



HEMOLYSE INTRAVASCULAIRE AU COURS DU PALUDISME GRAVE CHEZ LES ENFANTS AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE-HKM DE COTONOU

Zohoun L¹, Alihonou F¹, Lalya F¹

(1) Clinique de pédiatrie et génétique médicale du Centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou

Correspondant : Zohoun Lutécia Email : luteciaz@yahoo.fr BP : 02 BP 2533

RESUME

L'objectif de l'étude était d'apprécier les aspects cliniques et évolutifs de l'hémolyse intravasculaire au cours du paludisme grave chez les enfants à l'ère des nouvelles recommandations thérapeutiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'enquête était transversale et analytique du 1^{er} avril au 31 juillet 2017, et a concerné 442 enfants ayant un paludisme grave confirmé selon les critères OMS 2015, admis dans le service de pédiatrie du CNHU de Cotonou. Une bandelette urinaire à la recherche d'une hémoglobinurie a été systématiquement réalisée. La fréquence hospitalière de l'hémolyse intravasculaire rapportée au total des admissions était de 8,5 % (107/1257). L'âge médian des enfants ayant une hémolyse intravasculaire était de 48 mois IQ [24 ; 84] (extrêmes 1 et 204 mois), le sexe masculin était le plus représenté (n = 248). Dans l'évolution 44,8 % (48/107) des enfants ayant une hémoglobinurie avait présenté une insuffisance rénale. La létalité du paludisme grave était de 7,5 % chez les enfants ayant une hémolyse intravasculaire sans lien statistique (p = 0,74). En somme il s'agit d'une complication fréquente, dont la recherche doit être active chez tout enfant présentant un paludisme grave eu égard au potentiel d'atteinte rénale. La présence d'une hémoglobinurie doit être considérée comme un critère de gravité à part entière.

ABSTRACT

Intravascular hemolysis in severe malaria in children at Cotonou HKM Teaching Hospital

Intravascular hemolysis is a potential complication of malaria, whether it occurs in the context of black-water fever or not. The study aims at assessing its clinical and outcome aspects in children in the era of the World Health Organization's (WHO) new recommendations for the treatment of severe malaria. This cross-sectional and analytical study carried out from April 1 to July 31, 2017 included 442 children admitted to the pediatric ward of CNHU of Cotonou with confirmed severe malaria according to the WHO guidelines 2015. Urine strip test was systematically performed to detect hemoglobinuria. Children with hemoglobinuria were compared with those without hemoglobinuria. The hospital frequency of intravascular hemolysis during the course of severe malaria was 8.5 % (107/1257). The median age of children with hemoglobinuria was 48 months IQ [24; 84] (extremes 1 and 204), with males being the most represented (n =248). Anemia (75.8 %), coma (37.1 %) and convulsions (26.2 %) were the main severity factors recorded. Acute kidney injury occurs in 44.8 % (48/107) of the children with hemoglobinuria. Blood transfusion, kidney injury and a hospital stay length over 4 days were common in children with hemoglobinuria. Case fatality rate for severe malaria was 7.5 %, which was unrelated to intravascular hemolysis (p = 0.74). To summarize, this complication occurs frequently. There is a need to actively investigate this condition in any patient with severe malaria, because of the potential for renal impairment and to anticipate transfusion needs. The presence of hemoglobinuria should be considered as a criterion of severity.

Mots clés: hémolyse intravasculaire - enfant – paludisme grave - insuffisance rénale aiguë – artémisinine – Bénin

Keywords: Intravascular hemolysis - Child - Severe malaria – acute renal failure – artemisinin - Bénin

INTRODUCTION

L'hémolyse intravasculaire, complication possible du paludisme grave est une destruction massive aiguë et brutale des globules rouges à l'intérieur des vaisseaux sanguins. Il peut en résulter une anémie d'installation rapide souvent mal tolérée, une hémoglobinurie lorsque les capacités de l'haptoglobine à capter l'hémoglobine libre sont dépassées et une insuffisance rénale. Dans la littérature, l'hémolyse intravasculaire au cours du paludisme grave est généralement décrite dans le cadre de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) qui surviendrait

surtout chez l'adulte non immun [1]. Théoriquement rare chez l'enfant, il s'agit d'une entité dont la physiopathologie mal élucidée impliquerait la prise de quinine, une prémunition antipalustre inadéquate, un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) [2,3]. Cliniquement, elle associe une fièvre, un ictère, des douleurs abdominales ou lombaires, et des urines noires. En dehors de la quinine, des cas de FBH ont également été décrites après la prise d'aminosides comme l'halofantrine, la méfloquine, ainsi que chez des personnes ayant une activité G6PD normale [4,3]. Pour certains auteurs, la FBH ne serait pas une complication directe du

paludisme mais une réaction immuno-allergique aux antipaludéens [5,6]. Bien que cliniquement leur présentation soit la même, la FBH serait à différencier de l'hémolyse intravasculaire aiguë avec hémoglobinurie observée au cours du paludisme grave [5,6]. Des études menées au Bénin et au Togo il y a une vingtaine d'années révélaient des fréquences hospitalières pour l'hémolyse intravasculaire de 17,2 % et 15,8 % respectivement [7,8]. Depuis une dizaine d'années, les dérivés de l'artémisinine ayant fait la preuve de leur efficacité tant dans le traitement de l'accès palustre que du paludisme grave, les guidelines de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont été modifiés [9]. Se basant sur ces directives, les protocoles de prise en charge de l'accès palustre et du paludisme grave ont été revus au Bénin, positionnant les dérivés de l'artémisinine comme traitement de choix au détriment de la quinine et des amino-alcools apparentés, habituellement incriminés dans l'hémolyse intravasculaire [10]. Néanmoins, en pratique hospitalière courante, les urines foncées ou 'coca-cola' sont encore fréquemment observées. L'objectif de cette étude était d'étudier les aspects cliniques, évolutifs, de l'hémolyse intravasculaire au cours du paludisme grave chez les enfants à l'ère des nouvelles recommandations de prise en charge [9,10].

PATIENTS ET METHODES

L'étude était transversale et analytique, d'une durée de 4 mois du 1^{er} avril au 31 juillet 2017. Elle a concerné de façon exhaustive, tous les enfants âgés de un mois à 18 ans admis pour paludisme grave aux urgences pédiatriques du Centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU HKM) de Cotonou, et chez qui l'assentiment éclairé oral des parents ou tuteurs a été obtenu. Les enfants ayant un antécédent de drépanocytose ou de transfusion datant de moins de 4 mois étaient exclus.

A l'admission, après un examen minutieux, le diagnostic de paludisme grave était retenu sur la base d'une goutte épaisse positive au *Plasmodium falciparum* associée à au moins un critère clinique ou paraclinique de gravité selon la classification 2015 de l'OMS [11]. Ces critères de gravité sont : le coma (score de Blantyre < 3 chez l'enfant, score de Glasgow < 11 chez l'adolescent), la prostration, les convulsions > 2 par jour, l'acidose, l'hypoglycémie (glycémie < 0,40g/l), l'anémie sévère (hémoglobine < 5 g/dl chez l'enfant < 12 ans, hémoglobine < 7 g/dl au-delà), l'insuffisance rénale, l'ictère, l'œdème pulmonaire, les saignements anormaux, l'état de choc, l'hyperparasitémie > 10 %.

Une hémolyse intravasculaire était systématiquement recherchée chez tous les enfants inclus. A défaut du dosage de l'haptoglobine (plateau technique inadéquat), le diagnostic de l'hémolyse intravasculaire était basé sur la mise en évidence d'une hémoglobinurie recherchée par la réalisation d'une bandelette urinaire (BU) au lit du patient. Au minimum, 10 ml d'urines fraîchement émises recueillies dans un tube d'examen étaient testées. Les bandelettes utilisées étaient de type Urinalysis Reagent strips U034-101 10SW. Ces bandelettes avaient des champs distincts pour la détection d'hémoglobine ou de globules rouges. Chaque bandelette était totalement immergée dans l'échantillon d'urine, la lecture étant faite avec respect du temps de lecture pour chaque paramètre. La présence d'une hémoglobinurie était considérée comme significative dans cette étude à partir de 2 croix à la BU. La population était ensuite scindée en deux sous-groupes : les enfants présentant une hémolyse intravasculaire et ceux sans hémolyse intravasculaire. La surveillance de la BU était quotidienne chez les enfants ayant une hémoglobinurie positive. Les examens complémentaires à la recherche des complications ou de pathologies associées au paludisme grave tels l'hémodiagramme, la glycémie, l'ionogramme sanguin, le bilan rénal, l'hémoculture, l'examen cyto-bactériologique du liquide cébro-spinal ou des urines, la radiographie pulmonaire étaient quant à eux réalisés dans les différents laboratoires du CNHU. Certaines pathologies comme les infections cutanées, les infections respiratoires hautes, les infections digestives ont été retenues sur la base des signes cliniques.

L'atteinte rénale dans l'étude était définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous des valeurs moyennes pour l'âge. La formule utilisée était celle de Schwartz : $DFG \text{ en ml/min/1,73 m}^2 = K \times \text{taille en cm} / \text{créatinine en mg/dl}$. La valeur du K étant fonction de l'âge et du sexe de l'enfant [12].

Conformément aux nouvelles recommandations de l'OMS et aux directives nationales, le traitement du paludisme grave dans le service de pédiatrie du CNHU était basé uniquement sur l'artésunate injectable avec un relais *per os* par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) dès que possible [10].

La gestion des signes de gravité était également faite dans le service selon les recommandations précisées ci-dessus. L'hypoglycémie était corrigée avec du sérum glucosé 10% (3 ml/kg) suivi d'une perfusion continue de glucosé 10 % jusqu'à normalisation de la glycémie. Une

transfusion de culot globulaire était réalisée lorsque le taux d'hémoglobine était < à 5 g/dl, ou ≥ 5 g/dl mais avec des signes de mauvaise tolérance. En cas de convulsion, le diazépam était administré en intrarectal à la posologie de 0,5 mg/kg. Les enfants présentant un état de mal convulsif étaient traités avec du phénobarbital en microperfusion à la posologie de 10 à 15 mg/kg, et le concours du service de réanimation était sollicité. Une oxygénothérapie à l'aide de lunettes nasales était administrée chez tous les enfants ayant une détresse vitale ou en attente d'une transfusion sanguine avec comme cible thérapeutique une saturation > 94%. En cas de choc, le remplissage vasculaire était réalisé avec du sérum salé 9‰ à raison de 20 ml/kg, jusqu'à concurrence de 60 ml/kg. Les infections bactériennes diagnostiquées étaient traitées de manière adéquate, l'antibiothérapie étant réadaptée en fonction des résultats bactériologiques ou de l'évolution clinique.

Les variables de l'étude étaient l'âge, le sexe, le traitement reçu avant l'admission, les antécédents personnels et familiaux d'hémolyse, les critères de gravité du paludisme, l'évolution. Les variables descriptives quantitatives étaient exprimées en moyenne avec l'écart-type. Les variables qualitatives étaient décrites par les proportions en pourcentage. Le test de Chi 2 non corrigé de Pearson et le Fischer exact ont servi pour la comparaison des proportions. Une régression logistique binaire comportant la variable d'intérêt (Hémolyse intravasculaire) a été effectuée. Le rapport de cote (Odd-Ratio : OR) assorti de l'intervalle de confiance à 95% a été utilisé comme mesure d'association pour quantifier la force des associations.

RESULTATS

Fréquence de l'hémolyse intravasculaire

Au total, 1257 enfants ont été admis au cours de la période : 442 avaient un paludisme grave, et parmi ces derniers 107 présentaient un paludisme grave avec une hémolyse intravasculaire. La fréquence de l'hémolyse intravasculaire était de 24,2 % (107/442). Rapporté au total des admissions, elle était de 8,5 % (107/1257).

Caractéristiques des enfants ayant une hémolyse intravasculaire

L'âge médian était de 48 mois IQ [24 ; 84] (extrêmes 1 et 204 mois). Le sexe masculin était le plus représenté avec 59 enfants, la sex-ratio était de 1,23. Parmi les enfants, 12 avaient des antécédents personnels pathologiques à savoir : paludisme grave (n = 4), transfusion remontant à plus de 4 mois (n = 3), urines foncées, « coca cola » (n = 3), chimioprophylaxie antipalustre à la quinine (n = 1) ou à la tisane traditionnelle (n = 1). Les principaux traitements reçus à domicile ou dans un centre de santé avant l'admission dans le service étaient : antibiotiques (n = 30), dérivés d'artémisinine (n = 25), quinine (n = 16), tisane traditionnelle (n = 15), chloroquine (n = 2).

Critères de gravité du paludisme, taux médian hémoglobine, parasitémie et pathologies associées chez les enfants ayant une hémolyse intravasculaire

Les critères de gravité du paludisme retrouvés chez les enfants présentant une hémolyse intravasculaire sont résumés dans le tableau 1.

Tableau I : critères de gravité du paludisme retrouvés chez les enfants inclus ayant une hémolyse*

Critères de gravité	Effectifs (n=107)	Pourcentage (%)
Anémie	88	82,2
Coma	52	48,6
Insuffisance rénale	48	44,9
Convulsion	27	25,2
Ictère	16	15
Etat de choc	15	14
Hyperparasitémie	14	13,1
Syndrome hémorragique	5	4,7
Etat de mal convulsif	4	3,7
Hypoglycémie	3	2,8
Détresse respiratoire**	2	1,9
Agitation	1	0,9
Œdème aigu du poumon	1	0,9

* un enfant pouvait présenter plus d'un critère de gravité

* A child could have more than one criterion for severity

** enfant chez qui le diagnostic de pneumonie a été écarté

** A child with the diagnosis of pneumonia ruled out

Les plus fréquents étaient l'anémie, le coma, l'insuffisance rénale et les convulsions. Le taux d'hémoglobine médian était de 5,5 g/dl IQ [4 ; 6,7] (extrêmes 1,1 et 13,5 g/dl). Le taux de transfusion était de 92,5 % (99/107), avec une association significative avec la présence d'une hémolyse ($p = 0,01$ OR = 2,50 [1,15 ; 5,44]). Le taux médian de la parasitémie était de 9435 p/µl [894,25 ; 1976000]. Une pathologie associée au paludisme grave (ou complication) était présente dans 29,9 % des cas ($n = 32$). Les plus fréquentes étaient la pneumonie ($n = 18$), le sepsis ($n = 10$), la méningite ($n = 4$).

Evolution des enfants ayant présenté une hémolyse intravasculaire

Au total 48 soit 44,8 % (48/107) des enfants ayant une hémolyse intravasculaire avaient présenté une insuffisance rénale, contre 11 % chez les enfants sans hémolyse (37/335). Aucun d'eux n'avait développé une hypertension artérielle. La durée médiane de séjour était de 4 jours IQ [3 ; 6] (extrêmes <1 jour et 42 jours). La BU s'était normalisée dans un délai médian de 2,5 jours IQ [2 - 4] (extrêmes 1 et 19 jours). Le bilan rénal s'était normalisé dans un délai médian de 4 jours IQ [3 - 6,75] (extrêmes 1 et 25 jours). L'évolution a été favorable dans 92,5 % des cas ($n = 99$) avec une guérison sans séquelles. La létalité du paludisme grave chez les enfants ayant une hémolyse intravasculaire a été de 7,5 % ($n = 8$), contre 8,66 % chez les enfants sans hémolyse intravasculaire ($n = 29$), sans lien statistique avec la présence de l'hémoglobinurie ($p = 0,74$).

Facteurs associés à l'hémolyse intravasculaire

L'âge supérieur à 60 mois ($p = 0,02$ OR 0,54 [0,32 ; 0,89]) et la prise de dérivés d'artémisinine ($p = 0,02$ OR 0,45 [0,22 ; 0,89]) sont associés à la survenue de l'hémolyse intravasculaire. Le tableau 2 présente le résumé desdits facteurs.

Tableau II : facteurs associés à l'hémolyse intravasculaire (hémolyse IV)

Variables	Enfants avec hémolyse IV	Enfants sans hémolyse IV	p (chi2)	OR [IC]
Sexe				
Masculin	59	192	0,82	1
Féminin	48	143		
Age				
1-30 mois	25	116	1	1
30-60 mois	30	126	0,39 (0,72)	1,27 [0,73 ; 2,19]
>60 mois	52	93	0,02 (5,73)	0,54 [0,32 ; 0,89]
Traitement avant admission				
Dérivés artémisinine*	25	49	0,02 (5,33)	0,45 [0,22 ; 0,89]
Quinine	16	51	0,97 (0,0010)	1,01 [0,53 ; 1,92]
Tisane	15	36	0,32 (0,98)	0,70 [0,36 ; 1,39]
Antécédents personnels				
Urines coca cola	4	9	0,25 (1,42)	0,24 [0,56 ; 9,79]
Prophylaxie à la quinine	1	1	0,47 (0,52)	0,37 [0,02 ; 6,03]
Prophylaxie à la tisane	1	1	0,47 (0,52)	0,37 [0,02 ; 6,03]
Pathologies associées				
Pneumonies	18	47	0,50 (1,3)	0,81 [0,36 ; 1,82]
Sepsis	10	15	0,06 (2,87)	0,45 [0,18 ; 1,11]
Méningite	4	3	0,10 (2,27)	0,23 [0,04 ; 1,12]

*Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine/artésunate injectable

DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif d'étudier les caractéristiques cliniques et évolutives de l'hémolyse intravasculaire au cours du paludisme grave chez les enfants au CNHU.

Sa fréquence est élevée dans le service : 8,5 % en tenant compte du total des admissions et 24,2 % en ne considérant que les cas de paludisme grave. Ajetunmobi et al au Nigéria avaient rapporté une fréquence de 19,1 % sur une durée de 21 mois [13]. Olupot-Olupot et al

dans l'étude FEAST (Fluid Expansion as a Supportive Treatment) ont trouvé une fréquence de 12,4 % pour la totalité des admissions ($n=3170$) sur une année [14]. Pour Savadogo et al au Burkina-Faso la fréquence était de 1,9 % sur une période de 6 mois [15]. Nous pensons que notre période d'étude correspondant à la grande saison pluvieuse pourrait avoir surestimé cette fréquence. Néanmoins elle reflète la réalité des cas de paludisme grave admis dans le service au cours des périodes de transmission intense liée à la saison pluvieuse [16].

L'absence du dosage systématique du taux de G6PD chez les enfants constitue pour cette étude une limite à souligner. Le déficit en G6PD est une enzymopathie des hématies, très répandue dans les zones d'endémie palustre avec une prévalence de l'ordre de 22 % en Afrique de l'Ouest [3]. Il serait un facteur favorisant la survenue de l'hémolyse intravasculaire par le biais du stress oxydatif lié à la prise de quinine ou d'amino-alcool apparentés. Dans leur étude menée au Burkina-Faso, portant sur 38 enfants ayant une hémolyse intravasculaire, Savadogo et al ont trouvé 55,2 % de cas de déficit en G6PD soit 21 enfants. Parmi ces derniers, 18 avaient également un paludisme grave [15]. Dans le même ordre d'idée, Aboubacar et al ont décrit cinq cas de déficit en G6PD, diagnostiqués tardivement chez des enfants longtemps traités comme paludisme grave [17]. Toutefois, ni Ajetunmobi ni Olupot-Olupot n'avait retrouvé un lien significatif entre le déficit en G6PD et l'hémolyse intravasculaire [13,14]. Dans notre étude, bien que certains enfants (16/107) aient reçu de la quinine avant leur admission, aucune relation n'a été établie avec la survenue de l'hémoglobulinurie ($p = 0,97$). Bodi et al au Congo ont quant à eux retrouvé une association significative entre la prise de quinine et l'hémolyse intravasculaire [18]. Le rôle de la quinine et du déficit en G6PD dans la survenue de l'hémolyse intravasculaire au cours du paludisme grave varie suivant les études, peut être en rapport avec les différences méthodologiques.

Actuellement, l'hypothèse que la résurgence des cas d'hémolyse intravasculaire serait en rapport avec l'utilisation des dérivés d'artémisinine pour le traitement de l'accès palustre a été émise [14]. Dans cette optique, Aloni et al, au Congo, ont décrit la survenue d'une hémolyse intravasculaire après prise d'arthémeter-luméfantrine. Il s'agit d'un enfant n'ayant pas de déficience en G6PD, mais avec un antécédent d'hémolyse après prise de quinine [19]. La molécule incriminée par ces auteurs est la luméfantrine, par le biais d'une possible réaction immuno-allergique croisée avec les amino-alcools. D'autres auteurs ont également décrits la possibilité d'hémolyse après traitement par de l'artésunate IV ou par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine [20,21]. Au Bénin où les CTA, notamment l'association artémether-luméfantrine, sont en vente libre, et sont administrés en automédication aux enfants par les parents, une surveillance accrue nous semble nécessaire. Une restriction de leur accessibilité n'est pas envisageable au vu des bénéfices apportés par ces molécules dans la

prise en charge de cette pathologie grave que constitue le paludisme.

Le diagnostic de l'hémolyse intravasculaire dans notre étude était basé uniquement sur l'hémoglobulinurie. Ni le dosage de l'haptoglobine ni la spectrophotométrie n'étaient réalisés pour écarter une myoglobulinurie pouvant aussi expliquer l'aspect noir ou foncé «coca-cola» des urines [22]. Cependant, l'anémie sévère avec un taux médian d'hémoglobine de 5,5 g/dl observée chez les enfants, et le taux de transfusion élevé plaident plus en faveur d'un phénomène de lyse des globules rouges. Au vu de la parasitémie moyenne élevée, de la quasi-absence d'exposition répétée aux amino-alcools, l'hémolyse intravasculaire chez les enfants de cette étude semble plus en rapport avec le paludisme grave qu'avec une FBH dans laquelle la parasitémie est en général faible voire absente [5,6]. L'existence de pathologies associées chez certains enfants pourrait laisser un doute quant à la responsabilité du paludisme, mais aucun lien n'a été établi entre ces maladies associées et l'hémolyse ($p > 5 \%$). Une insuffisance rénale était présente dans l'évolution chez 48 enfants ayant une hémolyse intravasculaire. Dans une étude menée en 2014 dans le même service, Lalya et al avaient retrouvés que sur 54 enfants présentant un paludisme grave avec insuffisance rénale aiguë, 52 avaient une hémoglobulinurie [23]. Ce potentiel d'atteinte rénale fait toute la gravité de l'hémolyse intravasculaire car elle peut engager le pronostic vital ou le pronostic fonctionnel rénal. Cette insuffisance rénale résulte de la nécrose tubulaire aiguë liée à l'action toxique de l'hémoglobine présente dans les urines. Chez les enfants n'ayant pas une hémoglobulinurie, l'insuffisance rénale pourrait résulter soit d'une hypovolémie par le biais de l'hyperthermie ou des troubles digestifs fréquents dans le paludisme ; soit d'une obstruction des capillaires et veinules post-capillaires par les hématies parasitées [24]. Une normalisation du DFG était notée chez la quasi-totalité des enfants avant leur sortie. Savadogo et al ont aussi rapporté une issue favorable de l'insuffisance rénale, et ce au bout de trois mois de suivi [15].

Le taux de mortalité chez les enfants ayant une hémoglobulinurie dans cette étude était de 7,5 %, proche de ceux rapportés au Nigéria par Ajetunmobi et dans une étude multicentrique en Afrique [13,25]. Ce taux était de 8,66 % chez les enfants sans hémolyse intravasculaire (29/335). Il n'y avait pas de différence significative entre les enfants présentant une hémoglobulinurie ou non ($p = 0,74$). L'âge supérieur à 60 mois ($p = 0,02$ OR 0,54 [0,32 ; 0,89]) et la prise

de dérivés d'artémisinine ($p = 0,02$ OR 0,45 [0,22 ; 0,89]) semblent avoir un lien avec la survenue de l'hémolyse intravasculaire, cependant, l'absence du dosage du G6PD constitue un biais pour affirmer avec certitude leur responsabilité. Au Nigéria, l'âge supérieur à 52 mois et l'ictère étaient les facteurs associés retrouvés [2]. Il nous apparaît approprié de rechercher systématiquement une hémoglobinurie chez tout enfant pour lequel le diagnostic de paludisme grave est posé. Ce dépistage systématique pourrait permettre d'anticiper les besoins transfusionnels chez les enfants ayant une hémoglobinurie positive [9]. « En effet ces enfants ont deux fois plus de risque d'être transfusés ($p=0,01$ OR= 2,50 [1,15 ; 5,44].

CONCLUSION

L'hémolyse intravasculaire est une réalité fréquente chez les enfants en cas de paludisme grave. Bien qu'elle n'influence pas la mortalité dans cette étude, la présence d'une hémoglobinurie doit être considérée comme un critère de gravité du paludisme eu égard à l'atteinte rénale et le risque de transfusion. Une étude avec dosage du G6PD est nécessaire pour déterminer avec certitude les facteurs de risque liés à sa survenue dans notre contexte au Bénin.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Rogier C, Imbert P, Tall A, Sokhna C, Spiegel A, Trape JF. Epidemiological and clinical aspects of blackwater fever among african children suffering frequent malaria attacks. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2003; (97):1993-7.
- 2) Shanks DG. The multifactorial epidemiology of blackwater fever. Am. J. Trop. Med. Hyg 2017 ; 97(6) :1804-1807.
- 3) Thiongane A, Ndongo AA, Faye MP, Sylla A, Keita Y, Boiro D, Basse I, Diagne Guèye NR, Ndiaye O. Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) de révélation tardive : à propos d'un cas au CHU de Dakar. Pan African Medical Journal 2015; 22 :301 doi : 10.11604/pmaj.2015.22.301.8176.
- 4) Oumar A, Poudiougou B, Sylla M, Sall A, Konate S, Togo B, Diakité M, Keita M.M. Fièvre bilieuse hémoglobinurique chez l'enfant : à propos de trois observations à Bamako. Archives de pédiatrie 2007 ; (14) :993-995.
- 5) Bruneel F. Prise en charge du paludisme grave de l'adulte. Mise au Point. Lettre de l'infectiologue 2006; 21(6) :263-270.
- 6) Eholié SP, Bissagnéné E, Girard PM. Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique. 1^{ère} édition Doin 2008; p139
- 7) Ayivi B, Toukourou R, Gansey R. Le paludisme grave de l'enfant au CNHU de Cotonou. Bénin Médical 2000; 14 :146-52.
- 8) Gbadoé AD, Kini-Caussi M, Koffi S, Atakouma D.Y, Tagan-Agbi K, Assimadi J.K. Evolution du paludisme grave de l'enfant au Togo de 2000 à 2002. Médecine et maladies infectieuses 2006; 36 :52-54.
- 9) Organisation Mondiale de la Santé. Prise en charge du paludisme grave. Guide pratique 3^e édition 2013 www.who.int. Consulté le 08/05/2020.
- 10) Ministère de la Santé Publique du Bénin. Programme National de lutte contre le paludisme. Directives nationales de prise en charge des cas de paludisme. Cotonou 2015; 21p.
- 11) Organisation mondiale de la santé. Severe Malaria. Tropical Medicine and International Health 2014; 19 (Suppl 1): 7-131 doi :10.1111/tmi.12313.
- 12) Hogg JR, Furth S, Lemley VK, Portman R, Schwartz J.G, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A et al. National Kidney Foundation's Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative Clinical Practices Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents : Evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 111 2003; (6) : 1416-1421.
- 13) Ajetunmobi AW, Orimadegun EA, Brown JB, Afolabi K.N, Olabiyi A. F, Anetor I.J, Omokhodion S, Osinusi K, Akinbami O.F et al. Haemoglobinuria among children with severe malaria attending tertiary care in Ibadan, Nigeria. Malaria Journal 2012; 11 : 336 doi :10.1186/1475-2875-11-336.
- 14) Olupot-Olupot P, Engoru C, Ugoya S, Muhindo R, Macharia A, Kiguli S, Opok O.R, Akech S, Ndila C et al. High frequency of blackwater fever among children presenting to hospital with severe febrile illness in Eastern Uganda. Clinical Infectious Disease 2017; 64(7) :939-46.
- 15) Savadogo H, Coulibaly G, Bandaogo V, Kabore A, Dao L, Kaboret S, Ouedraogo-yugbaré O.S, Kouéta F, Yé D. Hémoglobinurie chez l'enfant à Ouagadougou: prise en charge hospitalière et pronostic à court terme. Pan African Medical Journal 2019; 34: 165. doi: 10.11604/pamj. 2019; 34.165.14729.
- 16) Danis M, Gentilini M. Paludisme. In Gentilini M, Caumes E, Danis M, Richard-Lenoble D et al. Médecine tropicale, 6^e édition Lavoisier 2012; pp 191-231.
- 17) Aboubacar S, Moumouni K, Alido S, Mamoudou A.D, Garba M, Namaito M.N, Djibrilla A, Yacouba A, Soumana M.B et al. Hémoglobinurie au cours du paludisme grave de l'enfant : attention au déficit en G6PD à propos de 5 observations. Journal Africain des cas cliniques et revues 2019; 3 (2) :70-74.
- 18) Bodi MJ, Nsibu LC, Longenge LR, Aloni N.M, Akilimali Z.P, Tshibassu M.P, Kayembe K.P, Omar H.A, Hirayama K et al. Blackwater fever in Congolese children: a report of clinical, laboratory features and risk factors. Malaria Journal 2013 ; 12 : 205 doi :10.1186/1475-2875-12-205.
- 19) Aloni MN, Nsangu M, Kunuanunua T, Kadima T.B, Muanda T.F. Hémolyse intravasculaire après prise d'artéméter-luméfantine. Bull. Soc. Pathol. Exot. 2010; 103 :296-298.
- 20) De Nardo P, Oliva A, Giancola ML, Ghirga P, Mencarini P, Bibas M, Nicastrì E, Antinori A, Corpolongo A. Haemolytic anaemia after oral artemether-lumefantrine treatment in a patient affected by severe imported falciparum malaria. Infection 2013 ; 41 : 863-65
- 21) Rehman K, Lötsch F, Kremsner PG, Ramharter M. Haemolysis associated with the treatment of malaria with the artemisinin derivatives : a systematic review of current evidence. International Journal of Infectious Diseases 2014; 29 : 268-273.
- 22) O'Donnell A, Weatherall DJ, Taylor AM, Reeder J.C, Allen S.J. Muscle cell injury, haemolysis and dark urine in children with falciparum malaria in Papua New Guinea. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2006; 100:817-825.
- 23) Lalya F, Sagbo G, Tossa-Bagnan L, Alihonou F, Tohodjédé Y, d'Almeida M, Koumakpaï S, Ayivi B. L'insuffisance rénale aiguë associée au paludisme chez l'enfant au CNHU Hubert K. Maga (CNHU HKM) de Cotonou Bénin. Rev. Afr. Anesth. Med. Urgence 2014; 19(1) : 39-42.
- 24) Kissou SA, Cessouma R, Barro M, Traoré H, Nacro B. Insuffisance rénale aiguë et paludisme à Plasmodium Falciparum : à propos d'un cas. Archives de pédiatrie 2012 ; 19 :34-37.
- 25) Pagnoni F, Delacollette C. Clinical, behavioural and socioeconomic factors related to severe malaria. A multicentre study in african region OMS 2002; p36. www.who.int consulté le 10/05/2020.
- 26) Ekvall H, Arese P, Turrini F, Ayi K, Mannu F, Premji Z, Bjorkman A. Haemolysis in childhood falciparum malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg 2001; 95 :611-617.