

## Fréquence du facteur rhumatoïde dans l'accès palustre simple et grave au CHU de Cocody à Abidjan

### *Frequency of rheumatoid factor in simple and severe malaria at Cocody University Hospital in Abidjan*

Koffi N'Guessan<sup>1</sup>

Correspondance

Koffi N'guessan

Tel. (+255) 01009370

Courriel : koffi.nguessan@live.fr

#### Summary

**Context and objective.** Rheumatoid factors (RF), autoantibodies usually found in autoimmune diseases, can also be detected in some infectious pathologies such as malaria. This study aimed to determine the frequency of RF in children with simple and severe malaria. **Methods.** A cross sectional descriptive and analytical study among 260 children (range: 0 month and 15 years old) attending Cocody University Hospital for malaria (parasitaemia > 2000/ $\mu$ L) was conducted, between March and December 2013. RF screening was tested by indirect agglutination and odds ratio estimated impact of malaria on RF secretion. **Results.** Frequency of severe malaria was 78.8%. Severe anemia and neurological complications were the most frequent major signs. Frequency of FR was 17.3%. FR induction was more accentuated during severe than simple malaria (OR = 2.42). Anemic and neurologic forms of malaria had been encountered as factors of FR generation (OR >1). **Conclusion.** Roughly one out of five patients having severe malaria exhibit FR, which is frequent in the anemic form of severe malaria.

**Key words:** severe malaria, children, rheumatoid factor, Plasmodium falciparum

Received date: 18 December 2017

Accepted date: 7 May 2018

<sup>1</sup> Service d'Immunologie et Hématologie, CHU Cocody, Abidjan (Côte-d'Ivoire)

#### Résumé

**Contexte et objectif.** Les facteurs rhumatoïdes (FR), autoanticorps rencontrés dans les maladies autoimmunes, peuvent également être détectés dans certaines pathologies infectieuses comme le paludisme.

L'objectif de la présente étude était de déterminer la fréquence de FR dans les accès palustres simples et graves.

**Méthodes.** Etude transversale descriptive et analytique chez 260 enfants (âgés entre 0 et 15 ans) hospitalisés pour malaria sévère (avec parasitémie > 2000/ $\mu$ L) a été réalisée au CHU de Cocody entre mars et décembre 2013. Après la détection du FR par agglutination passive, le calcul de l'odds ratio a permis d'estimer l'impact des accès sur la sécrétion de FR.

**Résultats.** La fréquence du paludisme grave était de 78,8%. L'anémie sévère et les complications neurologiques prédominaient. La fréquence du FR était de 17,3%. La sécrétion de FR était accentuée au cours de l'accès grave que l'accès simple (OR=2,42). Les complications anémiques et neurologiques étaient les facteurs majeurs qui favorisaient la sécrétion du FR (OR > 1).

**Conclusion.** Près d'un patient sur cinq atteint de paludisme grave présente le facteur rhumatoïde qui était plus fréquent dans les formes graves du paludisme (en particulier l'anémie sévère).

**Mots-clés:** Paludisme grave, enfants, facteur rhumatoïde, Plasmodium falciparum

Reçu le 18 décembre 2017

Accepté le 7 mai 2018

#### Introduction

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont parmi les autoanticorps retrouvés le plus souvent dans les maladies autoimmunes et plus spécifiquement dans la polyarthrite rhumatoïde. Cependant ces autoanticorps peuvent être détectés dans d'autres pathologies non autoimmunes et quelques fois chez le sujet sain (1-3).

Dans les pathologies infectieuses (virus, bactéries, parasites), la sécrétion du FR fait suite à une réponse immunitaire secondaire au pathogène. Cette sécrétion habituellement transitoire contribue à la défense de l'hôte contre le parasite (4). Dans le paludisme, la présence de FR a été rapportée avec une prévalence de 15% à 18% (4), en dehors de tout contexte autoimmun.

Dans les pays à haut niveau de transmission comme l'Afrique Subsaharienne (ASS), le paludisme chez l'enfant est caractérisé par des accès le plus souvent sévères (forme anémique ou neuropaludisme) avec des parasitémies souvent très élevées (5-6). En 2013 selon un rapport de l'OMS sur la Côte-d'Ivoire (7), le paludisme représentait 43% de consultations, 62% des hospitalisations des enfants de moins de 5 ans, et 11,8% de mortalité infantile. Cette situation devrait inciter la recherche des facteurs pronostiques du paludisme grave. Malheureusement la recherche des facteurs immunologiques n'a pas encore été réalisée formellement dans notre pays. L'objectif de la présente étude était de déterminer la fréquence du FR dans les épisodes des accès simples ou graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant et son impact sur l'occurrence des complications du paludisme.

## Méthodes

### *Nature, cadre et période de l'étude*

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique ayant enrôlé, 260 enfants âgés de 4 mois à 15 ans, admis dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody (Abidjan – Côte-d'Ivoire), entre mars 2013 et décembre 2013. Etaient éligibles, tout enfant avec diagnostic de paludisme sur la base d'évidence parasitologique. Le seuil minimal de parasitémie retenu était de 2000/ $\mu$ L (en raison de la fréquence du portage asymptomatique des parasites dans la population). Un consentement éclairé écrit était préalablement obtenu des parents avant la participation à l'étude. Les enfants présentant un paludisme associé à une autre infection (bactérienne, virale) au vu des renseignements cliniques du dossier du malade, de l'hémogramme et du bilan infectieux avaient été exclus. Aucun patient n'avait d'antécédents de maladies autoimmunes susceptibles de générer des autoanticorps.

### *Bilan immunologique*

Des prélèvements de sang total ont été effectués chez les patients puis acheminés ensuite au laboratoire d'immunologie et d'hématologie du CHU de Cocody. Après centrifugation à 3000 trs/min pendant 3 min, le sérum obtenu a été utilisé pour le dosage du FR par la technique classique d'agglutination passive avec le Kit Humatex RF® 40053 des laboratoires Human.

### *Paramètres d'intérêt*

Les paramètres d'intérêt comprenaient : l'âge, le sexe, le type d'accès (simple ou grave), les critères majeurs d'accès grave (prostration, troubles de conscience, détresse respiratoire : battement continu des ailes du nez, convulsions répétées au moins 2/24h, état de choc avec une pression artérielle systolique PAS < 50 mmHg avant 5 ans, PAS < 80 mmHg après 5 ans), œdème pulmonaire (radiologique), saignement anormal, hémoglobinurie clinique (urine coca cola), anémie sévère (hémoglobine < 5 g/dL), ictère, hypoglycémie (glycémie = 0,6 g/dL), acidose (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L), hyperlactatémie (lactate artériel plasmatique > 5 mmol/L), insuffisance rénale (diurèse < 12 mL/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge), une rétinopathie, la densité parasitaire et le FR.

### *Analyses statistiques*

Les données ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel EPI INFO 2002. Le test exact de Fischer a été utilisé pour comparer les pourcentages au seuil de signification  $p = 0,05$  et le calcul de l'odds ratio (OR) a permis d'estimer l'impact des accès simple et grave sur la sécrétion de FR.

## Résultats

### *Profil clinique et biologique de la population d'étude*

Les enfants de 0-4 ans représentaient la tranche d'âge la plus importante de notre population d'étude avec un effectif de 196

(75,5%). Le sex-ratio M/F était de 0,85. Le paludisme grave était prépondérant (78,8%). Parmi les 205 enfants souffrant de paludisme grave, les complications rencontrées étaient l'anémie sévère (35,1%), les convulsions répétées (30,7%), une rétinopathie (28,8%), la détresse respiratoire (20,5%), le trouble de la conscience (17,1%), l'hypoglycémie (5,9%), l'hémoglobininurie (4,4%), la prostration (3,4%) et l'état de choc (2,4%). Les convulsions répétées, le trouble de la conscience, la rétinopathie et l'anémie sévère étaient les symptômes le plus souvent associés aux autres signes de gravité.

#### Fréquence du facteur rhumatoïde et son impact dans les complications du paludisme

La fréquence du FR dans la présente étude était de 17,3% (45 enfants sur les 260) se recrutant surtout dans le paludisme grave (40 cas/45 soit 88,8%), dans le sexe masculin (75,5%) et dans la tranche d'âge de 0 à 4 ans (35 cas/45, 78%).

La distribution du FR selon le type d'accès palustre est consignée dans le tableau 1 qui montre que le FR était plus fréquent dans le paludisme grave (20%) que dans l'accès palustre simple (9%) sans différence statistique significative ( $p = 0,0891$ ).

**Tableau 1. Distribution du facteur rhumatoïde selon le type d'accès palustre**

	Facteur rhumatoïde		<i>p</i>
	Positif n (%)	Négatif n (%)	
Accès grave n= 205	40 (20)	165 (80)	0,0891
Accès simple n= 55	5 (9)	50 (91)	
Intervalle de confiance à 95% [0.0085 ; 3.8297] OR=2,42			

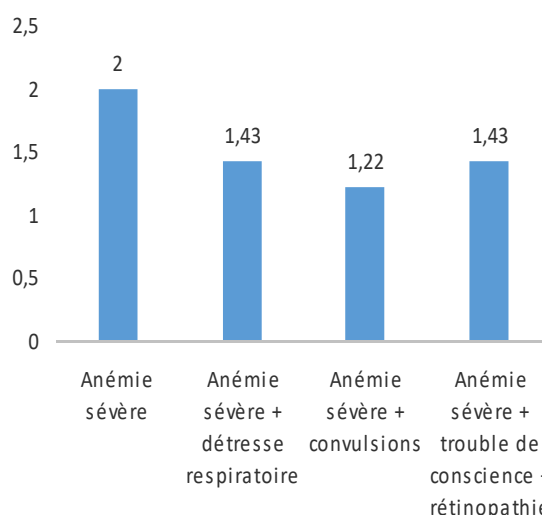
Toutefois le facteur rhumatoïde était associé 2,42 fois au paludisme grave (OR=2,42).

La distribution du FR en fonction des signes de gravité du palustre est listée dans le tableau 2 qui montre le FR est plus fréquent chez les patients anémiques ayant convulsé (50%) ou anémique très sévère (26,6%).

**Tableau 2. Distribution du facteur rhumatoïde en fonction des signes de gravité palustre**

Critères de gravité	Facteur rhumatoïde			
	Positif	Négatif	%	
anémie sévère	20	55	26,6	(n=75)
anémie sévère + détresse respiratoire	5	15	25,0	(n=20)
anémie sévère + convulsions	5	5	50,0	(n=10)
anémie sévère + trouble de la conscience + rétinopathie	5	15	25,0	(n=20)

L'OR de la sécrétion de FR dans quelques formes graves du paludisme est illustré dans la figure 1.



**Figure 1. Impact sur la sécrétion de facteur rhumatoïde de certains signes de gravité**

#### Discussion

En Côte-d'Ivoire, un des pays hyper endémique du paludisme, les enfants de moins de 5 ans payent un lourd tribut du au paludisme. Dans la présente étude, ce sont surtout les enfants de 0-4 ans qui étaient les plus vulnérables.

17,3% des enfants examinés ont sécrété le FR. Ce résultat est comparable aux données de la littérature qui ont rapporté une fréquence entre

15% et 18% (4). Ce qui montre effectivement que cet autoanticorps était produit au cours du paludisme. Les explications possibles d'induction d'autoanticorps dans les maladies infectieuses qui ont été évoquées comprennent entre autre la réactivité croisée entre les antigènes étrangers et les protéines-hôte, la modification des protéines-hôte et l'infection directe ou la modulation des cellules du système immunitaire. En effet, au cours du paludisme, plusieurs auteurs évoquent une production de mitogènes qui activent les lymphocytes B polyclonaux (8), le catabolisme continu des érythrocytes et peut-être plus important encore, la variation antigénique à la surface du parasite qui pourraient expliquer la fréquence élevée des autoanticorps (9). Il a été également montré que plusieurs immunogènes de *P. falciparum* contiennent des séquences répétitives apparentées qui joueraient un rôle important pour dérouter la réponse immunitaire de l'hôte et conduisent ainsi à une augmentation du nombre de mutants somatiques avec pour effet une autoréactivité (10).

L'analyse de la sécrétion de FR dans l'accès simple comparé à l'accès grave avait montré qu'il n'y avait pas de différence significative (tableau I). Cependant la sécrétion de FR dans l'accès grave était 2,42 fois plus présente que dans un accès simple (tableau 1).

En effet, les FR sont produits en conséquence d'une réponse immunitaire secondaire au pathogène et cette sécrétion serait d'autant plus importante selon la gravité de l'accès. Cette sécrétion habituellement transitoire contribue ainsi à la défense de l'hôte contre le parasite (4). La propension d'induction de FR dans l'accès grave plus que dans l'accès simple serait une réponse plus accrue du système immunitaire à l'agression de l'hôte par le parasite. Dans notre contexte de forte endémie, les accès sont le plus souvent sévères (forme anémique ou neuropaludisme) avec des parasitémies souvent très élevées (5,6). On peut évoquer l'hypothèse que le parasite active

la synthèse du FR, et que cette activation serait d'autant plus importante que la densité parasitaire augmente. Ce constat est corroboré par les travaux de Sombo *et al.* qui avaient montré qu'il existait une forte corrélation entre la densité parasitaire et la sécrétion de FR (11). Dans la présente étude, l'estimation de l'impact des signes de gravité du paludisme sur la sécrétion de FR par le calcul de l'OR a montré que les signes de gravité de l'accès sévère chez l'enfant semblaient être corrélés à la sécrétion du FR. La gravité du tableau clinique favorisait en effet la sécrétion de FR (OR > 1). Ces signes de gravité étaient notamment l'anémie et les troubles neurologiques qui représentent les formes les plus retrouvés dans notre contexte à haut niveau de transmission (Afrique subsaharienne) (6,12). Les FR sont généralement des anticorps IgM polyréactifs de faible affinité produits par les lymphocytes B CD5+ étaient donc plus induits lors de l'accès grave et étaient habituellement transitoires et non préjudiciables (13-15). Bien au contraire, ils jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre l'infection. Cette réponse contre le pathogène se développe aussi bien au niveau cellulaire qu'humoral. Au plan cellulaire, le lymphocyte B CD5+ producteur de FR joue le rôle d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA) en favorisant la réponse contre le pathogène et au niveau humoral, ces FR vont augmenter la clairance des complexes immuns en se liant au fragment cristallisable (Fc) des IgG dirigés contre le pathogène (4). En somme l'impact net de la production de FR pendant l'infection palustre pourrait avoir un effet protecteur pour l'hôte (4, 16), et ce d'autant plus que l'accès serait sévère.

## Conclusion

Cette étude a permis de constater que la fréquence de FR était de 17,3% au cours du paludisme chez les enfants. Les signes de

gravité du paludisme accentuaient la sécrétion du FR de faible affinité en réponse à l'agression de l'hôte par le *P. Falciparum*. L'induction de FR avait un rôle important dans la réponse de l'hôte à *P. Falciparum* car elle contribuerait à la défense de l'hôte et était prépondérante en cas d'accès grave.

*Conflit d'intérêt*: aucun

#### *Contribution des auteurs*

Koffi N'guessan a conçu, rédigé et révisé le manuscrit.

#### Références

1. Børretzen M, Chapman C, Natvig JB, and Thompson KM. Differences in mutational patterns between rheumatoid factors in health and disease are related to variable heavy chain family and germ-line gene usage. *European Journal of Immunology* 1997; **27** (3): 735-741
2. Simard JF, Holmqvist M. Rheumatoid factor positivity in the general population. *BMJ* 2012; **345**: e5841.
3. Tasliyurt T, Kisacik B, Kaya SU, Yildirim B, Pehlivan Y, Kutluturk F *et al.* The frequency of antibodies against cyclic citrullinated peptides and rheumatoid factor in healthy population: a field study of rheumatoid arthritis from northern turkey. *Rheumatology International* 2013; **33** (4): 939-942
4. Newkirk MM. Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity? *Clinical Immunology* 2002; **104** (1): 1-13
5. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet* 2014; **383** (9918): 723-735
6. Dondorp AM, Lee SJ, Faiz MA, Mishra S, Price R, Tjitra E *et al.* The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. *Clin Infect Dis.* 2008; **47** (2): 151-157
7. WHO Aperçu de la stratégie de Coopération avec la Côte d'Ivoire, mai 2013 [http://www.int/country/focus/cooperation\\_strategy/ccsbrief.civ.f.pdf](http://www.int/country/focus/cooperation_strategy/ccsbrief.civ.f.pdf) consulté le 07/02/2018
8. Rosenberg, YJ. Autoimmune and polyclonal B-cell responses during murine malaria. *Nature* 1978; **193**: 170-172
9. Hommel M, David PH, Oligino LD. Surface alterations of erythrocytes in Plasmodium falciparum malaria. Antigenic variation, antigenic diversity, and the role of the spleen. *J. exp. Med.* 1983; **157** (4): 1137-1148
10. Anders RF, Shi PT, Scanlon DB, Leach SJ, Coppel RL, Brown GV *et al.* Antigenic repeat structures in proteins of Plasmodium falciparum. Synthetic peptides as antigen. *Ciba Foundation Symposium* 1986; **119**: 164-183
11. Sombo MF, Dasse SR, Akré DP, N'guessan K, Sangare MA. Fréquence du facteur rhumatoïde chez les sujets sains vivant dans une zone d'endémie palustre. *Rev. Int. Sc. Méd.* 2006; **8** (2): 13-17
12. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJM. Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to Plasmodium falciparum. *Nature* 1977; **270**: 171-173
13. Slaughter L, Carson DA, Jensen FC. In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. *Journal of Experimental Medicine* 1978; **148** (5): 1429-1434
14. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; **91** (5): 528-534
15. Westwood OM.R, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology* 2006; **45** (4): 379-385
16. Dresser D.W, A. Popham M. Induction of an IgM anti (bovine) IgG response in mice by bacterial lipopolysaccharide. *Nature* 1976; **264** (5586): 552-554