

L'insuffisance rénale aiguë associée au paludisme chez l'enfant au CNHU Hubert K. Maga (CNHU-HK) de Cotonou, Bénin.

Malaria-associated acute renal failure in children at the university hospital CNHU-Hubert K. Maga of Cotonou, Benin.

Lalya F, Sagbo G, Bagnan L, Alihonou F, Tohodjede Y, d'Almeida M, Koumakpaï S, Ayivi B.

Centre National Hospitalier Universitaire Hubert K. Maga de Cotonou

Auteur correspondant: Francis Lalya. Email: lalyahf@hotmail.com

Résumé

Introduction

L'insuffisance rénale est l'un des critères de gravité du paludisme qui contribue à en augmenter la létalité. Nous avons entrepris cette étude afin de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) associée au paludisme dans le service de pédiatrie du CNHU-HKM de Cotonou.

Méthodes

Etude prospective menée dans le service de pédiatrie du CNHU-HKM du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2012. Nous avons sélectionné tous les enfants âgés de 0 à 15 ans ayant fait une IRA. Les critères d'inclusion étaient la présence d'une IRA avec une goutte épaisse ou un test de diagnostic rapide (TDR) positif au Plasmodium.

Résultats

L'IRA associée au paludisme représente 0,56 % des admissions. La sex ratio était de 1,4. L'âge moyen était de 7 ans 1 mois. La créatininémie moyenne au moment du diagnostic était de 56 mg/L. L'IRA était anurique dans 68,6 % des cas, oligurique dans 24,0 % des cas et à diurèse conservée dans 7,4 % des cas. Le traitement a été symptomatique dans tous les cas. Deux patients ont pu bénéficier de la dialyse péritonéale. Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients ont été transfusés. Le traitement étiologique a été fait avec la quinine dans 96,3 %. La létalité était de 7,4 %.

Conclusion

L'IRA reste une complication mortelle du paludisme dont le pronostic peut être amélioré par la dialyse péritonéale.

Mots clés: paludisme grave, insuffisance rénale aiguë, dialyse péritonéale

Summary

Introduction

Renal failure is a criterion for severity of malaria and contributes to increase its lethality. We performed this study to determine the epidemiological, clinical, therapeutic characteristics and outcome of malaria-associated ARF at the pediatric unit of CNHU-HKM of Cotonou.

Methods

This was a prospective study carried out from January 1st, 2010 through December 31st, 2012 and including all children less than 15 years of age and admitted with the diagnosis of ARF. Diagnosis of malaria was based on a positive smear or a positive rapid diagnosis test for malaria.

Results

Incidence of malaria-associated ARF was 0.56 %. Sex ratio was 1.4. Mean age was 7 years plus 1 month. Mean creatinine at the time of diagnosis was 5.6 mg/dL. Anuria was present in 68.6 % of cases, oliguria in 24.0 %. Urine output was normal in 7.4 % of cases. Treatment was based on symptoms in every case. Two patients benefited from peritoneal dialysis. Ninety-four percent of patients were transfused with packed cells. Quinine the anti-malaria drug used in 96.3 % of patients. Lethality rate was 7.4 %.

Conclusion

ARF remains a serious complication of malaria whose outcome may be improved by peritoneal dialysis.

Key-words: severe malaria, acute renal failure, peritoneal dialysis

Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse qui constitue un problème majeur de santé publique avec 3 milliard de personnes exposées et 240 millions développant des symptômes chaque année [1]. La mortalité liée au paludisme dans le monde a été estimée par l'OMS en 2010 à 1,24 million de personnes dont plus de 80% en Afrique Subsaharienne. Plus de la moitié des décès survient chez les enfants de moins de 5ans [2,3]. Cette mortalité est en partie due à l'insuffisance rénale aiguë (IRA) qui est l'un des critères de gravité du paludisme. L'IRA survient dans 1-5 % des cas de paludisme à *falciparum malaria* [4,5].

Nous avons entrepris cette étude afin de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'IRA associée au paludisme dans notre service afin de mieux en assurer la prise en charge.

Matériels et méthodes

Le cadre d'étude est le service de pédiatrie et de Génétique Médicale du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert K. Maga (CNHU-HKM) de Cotonou au Bénin. Il s'agit d'une étude prospective incluant tous les enfants âgés de 0 à 15 ans ayant fait une IRA associée au paludisme et admis entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012. L'IRA a été définie comme une élévation de la créatinine plasmatique au-delà de la limite supérieure des valeurs normales pour l'âge en présence ou non d'anurie (diurèse < 0,2 ml/kg/heure), d'oligurie (diurèse comprise entre 0,2 et 1 ml/kg/heure), ou de signes de surcharge hydrique. Les critères d'inclusion étaient la présence d'une IRA avec une goutte épaisse ou un test de diagnostic rapide (TDR) positif au *Plasmodium*. Les variables étudiées étaient les caractéristiques démographiques, la diurèse, la bandelette urinaire, le niveau de la créatinine

plasmatique, les moyens thérapeutiques, la durée d'hospitalisation et le devenir des patients.

Resultats

Cinquante-quatre enfants étaient recrutés sur un total de 9622 admissions, donnant une incidence de 0,56%. La sex-ratio était de 1,4. L'âge moyen des enfants était de 7 ans 1 mois avec des extrêmes de 21 mois et 15 ans. Selon la répartition par tranches d'âge, 27,8% avaient entre 21 et 59 mois, 48,2% entre 60 et 120 mois. Vingt-quatre pour cent des enfants avaient 121 mois ou plus.

Sur le plan clinique, 37 enfants (68,6%) avaient présenté une anurie et 13 (24,0%) une oligurie. Chez 4 enfants (7,4%) la diurèse avait été conservée. Les œdèmes étaient présents chez 49 enfants (90,7%). Quatorze enfants (25,9%) présentaient une hypertension artérielle. Des signes neurologiques (convulsion et/ou coma) étaient présents chez 18 enfants (33,3%). Le test des urines à la bandelette révélait la présence d'une hémoglobinurie chez 52 enfants (96,2%) et une protéinurie chez 6 enfants (11,1%).

Sur le plan paraclinique, la créatininémie moyenne au moment du diagnostic était de 56 mg/L avec des extrêmes de 16 et 130 mg/L. L'hémoglobinémie moyenne était de 07,6 g/dL avec des extrêmes de 03,4 et 11,3 g/dL. Une thrombopénie était présente dans 20,3% des cas. *Plasmodium falciparum* était la seule espèce retrouvée.

Les complications identifiées étaient les suivantes : œdème aigu du poumon (2 cas), syndrome urémique sévère (3 cas), et acidose sévère (3 cas). Quatre décès avaient été enregistrés.

Les comorbidités retrouvées étaient le sepsis (13 cas), le déficit en G6PD (2 cas); l'infection urinaire (3 cas), la pneumonie (07 cas), et la coagulation intravasculaire disséminée (1 cas).

Les moyens thérapeutiques utilisés sont présentés dans le **tableau I**:

Tableau I: Répartition des enfants selon les moyens thérapeutiques mis en œuvre

Moyens thérapeutiques	Effectif	Pourcentage
Contrôle hydro-électrolytique	54	100
Bicarbonate de sodium	50	92,6
Gluconate de calcium	20	37,0
Furosémide	50	92,6
Salbutamol	20	37,0
Sulfonate de polystyrène	09	16,6
Transfusion	51	94,4
Quinine	52	96,3
Arthémeter	02	03,7
Dialyse péritonéale	02	03,7

Au cours de l'évolution sous traitement, la moyenne du « pic de la créatinine » était de 89,16 mg/L. Les valeurs extrêmes de créatinine étaient 16mg/L et 309mg/L. La créatininémie moyenne à la reprise d'une diurèse normale (N=50) était de 62mg/L avec des valeurs extrêmes de 12 et 204mg/L.

Quatre décès ont été observés dans notre série. Les décès étaient liés à un œdème aigu des poumons dans 2 cas et

à une défaillance multi viscérales avec atteinte cérébrale dans les 2 autres cas. Aucun cas de maladie rénale chronique n'a été mis en évidence parmi les 47 enfants réévalués à 3 mois ; trois enfants ont été perdus de vue. La durée moyenne d'hospitalisation était de 13 jours (6-35jours)

Discussion

La limite principale de cette étude est l'utilisation de la créatininémie, au lieu de la baisse du débit de filtration glomérulaire, comme critère de définition de l'IRA. Cette méthode pourrait avoir conduit à une sous-estimation de la fréquence de l'IRA. De plus les critères actuels d'évaluation et de prise en charge de l'IRA tels que PRIFLE (pediatric modified Risk, Injury, Failure and End stage kidney disease) et AKIN (Acute Kidney Injury Network) [6, 7] n'ont pas été utilisés du fait de la difficulté de leur mise en œuvre dans nos conditions de travail et surtout du retard au diagnostic du fait des consultations tardives.

La fréquence de l'insuffisance rénale aiguë associée au paludisme (IRA-P) est variable selon le lieu de recrutement des patients. Ainsi Esezobor [8] a trouvé 11,4% en pédiatrie générale ; Kunuanunua [9] 42,8 % aux urgences; Kaul [10]: 2,5% en communauté.

Du point de vue de l'âge, l'IRA-P survient plus fréquemment chez l'enfant au-delà de 5ans comme l'ont aussi montré Kapoor et Aloni [11,12].

L'IRA-P est plutôt oligo-anurique dans cette série (91,6%). Cette association représentait 73,2% dans la série de Aloni [12] et 48% dans celle de Kaushik [13]. Cependant dans 4 cas, la diurèse était conservée, faisant penser à d'autres mécanismes que la nécrose tubulaire aiguë associée à l'hémoglobinurie dans la majorité des cas (96%). La protéinurie positive chez six patients pourrait étayer cette hypothèse.

La thrombopénie était présente dans 20,3 % des cas, faisant évoquer, en présence de l'hémoglobinurie, un syndrome hémolytique et urémique. Mais la thrombopénie est retrouvée dans l'IRA-P par d'autres auteurs [8,11] et aussi dans le paludisme sans insuffisance rénale. En effet, la présence d'une thrombopénie au cours du paludisme est un fait courant. Bien que cette thrombopénie soit signalée plus fréquemment dans le paludisme à *Plasmodium vivax*, elle survient également avec le *Plasmodium falciparum* qui est la seule espèce retrouvée dans notre étude [14-19]. Les comorbidités de l'IRA-P sont essentiellement infectieuses et représentées par le sepsis (13 cas), la pneumonie (7 cas) et l'infection urinaire (3 cas). Il est connu que le paludisme restreint l'immunité à médiation cellulaire [20]. Il est aussi à noter que certaines de ces infections, notamment le sepsis et l'infection urinaire pouvaient elles-mêmes être la cause de l'insuffisance rénale aiguë.

Sur le plan évolutif, il n'y a apparemment pas eu de passage à la chronicité de l'insuffisance rénale aiguë dans cette étude. Ceci fait présumer le mécanisme de l'IRA-P qui serait essentiellement une nécrose tubulaire, comme l'ont montré Kunuanunua [9] en République Démocratique du Congo et beaucoup d'autres auteurs [21-25]. D'autres mécanismes comme les atteintes glomérulaires ont été également décrites dans l'IRA-P [24, 26,]. L'impossibilité de réaliser une biopsie rénale était un facteur limitant pour préciser le diagnostic dans certains cas.

Quatre patients sont décédés parmi lesquels deux avaient une atteinte cérébrale. Shukla et al ont montré que le paludisme cérébral est un important facteur de risque de mortalité dans l'IRA-P [27]. La mortalité varie selon la comorbidité: 7,4 % dans cette étude, 33% trouvée par Kapoor en unité de soins intensifs où beaucoup de patients avaient des défaillances multi viscérales [11].

Du point de vue du traitement, la quinine a été le principal médicament utilisé, en accord avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en vigueur au moment du démarrage de l'étude. Les deux seuls cas dans lesquels l'arthémeter a été utilisé sont ceux ayant eu un déficit en G6PD comme comorbidité. Les nouvelles recommandations de l'OMS proposant l'artésunate en première ligne du traitement du paludisme grave n'ont pas été intégrées car ces recommandations n'avaient pas encore été adoptées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme. Le furosémide avait été utilisé pour induire une diurèse dans l'optique d'améliorer le pronostic mais cette utilisation est très controversé [28, 29].

La dialyse n'a pu être réalisée que chez deux enfants du fait de l'indisponibilité de cette technique pendant une bonne partie de la durée de l'étude, heureusement disponible à présent. Elle aide à lutter contre les complications et devrait être initiée le plus rapidement possible afin d'améliorer le pronostic de l'insuffisance rénale aiguë quelle qu'en soit la cause [29].

Conclusion

L'insuffisance rénale aiguë reste une complication mortelle du paludisme. Le mécanisme de l'IRA-P dans notre milieu semble être une nécrose tubulaire aiguë en rapport avec l'hémoglobinurie. Le *Plasmodium falciparum* était la seule espèce mise en évidence.

Son pronostic reste réservé et peut être amélioré par la dialyse.

Références

1. **WHO.** World Malaria Report, 2008. Geneva, Switzerland.
2. **WHO.** World Malaria Report, 2011. Geneva, Switzerland.
3. **Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman et al.** Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2012; 379: 413-31.
4. **Sheehy TW, Reba RC.** Complications of falciparum malaria and their treatment. *Ann Int Med* 1967; 66: 807-09
5. **Prakash J, Gupta A, Kumar O et al.** Acute renal failure in falciparum malaria: increasing prevalence in some areas of India. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2414-416
6. **Bresolin N, Bianchini AP, Haas CA.** Pediatric acute kidney injury assessed by prifle as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 485-92
7. **Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Altas B, et al.** Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1379-848-
8. **Esezobor CI, Ladapo TA, Osinaike B, Lesi FE.** Paediatric acute kidney injury in a tertiary hospital in Nigeria: prevalence, causes and mortality rate. *PloS One.* 2012; 7: 512-29
9. **Kunuanunua TS, Nsibu CN, Gini-Ehungu JL, Bodi JM, Ekulu PM, et al.** Acute renal failure and severe malaria in Congolese children living in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Nephrol Ther.* 2013; 9:160-65
10. **Kaul A, Sharma RK, Tripathi R, Suresh KJ, Bhatt S, Prasad N.** Spectrum of community-acquired acute kidney injury in India: a retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23: 619-28
11. **Kapoor K, Gupta S.** Malarial AKI in PICU. *Trop Doct.* 2012; 42: 203-5
12. **Aloni MN, Nsibu CN, Meeko-Mimaniye M, Ekulu PM, Bodi JM.** *Acta Paediatr* 2012; 101 514-8
13. **Kaushik R¹, Kaushik RM, Kakkar R, Sharma A, Chandra H.** Plasmodium vivax malaria complicated by acute kidney injury: experience at a referral hospital in Uttarakhand, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013; 107: 188-94.
14. **Bakhubaira S.** Hematological Parameters in Severe Complicated Plasmodium falciparum Malaria among Adults in Aden. *Turk J Haematol.* 2013; 30: 394-99.
15. **Singh R, Kumar S, Rana SK, Thakur B, Singh SP.** A comparative study of clinical profiles of vivax and falciparum malaria in children at a tertiary care centre in uttarakhand. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 2234-37.
16. **Rizvi I¹, Tripathi DK, Chughtai AM, Beg M, Zaman S, Zaidi N.** Complications associated with Plasmodium vivax malaria: a retrospective study from a tertiary care hospital based in Western Uttar Pradesh, India. *Ann Afr Med.* 2013; 12: 155-59.
17. **Gupta NK¹, Bansal SB, Jain UC, Sahare K.** Study of thrombocytopenia in patients of malaria. *Trop Parasitol.* 2013; 3: 58-61.
18. **Limaye CS¹, Londhey VA, Nabar ST.** The study of complications of vivax malaria in comparison with falciparum malaria in Mumbai. *J Assoc Physicians India.* 2012; 60: 15-8.
19. **Kimbi HK, Sumbele IU, Nweboh M, Anchang-Kimbi et al.** Malaria and haematologic parameters of pupils at different altitudes along the slope of Mount Cameroon: a cross-sectional study. *Malar J.* 2013; 12: 193.
20. **Dessaint JP, Capron A.** Immunodeficiencies in parasitic diseases. *Immunodef Rev.* 1989; 1: 311-24
21. **Mishra SK, Das BS.** Malaria and acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 395-408.
22. **Al-Homrany M.** Epidemiology of acute renal failure in hospitalized patients: experience from southern Saudi Arabia. *East Mediterr Health J.* 2003; 9: 1061-67.
23. **Eiam-Ong S.** Current knowledge in falciparum malaria-induced acute renal failure. *J Med Assoc Thai.* 2002; 85 Suppl 1: S16-24.
24. **Prakash J¹, Gupta A, Kumar O, Rout SB, Malhotra et al.** Acute renal failure in falciparum malaria-increasing prevalence in some areas of India-a need for awareness. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11: 2414-16.
25. **Trang TT, Phu NH, Vinh H, Hien TT, Cuong BM, Chau TT, Mai NT, et al.** Acute renal failure in patients with severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 874-80.
26. **Kaballo BG¹, Khogali MS, Khalifa EH, Khaiii EA, Ei-Hassan AM, Abu-Aisha H.** Patterns of "severe acute renal failure" in a referral center in Sudan: excluding intensive care and major surgery patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007; 18: 220-25.
27. **Shukla VS, Singh RG, Rathore SS, Usha.** Outcome of malaria-associated acute kidney injury: a prospective study from a single center. *Ren Fail.* 2013; 35: 801-5
28. **Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W.** Loop diuretics for patients with acute renal failure: helpful or harmful? *JAMA* 2002; 288: 2599
29. **Liangos O, Rao M, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Jaber BL.** Relationship of urine output to dialysis initiation and Mortality in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2005; 99:c56-60