une résistance.

Activité érythrocytaire de la G-6-PD et stabilité du GSH. Sur huit cas de thalassémie avec hémoglobine E résistants à P. vivax, l'étude des enzymes érythrocytaires (tableau 2) a révélé six cas d'activité normale ou forte de la G-6-PD et de stabilité du GSH; dans les deux autres cas, l'activité de la G-6-PD était faible et le GSH instable. Dans deux cas de thalassémie à hémoglobine E sensibles à P. vivax, l'activité de la G-6-PD était normale, tandis que le GSH n'était instable que dans l'un des deux. Le cas de thalassémie homozygote présentait une activité presque nulle de la G-6-PD.

Les cas résistants - affection à hémoglobine S, hétérozygotisme thalassémique et un sujet témoin - ne présentaient aucune anomalie notable de la G-6-PD ou du GSH.

Sensibilité différente à P. falciparum et à P. vivax. On a observé en 1957 une vive sensibilité à l'infection expérimentale pour falciparum chez un sujet atteint de thalassémie à hémoglobine E (âge : 14 ans, hémoglobine : 6,09 g %, réticulocytes : 18,0 %, rate : 12 cm et hémoglobine foetale : 21,0 %). En 1960, ce même sujet a résisté à P. vivax.

Effet thérapeutique éventuel du paludisme expérimental. Dans la série de sujets que nous avons étudiés, nous n'avons constaté après l'infection aucune amélioration clinique ou hématologique. Les sujets ont au contraire, en majorité, présenté une aggravation après l'infection.

TABLEAU 2. ACTIVITE DE LA G-6-PD ET STABILITE DU GSH OU ETAT DES HEMATIES PAR RAPPORT AU PALUDISME EXPERIMENTAL

Cas	Paludisme à tierce bénigne	G-6-PD		GSH	
		Normale ou forte	Faible	Stable	Instable
Thalassémie à hémoglobine E	8 Négatifs	6	2	6	2
	2 Positifs	2	-	1	1
Anémie drépanocytaire	1 Positif	1	-	-	1
Affection à hémoglobine S	1 Négatif	1	-	-	1
Thalassémie homozygote	1 Négatif	-	1	-	1
Hétérozygotisme thalassémique	1 Négatif	1	-	1	-
Témoins	6 Positifs	6	-	3	3
	1 Négatif	-	-	1	-

DISCUSSION

L'expérimentation directe tentée sur des sujets atteints d'hémoglobinopathie pour établir s'ils étaient résistants au paludisme a mis en évidence une forte résistance à Plasmodium vivax chez des sujets thalassémiques à hémoglobine E. Sur une série de 11 malades de cette catégorie, deux seulement ont pu être infectés, alors que dans la série témoin, treize sur quatorze sujets l'ont été facilement. On n'est même pas parvenu à inoculer l'infection à un enfant thalassémique à hémoglobine E qui avait subi une splénectomie. La plupart de ces enfants souffraient d'une forte anémie avec mauvais état général et ils se sont pourtant révélés résistants. On a observé une résistance analogue dans des cas de thalassémie homozygote, mais non dans des cas typiques d'hétérozygotisme thalassémique, ni chez des porteurs hétérozygotes ou homozygotes d'hémoglobine E. Il est à noter en outre que, dans la thalassémie à hémoglobine E, on a observé une résistance à P. vivax, mais non à P. falciparum. On n'a pu rattacher cette résistance à P. vivax à aucune des variables ci-après : teneur en hémoglobine F, nombre de réticulocytes, activité de la G-6-PD ou stabilité du glutathion réduit. Il faut toutefois mentionner qu'au cours d'expériences analogues en Thaïlande, l'infection par P. vivax a été contractée par des adultes hétérozygotes pour l'hémoglobine E et par des enfants thalassémiques à hémoglobine E (Kruatrachue et al., 1961). Dans une enquête sur l'infection palustre et ses rapports avec la distribution de l'hémoglobine E dans divers groupes d'âge d'une zone impaludée en Thaïlande, on a constaté que les sujets à hémoglobine A et à hémoglobine E étaient également sensibles au paludisme (Kruatrachue et al., 1962).

La résistance des Indiens à P. vivax et celle des Africains à P. falciparum pourraient l'une et l'autre s'expliquer par le fait que les parasites du paludisme se développent généralement mal dans les hématies des sujets hémoglobinopathes. On ne dispose pas de données suffisamment fondées au sujet de la résistance à P. vivax chez les Africains. Mais les renseignements relativement rares sur l'infection à P. falciparum chez les Indiens n'excluent pas absolument la possibilité d'un certain degré de résistance à ce parasite, parallèlement à une remarquable résistance à P. vivax.

Le mécanisme de la résistance observée chez les Indiens atteints de thalassémie à hémoglobine E reste pourtant obscur. On n'a pas de preuve directe que la présence d'un gène d'une anomalie de l'hémoglobine ou de thalassémie ait en soi une influence protectrice. Dans la série étudiée ici, la résistance observée ne s'expliquait pas non plus par la quantité d'hémoglobine F présente, ni par l'insuffisance de la G-6-PD qui s'y associait. De même, au cours de récents travaux en Thaïlande, il n'a pas toujours été possible d'établir une corrélation entre l'insuffisance de la G-6-PD et la résistance au paludisme (Kruatrachue et al., 1962).

Si l'on tente une évaluation d'ensemble des données dont on dispose sur la résistance à l'infection palustre, on constate qu'en plus d'une anomalie de l'hémoglobine et d'une insuffisance de la G-6-PD, d'autres facteurs doivent entrer en jeu. Seule une minorité de Noirs Américains présente ces caractères et on s'accorde généralement à reconnaître qu'il y en a un beaucoup plus grand nombre qui présente, après inoculation, une résistance considérable à plusieurs espèces de parasites du paludisme, notamment à P. vivax et à P. knowlesi. La différence de sensibilité des Noirs et des Blancs Américains lorsqu'ils n'ont pas été antérieurement exposés à l'infection donnerait à penser que d'autres facteurs, probablement de nature complexe ou polygénique, sont en jeu (Livingstone, 1961). Dans ces conditions, la différence de sensibilité des Indiens et des Thaïs pourrait être imputable à d'autres facteurs associés sans rapport direct avec les divers types d'hémoglobine.

Chez un sujet atteint d'anémie méditerranéenne et ayant contracté le paludisme, Caminopetros (1938) a observé une amélioration de l'anémie. Frappé par cette observation, il a impaludé par inoculation sept sujets atteints de cette anémie. Il a signalé un effet favorable du paludisme sur l'anémie. Dans la série étudiée ici, aucune amélioration de ce genre n'a été observée. Au contraire, l'infection palustre a été suivie d'une dégradation de l'état clinique et hématologique, comme prévu.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur gratitude aux Drs Sushila Swarup et A. K. Chatterjee, ainsi qu'à Shri S. K. Ghosh, du Service d'Hématologie de l'Indian Council of Medical Research, pour l'aide qu'ils leur ont accordée lors des essais relatifs à la G-6-PD et des épreuves de stabilité du GSH.

RESUME

On a constaté chez des sujets atteints de thalassémie avec hémoglobine E une forte résistance au paludisme expérimental à P. vivax. Sur une série de 11 malades de cette catégorie, 2 seulement ont pu être infectés, alors que dans le groupe témoin, 13 des sujets sur 14 ont aisément contracté le paludisme. On n'a pu établir aucune relation entre la résistance à P. vivax et des facteurs tels que la teneur en hémoglobine F, le nombre des réticulocytes, l'activité de la G-6-PD ou la stabilité du glutathion réduit dans les hématies.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allison, A. C. (1954) Brit. med. J., 1, 290
- Beutler, P. A. (1957) J. Lab. clin. Med., 49, 84
- Boyd, M. F. & Stratman-Thomas, W. K. (1933) Amer. J. Hyg., 18, 485
- Caminopetros, J. (1938) Ann. Méd., 43, 104
- Chatterjea, J. B. (1959) Abnormal haemoglobins, Symposium organisé par le CIOMS, Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 322
- Chatterjea, J. B., Saha, T. K., Ray, R. N. & Chaudhuri, R. N. (1956) Bull. Calcutta Sch. trop. Med., 4, 105
- Colbourne, M. J. & Edington, G. M. (1956) Brit. med. J., 1, 784
- Edington, G. M. & Lehmann, E. (1956) Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 15, 837
- Kruatrachue, M., Charoenlarp, P., Chongsuphaisidhi, T. & Harinasuta, C. (1962) Lancet, 2, 1183
- Kruatrachue, M., Na-Nakorn, S., Charoenlarp, P. & Suwanakul, L. (1961) Ann. trop. Med. Parasit., 55, 468
- Livingstone, F. B. (1961) Hum. Biol., 33, 205
- Marks, P. A. (1957) J. clin. Invest., 36, 913
- Raper, A. B. (1955) Brit. med. J., 1, 1186
- Singer, K., Chernoff, A. I. & Singer, L. (1951) Blood, 6, 413

Le but des documents de la Série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.