

## INSUFFISANCE RENALE AIGUE LORS D'UN ACCES PALUSTRE GRAVE : PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

C. DUVIC, D. RABAR, F. DIDELOT, G. NEDELEC

**RESUME** • L'insuffisance rénale secondaire à une nécrose tubulaire aiguë est souvent présente lors d'une infection palustre grave à *Plasmodium falciparum*. Les auteurs rapportent deux observations d'accès palustre grave chez des adultes jeunes, négligeant la chimio-prophylaxie, pour lesquels l'altération brutale de la fonction rénale a été le critère de gravité dominant. L'insuffisance rénale était retardée de quatre à sept jours après le début de l'accès palustre imposant le recours à l'hémodialyse dans un cas. Les perfusions de quinine ont permis une évolution favorable des deux accès. Les hypothèses physiopathologiques de la nécrose tubulaire aiguë reposent sur deux mécanismes essentiels : l'obstruction des capillaires et des veinules post-capillaires par les hématies parasitées et l'activation monocyttaire qui permet la libération des cytokines, en particulier le Tumor-necrosis factor. D'autres mécanismes non spécifiques sont associés tels l'hypovolémie, la libération de catécholamines et l'activation du système rénine-angiotensine, l'activation du complément, la rhabdomyolyse. La nécrose tubulaire aiguë est la manifestation rénale principale de l'accès à *Plasmodium falciparum*, mais des glomérulonephrites aiguës sont aussi décrites sous des formes souvent frustes. Le pronostic, généralement favorable, est conditionné par la précocité du diagnostic et la rapidité de mise en œuvre du traitement.

**MOTS-CLES** • Paludisme - *Plasmodium falciparum* - Insuffisance rénale aiguë - Nécrose tubulaire aiguë.

**ACUTE RENAL FAILURE DURING SEVERE MALARIA :  
PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT**

**ABSTRACT** • Renal failure secondary to acute tubular necrosis is a common complication of severe *Plasmodium falciparum* malaria. The purpose of this report is to describe two cases of severe malaria featuring acute renal failure observed in young patients who had failed to comply with chemoprophylaxis. Occurrence of renal failure was delayed four to seven days in relation to the beginning of the malaria attack. Hemodialysis was required in one case. Both patients were successfully treated by quinine perfusion. The main pathophysiology mechanisms underlying acute tubular necrosis are obstruction of capillaries and post-capillary venules by infected red blood cells and activation of monocytes that release cytokines such as tumor necrosis factor. Other nonspecific mechanisms may come into play including hypovolemia, release of catecholamines and subsequent activation of the rennin-angiotensin system, complement activation, and rhabdomyolysis. Acute tubular necrosis is the main renal complication of *Plasmodium falciparum* malaria but latent forms of acute glomerulonephritis have also been documented. Prognosis is usually favorable depending mainly on early diagnosis and prompt treatment.

**KEY WORDS** • Malaria - *Plasmodium falciparum* - Acute kidney failure - Acute tubular necrosis.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 267-270

En raison de l'accroissement des voyages vers les zones d'endémie et des flux migratoires vers les pays occidentaux, l'incidence du paludisme d'importation en France augmente. La résistance à la chloroquine et la présentation cli-

nique souvent atypique responsable d'un retard diagnostique expliquent la gravité de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* encore grevé d'une lourde mortalité. Le neuropaludisme ou accès pernicieux s'intègre dans les formes graves palustres caractérisées par une atteinte potentiellement multiviscérale. L'OMS a défini en 1990 de nouveaux critères de gravité comportant certes le neuropaludisme mais aussi l'insuffisance rénale secondaire à une nécrose tubulaire aiguë dont la prévalence est estimée entre 1 p. 100 et 4 p. 100 en zone de forte endémie et peut atteindre 60 p. 100 lors d'un accès pernicieux (1-3). Nous rapportons deux observations d'accès grave palustre dont le tableau clinique est dominé par une insuffisance rénale aiguë.

• Travail du de la Clinique de Néphrologie (C.D., Spécialiste du SSA ; D.R., Assistant du SSA ; F.D., Professeur agrégé du SSA ; G.N., Professeur agrégé du SSA, Chef de Service) de l'Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce, Paris.

• Correspondance : C. DUVIC, Clinique de Néphrologie, Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris Cedex 05 • Fax : 01 40 51 41 60 • e-mail : ChDUVIC@aol.com •

• Article reçu le 08/02/000, définitivement accepté le 06/10/2000.

---

**OBSERVATIONS**


---

**Patient 1.**

Un homme caucasien âgé de 34 ans, séjournant en Guyane française depuis novembre 1997, a été hospitalisé le 28 décembre 1998 pour une fièvre à 39°C et des vomissements. Il ne suivait pas correctement une chimioprophylaxie par chloroquine-prguanil. Quatre jours auparavant, il avait présenté un accès palustre à *Plasmodium falciparum* sans critère de gravité, associé à des vomissements. Une cure ambulatoire d'halofantrine en trois prises de 500 mg espacées de huit heures avait été prescrite. A l'entrée, l'examen clinique relevait une surcharge pondérale avec un poids de 93 Kg pour une taille de 165 cm, un état hémodynamique instable (pression artérielle à 90/65 mm Hg), un ictère cutanéomuqueux modéré, l'absence de troubles de conscience ou de détresse respiratoire. La biologie notait un taux d'hémoglobine à 7,5 g/dL dans un tableau de coagulopathie caractérisé par une thrombopénie chiffrée à 19000/mm<sup>3</sup>, le fibrinogène dosé à 1,1 g/L, la présence de D-dimères et de complexes solubles. Il s'y associait des signes d'hémolyse : haptoglobulinémie abaissée à 0,25 g/L, élévation de la bilirubinémie libre à 183 µmol/L en l'absence d'hémoglobinurie. Une acidose métabolique était présente avec un pH à 7,30 des réserves alcalines à 17 mmol/L, une PCO<sub>2</sub> à 32 mm de mercure et une PO<sub>2</sub> de 96 mm de mercure. La glycémie était normale à 6 mmol/L. Les hémocultures et l'examen cyto-bactériologique des urines étaient stériles. La parasitémie à *Plasmodium falciparum* était évaluée à 6 p. 100. Un traitement par quinine par voie intraveineuse était entrepris sans dose de charge, à la posologie quotidienne de 1500 mg de quinine-base, équivalent à 16 mg/Kg, associé à 200 mg de doxycycline par jour.

Après 48 heures de traitement, l'apyrexie était obtenue, l'état hémodynamique était correct, mais le débit des urines, restées claires, diminuait. Une insuffisance rénale aiguë se constituait en 24 heures, attestée par une élévation de la créatinine plasmatique à 450 µmol/L et de l'urée sanguine à 30 mmol/L, sans protéinurie, ni hématurie. Avec la diminution de l'hémolyse, le taux d'hémoglobine remontait à 8,5 g/dL alors que la coagulopathie de consommation se corrigait. A partir du troisième jour, la parasitémie était nulle. Malgré un remplissage vasculaire par solutés de macromolécules et un traitement par furosémide, le patient devenait anurique imposant la réalisation de huit séances d'hémodialyse. La quinine était arrêtée après cinq jours de traitement. La diurèse se rétablissait au dixième jour et la fonction rénale se normalisait cinq semaines après l'admission.

**Patient 2.**

Une femme de 30 ans, sans antécédents médicaux, était hospitalisée pour une insuffisance rénale aiguë. Elle séjournait au Sénégal depuis juillet 1998 sans suivre de chimioprophylaxie antipalustre. Le 29 novembre 1999, elle présentait une fièvre à 40°C avec des frissons intenses. L'examen clinique relevait une surcharge pondérale avec un poids de 75 Kg pour une taille de 168 cm. La pression artérielle était de 120/75 mm de mercure et il était observé un ictère cutanéomuqueux modéré. La patiente ne présentait ni troubles de conscience ni détresse respiratoire. Les hémocultures et l'examen cyto-bactériologique des urines étaient stériles. La présence de *Plasmodium* était affirmée par le test QBC-malaria et le frottis sanguin permettait d'identifier *Plasmodium falciparum* et évaluait la densité parasitaire à 4 p. 100 des hématies. La biologie notait un taux d'hémoglobine à 8 g/dL et ne mettait pas en évidence de coagulopathie de consommation. L'hémolyse était modérée comme le montrait l'haptoglobulinémie abaissée à 0,31 g/L, l'élévation de la bilirubinémie libre à 64 µmol/L et l'absence d'hémo-

globinurie. Une acidose métabolique était présente caractérisée par un pH à 7,30 des réserves alcalines à 16 mmol/L, une PCO<sub>2</sub> et une PO<sub>2</sub> respectivement à 37 mm de mercure et 91 mm de mercure. La glycémie était à 4 mmol/L. Un traitement par quinine était entrepris pendant trois jours à raison de deux injections intra-musculaires quotidiennes de 600 mg de quinine-base. Puis l'apparition d'une oligurie et d'une élévation progressive de la créatinine plasmatique, dosée à 258 µmol/L motivait un remplissage vasculaire par solutés de macromolécules sans glucosé et un traitement par furosémide. Le tableau clinique se dégradait avec l'apparition de troubles du comportement, d'une obnubilation, sans déficit neurologique, sans fièvre. L'état hémodynamique restait stable et la diurèse était conservée. L'hémogramme ne relevait qu'une baisse modérée du taux d'hémoglobine à 10 g/dL sans thrombopénie. La parasitémie était nulle. Par contre, la glycémie était franchement abaissée à 1,5 mmol/L et la fonction rénale était dégradée, attestée par une créatinine plasmatique à 370 µmol/L, sans protéinurie, ni hématurie. Après la correction en urgence de l'hypoglycémie, le tableau neuropsychiatrique s'améliorait rapidement et la quinine était poursuivie par voie intra-veineuse à la posologie quotidienne de 1750 mg de quinine-base, équivalent à 23 mg/kg, durant deux jours puis 1200 mg durant trois jours en raison d'une quininémie chiffrée à 14,7 mg/L. La fonction rénale s'améliorait et se normalisait trois semaines après l'admission.

---

**DISCUSSION**


---

Les mécanismes physiopathologiques de la nécrose tubulaire aiguë survenant lors d'un accès pénicieux palustre sont les conséquences de la présence d'hématies parasitées et d'effets inflammatoires non spécifiques (2). L'obstruction des capillaires et des veinules post-capillaires dans les reins par les hématies parasitées est médiée par deux phénomènes : la cyto-adhérence et le *rosetting* (2, 4). La cyto-adhérence est liée au fait que l'hématie parasitée présente à sa surface des protubérances en boutons ou *knobs* qui expriment certains ligands parasitaires tels que *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1* et des protéines riches en histidine. Ces ligands se fixent sur des récepteurs cellulaires spécifiques des cellules endothéliales vasculaires (*intercellular adhesion molecule 1*, CD36, thrombospondine) dont l'expression est majorée par la production de cytokines, en particulier de *Tumor necrosis factor*  $\alpha$ , conséquence de l'activation monocyttaire (4, 5). Le *rosetting* est la capacité de certaines hématies non parasitées à adhérer à une ou deux hématies parasitées en formant des rosettes. Les modifications rhéologiques des hématies parasitées entraînent ainsi un ralentissement du flux sanguin rénal, une augmentation de la viscosité dans les capillaires viscéraux profonds et en conséquence une ischémie. D'autres mécanismes non spécifiques, conséquences de l'infection, ont aussi un rôle dans la survenue de l'insuffisance rénale. L'hypovolémie est favorisée par le transfert de liquides vers le compartiment extravasculaire en raison d'une augmentation de la perméabilité capillaire, par la baisse du taux d'hémoglobine et souvent par une déshydratation extracellulaire occasionnée par l'état fébrile. La libération de catécholamines secondaire à une activation sympathique et la stimulation du système rénine-angiotensine contribuent à accroître la vasoconstriction rénale

à l'origine d'une baisse du flux sanguin rénal. D'autres perturbations métaboliques ont des responsabilités de degré variable : coagulopathie de consommation, lésion de l'épithélium tubulaire rénal par des pigments hémoglobiniques libérés lors d'une hémolyse massive, rhabdomyolyse secondaire à la séquestration des hématies parasitées dans les muscles squelettiques, hyperbilirubinémie libre, activation de la chaîne du complément et libération de radicaux libres d'oxygène (2, 4, 6). La prédominance de l'un ou l'autre de ces mécanismes explique la variabilité des tableaux cliniques. Ainsi, l'hypovolémie et la coagulopathie de consommation prédominent dans la genèse de la nécrose tubulaire chez le premier patient alors que les troubles rhéologiques sont probablement plus déterminants dans le déclenchement de l'insuffisance rénale chez le second patient.

L'insuffisance rénale aiguë est habituellement associée à un tableau clinique comportant d'autres signes de gravité, mais le rein peut être le seul organe atteint. Dans nos observations, le premier patient présente deux critères majeurs définis selon l'OMS, une insuffisance rénale et une coagulopathie de consommation alors que le deuxième patient présente une insuffisance rénale et une hypoglycémie. La nécrose tubulaire aiguë est souvent retardée, apparaissant dans nos deux cas, quatre à sept jours après le début de l'accès palustre. La récupération est obtenue en cinq et six semaines. En présence d'une forte parasitémie responsable d'une hémolyse intra-vasculaire intense, un tableau plus brutal peut s'observer, marqué par une fièvre à 40°C, des frissons, des douleurs lombaires, une pâleur, un ictère, un collapsus et surtout une émission d'urines couleur porto. Cette présentation clinique est plus rare. Elle se rapproche de la fièvre bilieuse hémoglobinique observée dans d'autres circonstances. En effet, cette dernière survient surtout chez des sujets résidant en zone d'endémie, impaludés de longue date et prenant de façon itérative un antipaludique. Dans ce cas, les troubles de conscience sont toujours absents, la parasitémie est nulle ou très faible et le seul traitement est l'hémodialyse. Cet accident ne concerne en aucune façon les voyageurs qui vont dans ces pays et qui prennent temporairement un antipaludique. La ponction biopsie rénale n'est pas nécessaire en présence d'un contexte évocateur de nécrose tubulaire aiguë. Elle montrerait une dégénérescence et une nécrose tubulaire associées à un œdème interstitiel discret, sans atteinte glomérulaire ni dépôt d'immunoglobuline (4). Elle peut se discuter en présence d'une protéinurie et d'une anomalie du sédiment urinaire car des glomérulonéphrites aiguës sont décrites au cours de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum*. Mais le syndrome néphritique est très souvent incomplet sans hypertension artérielle et parfois même sans insuffisance rénale (4). Les fractions sériques C3 et C4 du complément sont cependant abaissées. L'étude histologique rénale montre une prolifération endocapillaire associée à des *humps* composés essentiellement de C3 en immunofluorescence.

La rapidité d'instauration du traitement améliore le pronostic mais la mortalité reste encore de 30 p. 100 en cas d'atteinte multiviscérale (4). Le traitement symptomatique vise à corriger les troubles hydro-électrolytiques et à maintenir la diu-

rese. Le remplissage vasculaire est nécessaire en présence d'une hypovolémie, mais il doit être prudent dans le cas contraire, en raison du risque d'œdème pulmonaire lésionnel. La prescription de furosémide ou de dopamine permet de contrôler la surcharge hydrosodée en maintenant la diurèse. Mais, le recours à l'hémodialyse ou à l'hémofiltration est parfois nécessaire en attendant la phase de récupération de l'insuffisance rénale aiguë (7, 8). Une hypoglycémie, comme dans la deuxième observation, survient dans environ 8 p. 100 des cas (9). Elle est attribuée à la consommation excessive de glucose par la charge parasitaire et à un hyperinsulinisme qui varie beaucoup selon les malades. L'insuffisance rénale augmente la demi-vie de l'insuline par diminution de son catabolisme. De plus, le traitement par quinine stimule la libération d'insuline au niveau des cellules pancréatiques nécessitant un apport glucidique sous la forme de sérum glucosé. Certains auteurs recommandent une exsanguinotransfusion en présence d'une aggravation du tableau clinique ou biologique malgré un traitement correct par la quinine, des plasmaphèreses en présence de tableaux gravissimes associant anurie, complications cérébrales et pulmonaires (10, 11).

La quinine administrée par voie intraveineuse reste le médicament de choix du paludisme en présence d'un seul critère de gravité ou lors de vomissements. En effet, l'inefficacité de la cure d'halofantrine prescrite chez notre premier patient peut s'expliquer par la survenue de vomissements car aucun cas de résistance à l'halofantrine n'était connu en Guyane à cette date. Il manque cependant un test de résistance *in vitro* de la souche de *Plasmodium* pour réellement pouvoir l'affirmer. L'association de doxycycline aux sels de quinine est préconisée si le patient provient de régions telles que l'Asie du sud-est et certaines zones d'Amérique du sud où les souches plasmodiales peuvent présenter une sensibilité diminuée à la quinine. La posologie initiale de la quinine, non épurée lors des séances de dialyse, est identique à celle d'un sujet sans insuffisance rénale. Une dose de charge de 16 mg/Kg de quinine-base en perfusion continue d'au moins quatre heures dans un sérum glucosé à 10 p. 100 est souvent préconisée, suivie de 8 mg/Kg répétée toutes les huit heures durant les 24 à 48 premières heures (2, 8). Une réduction de la posologie de 30 à 50 p. 100 est conseillée au troisième jour, mais elle sera surtout adaptée en fonction de la quinémie quotidienne qui doit être maintenue entre 10 et 12 mg/L (9). L'efficacité est jugée sur l'amélioration clinique et l'étude des frottis sanguins. Le traitement doit être poursuivi cinq à sept jours sans qu'il soit nécessaire d'entreprendre un relais oral. L'artémether constitue une alternative intéressante et bien tolérée en cas de présomption d'infestation dans une zone de résistance à la quinine ou lors de contre-indication à la quinine (12). Une posologie de 80 mg deux fois par jour le premier jour en injection intra-musculaire puis 80 mg par jour les quatre jours suivants est un schéma thérapeutique qui reste valable en présence d'une insuffisance rénale.

En conclusion, lors d'une infection à *Plasmodium falciparum*, l'insuffisance rénale aiguë secondaire à une nécrose tubulaire peut être le tableau clinique dominant d'un accès grave. Le pronostic repose sur un diagnostic précoce et l'instauration rapide d'un traitement par quinine intraveineuse.

## REFERENCES

- 1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Division of control of tropical diseases. Severe and complicated malaria. Second edition. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; **84 Suppl.** : 1-65.
- 2 - SITPRIJA V. - Nephropathy in falciparum malaria. *Kidney Int.* 1988; **34** : 867-77.
- 3 - DUVIC C., NEDELEC G., DEBORD T. et Coll. - Néphropathies parasitaires importées : mise au point à partir de la littérature récente. *Nephrologie* 1999; **20** : 65-74.
- 4 - BARSOU M.S. - Malarial nephropathies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; **13** : 1588-1597.
- 5 - GRAU G.E., PIGUET P.F., VASSALLI P., LAMBERT PH. - Tumornecrosis factor and other cytokines in cerebral malaria : experimental and clinical data. *Immunol. Rev.* 1989; **1128** : 49-70.
- 6 - KNOCHEL J.P., MOORE G.E. - Rhabdomyolysis in malaria. *N. Engl. J. Med.* 1993; **329** : 1206-1207.
- 7 - WILAIRATANA P., WESTERLUND E.K., AURSUDKIJ B., et Coll. - Treatment of malarial acute renal failure by hemodialysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; **60** : 233-237.
- 8 - GERRITSEN J.G., VAN DER ZWAN J.C. - Acute renal failure in severe chloroquine resistant falciparum malaria. *Intensive Care Med.* 1992; **18** : 177-9.
- 9 - WHITE N.J. - The treatment of malaria. *N. Engl. J. Med.* 1996; **335** : 800-806.
- 10 - EISENMAN A., BARUCH Y., SHECHTER Y., OREN I. - Blood exchange (correction of exchange) a rescue procedure for complicated falciparum malaria. *Vox Sang.* 1995; **68** : 19-21.
- 11 - LERCARI G., PAGANINI G., MALFANTI L. - Apheresis for severe malaria complicated by cerebral malaria, acute respiratory distress syndrome, acute renal failure and disseminated intravascular coagulation. *J. Clin. Apheresis* 1992; **7** : 93-96.
- 12 - AMBROISE-THOMAS P. - L'artéméthér intra-musculaire dans le traitement des paludismes graves : synthèse des résultats actuels. *Med. Trop.* 1997; **57** : 289-293.

## Congrès International

# La peste : entre épidémies et sociétés

23-26 juillet 2001, Marseille, France

Unité Mixte de Recherche 6578-CNRS/Université de la Méditerranée, Marseille, France  
Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille France

### Organisation du colloque

L'unité d'Anthropologie - Adaptabilité biologique et culturelle  
UMR 6578 - CNRS/Université de la Méditerranée, Marseille, France

### Présidence d'honneur

Professeur Y. Coppens (Paris)

### Présidence scientifique

Professeur H.H. Mollaret (Paris)

### Organisateurs

M. Signoli (Marseille), D. Cheve (Marseille)  
O. Dutour (Marseille), G. Boëtsch (Marseille)

### Sessions scientifiques

Histoire de la maladie et de son traitement  
Apports des archives biologiques et de l'archéologie  
Apports des archives historiques et des études de démographie historique  
Epidémiologie actuelle et microbiologie  
Représentations de l'épidémie

### Langues officielles

Français et anglais (interprétation simultanée non prévue)

### Renseignements

PESTE ICEPID 4 - Michel SIGNOLI  
UMR 6578 CNRS-Université de la Méditerranée  
Faculté de Médecine - Secteur Centre  
27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France  
Tel./Fax : (33) 4 91 32 45 42 • e-mail : pesteicepid4@hotmail.com