

La néphropathie liée au paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant dans deux services pédiatriques universitaires sénégalais : à propos de 79 cas

Nephropathy related to severe *Plasmodium falciparum* malaria in children in two Senegalese university pediatric departments: about 79 cases

Younoussa Kéita¹, Mouhamadou Moustapha Cissé², Assane Sylla¹, Fatou Ly⁴, Djibril Boiro³, Aliou Abdoulaye Ndongo¹, Binoutiri Lindsey Egounlety¹, Amadou Sow¹, El Hadji Fary Ka², Ousmane Ndiaye³, Boucar Diouf², Mouhamadou Guélaye Sall¹

1. Service de pédiatrie du CHU A. Le Dantec Tel:(221) 33 822.46.70 Email: mgsall@gmail.com ;

2. Service de néphrologie du CHU A. Le Dantec, Tel: 33 889.38.31 Email: nephrologiehald@gmail.com ;

3. Service de pédiatrie de l'hôpital d'enfants Albert Royer CHU Fann Tel: (221) 33 825.07.78 Email: aliou.ndongo@yahoo.fr

4. Service de pédiatrie de l'hôpital de Pikine : fatouly@ymail.com

Auteur correspondant : KEITA Younoussa. Adresse professionnelle : Pédiatre, Assistant, Hôpital Aristide Le Dantec, Université Cheikh Anta Diop, International society of nephrology (ISN) fellow Tel : 0022177533 43 81 Email : younouss_keith@yahoo.fr

Résumé

Objectif : La gravité du paludisme est liée à ses possibles complications viscérales. Le but de ce travail était de décrire les complications rénales contemporaines de l'épisode infectieux du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant.

Patients et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique en milieu hospitalier pédiatrique du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2014. Était inclus tout patient présentant une complication rénale contemporaine de l'épisode infectieux palustre confirmé. L'analyse des données uni et bivariées était faite grâce au logiciel SPSS 20.0.

Résultats : Durant la période d'étude, 189 cas de paludisme grave étaient hospitalisés, parmi lesquels 41,80% (n=79) enfants présentaient une atteinte rénale contemporaine. L'âge moyen des enfants était de $7,9 \pm 4,04$ ans. Les types de néphropathie étaient représentés en ordre décroissant par la nécrose tubulaire aiguë (NTA) dans 56,9% (n=45), la glomérulonéphrite aiguë (GNA) dans 08,8% (n=7), l'hémoglobinurie macroscopique (HM) dans 07,5% (n=6), le syndrome hémolytique et urémique (SHU) dans 3,8% (n=3) et la fièvre bilieuse hémoglobininurique dans 1,26% (n=1). Sur le plan thérapeutique, la quinine était administrée à 90% (n=71) des patients tandis que l'artéméther était utilisé dans 10% (n=8) des cas. La guérison avec une récupération complète de la fonction rénale était notée chez 78,48% (n=62) des patients. Les facteurs de mauvais pronostic fonctionnel rénal étaient l'anurie (p=0,04) et la présence d'une GNA (p=0,003).

Conclusion : La NTA et la GNA constituaient les deux tableaux les plus retrouvés chez les patients. Les auteurs recommandent l'évaluation systématique de la fonction rénale et la prévention de la NTA au cours du paludisme grave de l'enfant.

Mots clés : Paludisme grave, atteintes rénales, enfants, Dakar.

Summary

Aim: The severity of malaria is linked to its possible visceral complications. The purpose of this work was to describe the contemporary kidney complications of the infectious episode of severe malaria with *Plasmodium falciparum* in pediatric hospital.

Result: During the study, 189 cases of severe malaria were hospitalized, including 41.80% (n = 79) children with contemporary renal impairment. The mean age of the children was 7.9 ± 4.04 years. Acute tubular necrosis (ATN) in 56.9% (n = 45), acute glomerulonephritis (AGN) in 8.8% (n = 7), macroscopic hemoglobinuria (MH) in 0.75% (n = 6) Hemolytic uremic syndrome (HUS) in 3.8% (n = 3) and hemoglobinuric fever in 1.26% (n = 1). For treatment, quinine was administered to 90% (n = 71) of patients while artemether was used in 10% (n = 8) of the cases. Healing with complete recovery of

renal function was noted in 78.48% (n = 62) of patients. Patients with poor renal prognosis were anuria (p = 0.04), and presence of AGN (p=0.003).

Conclusion: ANT and AGN were the two most common findings in our patients. Autors recommend the systematic evaluation of renal function and prevention of ANT during severe malaria of the child.

Key words: Severe malaria, kidney disease, children, Dakar.

INTRODUCTION

Les complications rénales du paludisme grave à *Plasmodium Falciparum* (Pf) font partie des complications les plus redoutables [1,2]. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) en est la manifestation la plus fréquemment décrite [3-5]. La prévalence de l'IRA lors d'une infection grave à Pf peut atteindre 60 % [6]. L'objectif visé dans ce travail était de décrire par ordre de fréquence les complications rénales contemporaines de l'épisode infectieux du paludisme grave à Pf en milieu hospitalier pédiatrique à Dakar.

PATIENTS ET METHODES

L'étude a été conduite dans les services de pédiatrie des hôpitaux universitaires Aristide le Dantec et Albert Royer. Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique sur une période de quatre ans allant de janvier 2011 à décembre 2014. La population d'étude était des patients hospitalisés pour paludisme à Pf avec au moins la présence d'un des signes de gravité du paludisme établis par l'OMS en 2000 [2]. Tout patient présentant une complication rénale aiguë contemporaine de l'épisode infectieux palustre était inclus.

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique connue ou ayant des antécédents cliniques évocateurs ont été exclus de l'étude. Une co-morbidité était exclue chez les patients par la négativité des hémocultures, des uro-cultures, des coprocultures, du test d'Emmel et du dosage des ASLO mais aussi par la normalisation de la glycémie.

La biopsie rénale n'était pas pratiquée chez les patients à cause du caractère aiguë de l'atteinte rénale. Les types de néphropathie étaient retenus sur un faisceau d'arguments cliniques (antécédents, histoire des symptômes, appréciation de la diurèse et de l'aspect des urines, bandelettes urinaires, examen physique) et paracliniques (urée sanguine, créatininémie, sédiment urinaire, pro-

téinurie, compte d'Addis, examen cyto bactériologique des urines, ionogramme, échographie rénale).

La créatinine était dosée par la méthode de Jaffé modifiée sur automate et la valeur obtenue était comparée à la valeur normale pour l'âge [7]. La nécrose tubulaire aiguë (NTA) était définie par une élévation aiguë de la créatininémie avec une protéinurie tubulaire, sans hématurie, sans œdèmes, ni hypertension artérielle associée ou non à des anomalies de la diurèse. La glomérulonéphrite aiguë (GNA) était retenue devant l'apparition brutale d'un syndrome néphritique aigu défini par la présence d'une hypertension artérielle (HTA), d'œdèmes de type rénal, d'une hématurie macroscopique et d'une protéinurie < 50 mg/kg/J. Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) correspondait à la présence d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une l'IRA.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) était définie par l'apparition brutale d'une hémoglobinurie macroscopique suite à une prise de quinine, d'un ictère, d'une IRA oligurique et d'une anémie hémolytique. L'hémoglobinurie macroscopique (HM) était retenue devant l'émission d'urine de couleur rouge porto avec présence d'hémoglobine à la bandelette urinaire et une absence d'hématies au compte d'Addis. L'IRA fonctionnelle était retenue devant l'apparition brutale d'une oligurie ou d'une anurie sans protéinurie, ni hématurie associée à une élévation plus importante de l'urée sanguine par rapport à la créatininémie. Les patients étaient traités par la quinine ou par l'artéméther.

L'évolution favorable était définie par une goutte épaisse négative et une récupération complète de la fonction rénale. Les données recueillies étaient l'âge, le sexe, la date d'hospitalisation, les signes clinico-

biologiques, le traitement administré et l'évolution. Les données étaient analysées avec le logiciel SPSS 20.0.

L'étude descriptive était réalisée par le calcul des fréquences, pour les variables qualitatives et par le calcul des moyennes avec leur écart-type pour les variables quantitatives. Les moyennes et les pourcentages étaient comparés par le test de Student. Le seuil de significativité était retenu pour les valeurs de p strictement inférieures à 0,05 en analyse bi variée.

RESULTATS

Durant la période d'étude, 189 cas de paludisme grave étaient hospitalisés, parmi lesquels 41,80% (n=79) présentaient des complications rénales (Figure 1).

Le paludisme à Pf était confirmé chez tous les malades. La densité parasitaire moyenne était de $20\ 802,57 \pm 60\ 483,59$ parasites/ μ L. L'âge moyen des enfants était de $7,9 \pm 4,04$ ans avec une sex-ratio de 1,47. Dans la majorité des cas, les patients étaient reçus en octobre soit 30,38% (n=24) et en novembre soit 34,18% (n=27) (Figure 2).

Le délai moyen d'hospitalisation était de $8,31 \pm 13,19$ jours. La fièvre était présente dans 74,32% (n=55). L'oligo-anurie était retrouvée chez 33% (n=26) des patients. Le syndrome œdémateux de type rénal était présent chez 05% (n=04) des patients et l'hypertension artérielle était retrouvée chez 08,86% (n=07) des cas. L'hémoglobininémie était inférieure à 5 g/dL chez 15,19% (n=12) des patients. Une hyponatrémie était notée chez 78,9% (n=41). Le débit de filtration glomérulaire était diminué dans 93,7% (n=74) des cas avec une créatininémie moyenne de $18,12 \pm 32,39$ mg/L. La protéinurie était présente chez 04% (n=05) des patients. Une hématurie était présente chez un patient.

Les types de néphropathie étaient représentés par ordre décroissante par la NTA dans 56,9% (n=45), par la GNA dans 08,8% (n=7), par l'HM dans 07,5% (n=6), par le SHU dans 03,8% (n=3) et par la FBH dans 01,26% (n=1) (Figure 1).

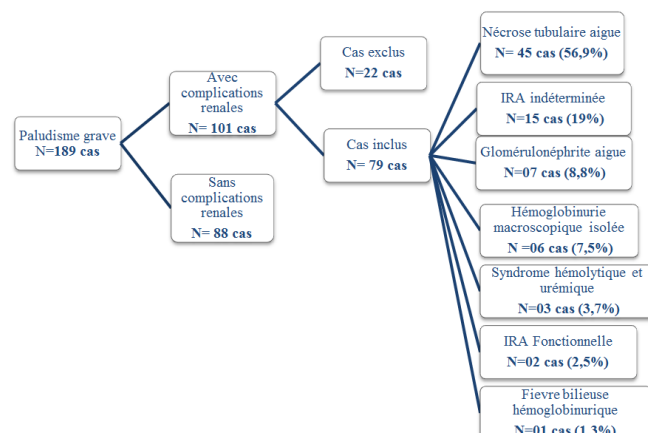


Figure 1 : Diagramme de flux des complications rénales du paludisme grave chez les enfants

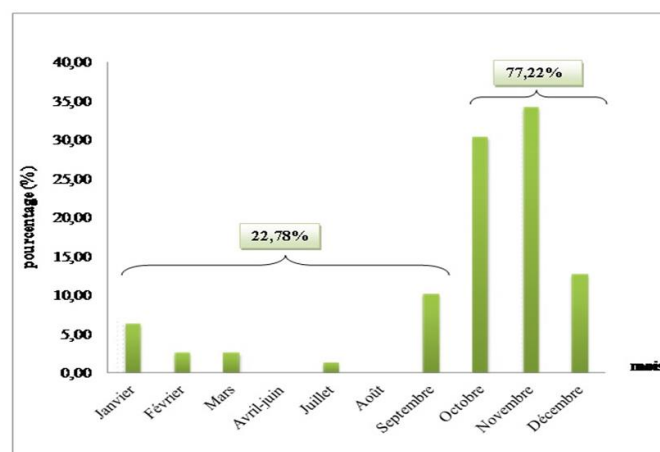


Figure 2 : Incidence des complications rénales du paludisme grave à Pf selon le mois d'hospitalisation

Dans 19% (n=15), le type de néphropathie n'a pu être déterminé en l'absence de biopsie rénale. Les signes de gravité du paludisme chez les patients sont présentés dans le Tableau I.

Tableau I : Fréquence des signes de gravité du paludisme chez nos patients

Signes de gravité du paludisme		n	%
Signes cliniques	Coma	43	54,4
	Crises convulsives	33	41,77
	Troubles du comportement	8	10,13
	Prostration	2	2,53
	Ictère	26	32,91
	Hypoglycémie	2	2,53
	Collapsus	2	20,00
	Hémoglobinurie macroscopique (urine coca cola)	5	6,33
Signes biologiques	IRA	74	93,67
	Anémie	17	21,52
	Hyperparasitémie	9	11,39
	Coagulation intravasculaire disséminée	2	2,53

Sur le plan thérapeutique, la quinine était administrée à 90% (n=71) des patients tandis que l'artéméther était utilisé dans 10% (n=8) des cas. Dans l'étude, 04 enfants soit 5,1% avaient reçu une phytothérapie. L'hémodialyse était réalisée chez 7,6% (n=6) des patients sur cathéter fémoral. La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,57±10,61 jours. La guérison et la récupération complète de la fonction rénale étaient notées chez 78,48% (n=62) des patients. La durée moyenne de récupération était de 12,33±4,62 jours. Une évolution vers la chronicité était notée chez 1,27% (n=1) patient. Le décès était constaté chez 12,66% (n=10) des patients. La présence de l'hémoglobinurie macroscopique n'était pas associée à un mauvais pronostic rénal (p=0,007). Les facteurs de mauvais pronostic fonctionnel rénal étaient l'anurie (p=0,04) et la présence d'une GNA (p=0,003).

DISCUSSION

La prévalence des complications rénales du paludisme est diversement appréciée allant jusqu'à 60% en cas d'infection grave [6, 8, 9]. Cette prévalence n'est pas homogène en Afrique du fait d'études de type différent et réalisées dans des services différents. Les enfants âgés de plus de cinq ans sont les plus touchés car l'IRA s'observerait généralement

chez les enfants qui ont eu plusieurs accès palustres [10]. De plus, les plus âgés sont mal protégés par les mesures de santé publique et par les parents devenant de moins en moins vigilants à mesure que l'enfant grandissait [11]. Le délai moyen d'hospitalisation était de 8,31 jours dans cette étude. Ce délai était beaucoup plus long au Sénégal où il était de 21 jours [12].

Selon les auteurs, un long délai constitue un facteur de mauvais pronostic [13,14]. Plus de 75% des patients ont été reçus au cours du 4^{ème} trimestre de l'année. Cette répartition du paludisme est classique et correspond aux données épidémiologiques collectées en routine [11]. Les signes évocateurs des complications rénales sont souvent frustes et passent inaperçus [6]. D'où l'intérêt de l'exploration systématique de la fonction rénale au cours du paludisme grave [15,16].

Sur le plan lésionnel, la NTA constituait la principale lésion anatomo-clinique quelque soit l'âge de l'enfant [6,17]. Au Vietnam, tous les patients avaient une nécrose tubulaire aigue [18]. Dans cette étude, la nécrose tubulaire était retenue chez plus de la moitié des cas (56,9%). Au Sénégal, les auteurs ont rapporté 63,6% de NTA et 27,27% de glomérulonéphrite aigue dans leur étude [19]. L'atteinte glomérulaire peut s'observer dans 20 à 70 % des cas. Histologiquement, on note une discrète prolifération endocapillaire et une augmentation de la matrice mésangiale, parfois associées à un épaississement irrégulier des membranes basales glomérulaires. Des hématies parasitées sont fréquentes dans les capillaires glomérulaires, péricapillaires et sous capsulaires [6]. Les autres néphropathies retrouvées chez les patients étaient le SHU et la FBH. Les lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) étaient décrites chez les enfants en Côte d'Ivoire et au Sénégal [19-20].

Des cas de FBH ont été décrits dans les études au Sénégal, au Burkina et au Mali [21,22,23]. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est également fréquemment associé à ce syndrome, cependant, son rôle n'est pas déterminant car la FBH a été décrite chez les patients atteints de déficit en G6PD

qui prenaient la quinine pour le paludisme grave [23]. Les mécanismes physiopathologiques de ces lésions ont été relatés dans de nombreuses études évoquant des facteurs hématologiques, hémodynamiques, toxiques, immunologiques et des phénomènes de microangiopathie thrombotique [6, 12, 22, 24].

Sur le plan thérapeutique, la quinine base a été la molécule la plus administrée dans cette étude. En effet 75,95% (n=60) des patients l'ont reçue. Dans une étude au Sénégal, la quinine était administrée dans 81,8% des cas [19]. Ce résultat est similaire à celui de Brazzaville où les auteurs rapportent que 82,5% des patients avaient reçu un traitement à base de quinine [25].

A Cotonou, dans une étude incluant 54 enfants, la quinine a été administrée dans 96,30% des cas [26]. Les résultats de ces trois études sont similaires à ceux dans ce travail démontrant la place de choix qu'occupe la quinine dans le traitement du paludisme grave et ce en rapport avec son mécanisme d'action rapide et son action directe sur l'espèce plasmodiale du paludisme [27]. Des antibiotiques comme la doxycycline peuvent également être utilisés en association avec la quinine [27]. Cependant il existe une toxicité rénale avec la quinine qui ne devrait pas être négligée [24]. Ainsi en Inde, seul 18% des patients ont reçu la quinine contre 80% qui ont reçu de l'artésunate [28].

En fait, l'OMS recommande de traiter toutes les formes de paludisme grave chez l'adulte et l'enfant par l'artésunate. Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'artéméthér ou la quinine [27,29,30]. Sur le plan évolutif, les lésions aiguës sont passagères, réversibles et réagissent favorablement aux antipaludéens [6,31]. Dans la présente étude, une récupération complète de la fonction rénale était notée chez 86,1% (n=68) des patients. Ces résultats sont comparables à ceux de Kinshasa et de Cotonou qui rapportaient respectivement 87,5% et 92,59% de cas d'évolution favorable [10,26]. Les facteurs de mauvaise récupération rénale étaient constitués par l'anurie et la GNA dans cette étude.

CONCLUSION

L'atteinte rénale contemporaine à l'épisode infectieux du paludisme grave était fréquente et variée chez les patients. La néphropathie doit être recherchée systématiquement chez l'enfant atteint de paludisme grave. La NTA et la GNA étaient les types de néphropathie les plus retrouvés. La récupération complète de la fonction rénale était obtenue chez plus de trois quart des patients. La prévention surtout de la NTA devrait être une priorité dans la prise en charge du paludisme grave chez l'enfant. En effet, Il faut maintenir un état hémodynamique satisfaisant du patient, maintenir une oxygénation tissulaire normale et éviter une toxicité rénale liée aux médicaments.

REFERENCES

1. Gbadoé AD, Kini-Caussi M, Koffi S, Traoré H, Atakouma DY, K.Tatagan-Agbi K, et al. Évolution du paludisme grave de l'enfant au Togo de 2000 à 2002. *Med inf* 2006 ; 36 (1): 52-54.
2. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (1): 1-90.
3. Barsoum RS. Malarial Acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(11): 2147 -2157.
4. Kouame K, Brouh Y, Soro L, Bissagnéné E, Eholié S, Amonkou A, et al. Paludisme grave chez les expatriés en réanimation à Abidjan. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002 ; 21(5): 359-364.
5. Souweine B, Heng AE, Deteix P. Insuffisance rénale aiguë au cours du paludisme grave. In : SAÏSSY JM, auteur. Paludisme grave. Paris : Rueil-Malmaison ; 2001. 93-103.
6. Pakasa NM, Sumaili EK. Particularités anatomopathologiques de la maladie rénale du sujet de l'Afrique sub-Saharienne : revue synthétique des données de la République démocratique du Congo. *Ann Pathol* 2012;32 (32) :40-52.
7. Allain-Launay E, Roussey-Kesler G. Insuffisance rénale chronique de l'enfant. *Presse Med* 2011; 40 (11): 1028-1036.
8. Chaparro-Narvaez PE, Lopez-Perez M, Rengifo L, Padilla MJ, Herrera S. Clinical and epidemiological aspects of complicated malaria in Colombia, 2007–2013. *Malar J* 2016;15(1) :269.

9. Zaki SA, Shenoy P, Shanbag P. Acute Renal Failure Associated with Malaria in Children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24 (2):303-308.
10. Kunuanunua TS, Nsibu CN, Gini-Ehungu JL, Bodi JM, Ekulu PM, Situakibanza H et al. Insuffisance rénale aiguë dans les formes graves du paludisme chez les enfants vivant à Kinshasa. *Nephrol Ther* 2013; 9 (3): 160-165.
11. Keita Y, Sylla A, Thiongane A, Sall MG. Prévalence actuelle du paludisme chez les enfants fébriles au Sénégal. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 (4): 415-416.
12. Camara B, Diagne NR, Faye PM, Fall M, Ndiaye JL, Ba M. Critères de gravité et facteurs pronostiques du paludisme chez l'enfant à Dakar. *Med mal inf* 2011 ; 41(2) : 63-67.
13. Faye O, Correa J, Camara B, Dieng T, Dieng Y, Gaye O et al. Létalité palustre en milieu pédiatrique dakarois: étude des facteurs de risque. *Med Trop* 1998; 58: 361-364.
14. Saïssy JM, Petrognani R, Rogier C. Du paludisme, à la parasitémie et à la mortalité. 49^{ième} Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier masson ; 2007. 259-269.
15. Kissou SA, Cessouma R, Barro M, Traoré H, Nacro B et al Insuffisance rénale aiguë et paludisme à Plasmodium falciparum : à propos d'un cas. *Arch Pediatr* 2012;19 (1):34-37.
16. Ramdani B, Zamd M, Hachim K, Soulami K, Ezzahidy M, Souiri M et al. Glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses. *Nephrol Ther* 2012;8(4): 247-258.
17. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis* 2008;45(2):83-97.
18. Trang TT, Phu NH, Vinh H, Hien TT, Cuong MB, Chau TT et al. Acute renal failure in patients with falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1992; 15(5): 874-880.
19. Kane Y, Keita AI, Lemrabott AT, Tondi ZMM, Faye M, Tondi ZMM, al. Acute Renal Failure in Severe Malaria in West Africa: A Retrospective Study Conducted between 2011 and 2014 at Aristide Le Dantec Hospital in Dakar, Senegal. *J Kidney* 2017; 3 (1):136.
20. Adonis-Koffy L. Plasmodium falciparum responsable d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU)? *Arch Pediatr* 2004 ; 11(1) : 55-56.
21. Thiongane A, Ndongo AA , Faye PM, Sylla A, Kéita Y, Boiro D et al. Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) de révélation tardive: à propos d'un cas au CHU de Dakar. *Pan Afr Med J* 2015 ; 22: 301.
22. Lengani A, Kargougou D, Fogazzi GB, Laville M. L'insuffisance rénale aiguë au Burkina Faso. *Nephrol Ther* 2010; 6(1):28-34.
23. Oumar AA, Poudiougou B, Sylla M, Sall A, Konaté S, Togo B et al. La fièvre bilieuse hémoglobinurique chez l'enfant : à propos de 3 observations à Bamako. *Arch Pediatr* 2007;14 (8): 993-995.
24. Leroy F, Bridoux F, Abou-Ayache R, Belmouaz S, Desport E, Thierry A. Nécrose corticale rénale bilatérale induite par la quinine. *Nephrol Ther* 2008; 4 (3):181-186.
25. Okoko AR, Oya SA, Moyen E, Kambourou J, Ekouya-Bowassa G, Atanda HL et al. Paludisme grave de l'enfant au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville. *J Pediatr Puericult* 2016 ; 29 (6): 304-309.
26. Lalya F, Sagbo G, Bagnan-Tossa L, Alihonou F, Tohodjede Y, D'almeida M. et al. L'insuffisance rénale aiguë associée au paludisme chez l'enfant au CNHU Hubert K. Maga (CNHU-HK) de Cotonou, Bénin. *RAMUR* 2014; 19 (1).
27. Debord T, Imbert P, Saïssy JM, Roué R. Conduite pratique du traitement antiparasitaire d'une forme grave de paludisme à Plasmodium falciparum. *Med Mal Infect* 1999;29 (3): 356-371.
28. Kanodia KV, Shah PR, Vanikar AV, Kasat P, Gumber M, Trivedi HL. Malaria induced acute renal failure: a single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21 (6): 1088-1091.
29. Organisation mondiale de la santé | la prise en charge du paludisme grave-Guide pratique, 3^{ième} ed. Genève : 2013.
30. Mehta KS, Halankar AR, Makwana PD, Torane PP, Satija PS, Shah VB. Severe acute renal failure in malaria. *J Post grad Med.* 2001; 47 (1): 24-26.
31. Olowu WA, Niang A, Osafo C, Ashuntantang G, Arogundade Fa, Porter J et al. Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2016; 4(4): 242-250.