

ATTEINTE GLOMERULAIRE RENALE ET INFECTION A *PLASMODIUM FALCIPARUM*

RABENANTOANDRO R. ¹, RAKOTONDRAJAO R. ², RAKOTONDRANAIVO S. ¹, RASAMINDRAKOTROKA A.J. ²

RESUME : Faisant suite à un travail effectué en 1990 portant sur l'existence de lésions glomérulaires au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum*, cette étude, effectuée à plus grande échelle, portait sur 110 individus (30 sujets sains, 11 cas de paludisme autre que par *Plasmodium falciparum*, et 69 cas de paludisme par *Plasmodium falciparum*).

30,4 % des 69 cas atteints de paludisme par *Plasmodium falciparum* présentaient des signes d'altération glomérulaire. Une guérison complète clinique et biologique a été obtenue avec de la quinine injectable.

Mots-clés : *Plasmodium falciparum* - Lésions glomérulaires - Quinine.

ABSTRACT : "Glomerular lesions correlated with *falciparum* malaria" : following the study done in 1990 concerning the existence of glomerular lesions in *falciparum* malaria, this study, pursued on large scale, included 110 persons (30 healthy persons, 11 other than *falciparum* malaria, and 69 cases of *falciparum* malaria).

30,4% among these 69 cases of *falciparum* malaria presented glomerular affect signs. A complete clinical and biological recovery was obtained with quinine injection.

Key-words : *Plasmodium falciparum* - Glomerular lesions - Quinine.

INTRODUCTION

Le paludisme est responsable d'atteinte rénale. Classiquement, on rencontre des lésions de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë avec *P. falciparum* et des lésions glomérulaires se compliquant de syndrome néphrotique avec *Plasmodium malariae*. Cette dichotomie, longtemps admise, est remise en cause. Dans un travail antérieur (9), nous avons déjà rapporté des cas de glomérulonéphrite aiguë au cours du paludisme à *P. falciparum*. Des travaux récents confirment cette tendance (1, 13).

Nous rapportons ici une étude faite à plus grande échelle qui fait suite à celle que nous avons effectuée en 1990.

MALADES ET METHODES

1. Recrutement

Le recrutement de nos malades s'est fait au niveau du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo: Service des Maladies Infectieuses (Hôpital de Befelatanana), Service de Réanimation Néphrologique (Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona), de l'Hôpital des Enfants de Tsaralalàna et de l'Hôpital Secondaire Simple d'Itaosy. Le choix de ces différents centres médicaux a été dicté par le souci de collecter le plus de malades adultes et enfants infectés par les différentes espèces plasmodiales.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les malades inclus dans cette étude, sauf les sujets témoins sains, ont tous présenté un syndrome fébrile, sans aucun foyer infectieux pulmonaire, urinaire, stomatologique, cutané ou de la sphère ORL. Ces sujets étaient antérieurement sains et n'avaient pas présenté de protéinurie (au moins six mois auparavant).

Nous avons réparti les malades en trois groupes:

- deux groupes témoins : le premier constitué d'individus sains et le second d'individus atteints de paludisme autre qu'à *P. falciparum*
- un groupe d'individus atteints de paludisme à *P. falciparum*.

Les critères d'atteinte lésionnelle rénale sont:

- l'altération de la fonction rénale avec augmentation des taux sériques de l'urée et de la créatinine
- les signes urinaires : protéinurie, hématurie, cylindrurie hématurique.

3. Explorations

Tous les sujets inclus dans l'étude ont fait l'objet d'un examen :

- clinique : définissant l'état de la conscience, l'importance des signes digestifs (vomissements, diarrhées), la splénomégalie et la tension artérielle
- biologique : précisant la protidémie, l'azotémie, la créatininémie, la protéinurie de 24 heures, l'hématurie (microscopique, macroscopique ou cylindre), et l'existence ou non d'hématozoaires.

A l'issue de ce bilan, les individus présentant les signes d'atteinte rénale ont fait l'objet d'une exploration immunologique complémentaire compor-

¹ Service de réanimation Néphrologique. ² Service d'Immuno-sérologie - Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HJRA)

tant le dosage des fractions C₃ et C₄ du complément, le dosage des IgG, IgM et IgA sériques.

Ont été utilisés pour l'analyse et l'exploitation des données les tests statistiques suivants : test X², test de corrélation et test de linéarité.

RESULTATS

Nous avons donc travaillé sur trois groupes :

- un groupe de sujets sains au nombre de 30
- un groupe d'individus atteints de paludisme autre qu'à *P. falciparum* au nombre de 11
- un groupe d'individus atteints de paludisme à *P. falciparum* au nombre de 69. Ils ont été individualisés à partir de 500 malades présentant une hyperthermie dont la recherche protozoologique a permis d'identifier *P. falciparum*.

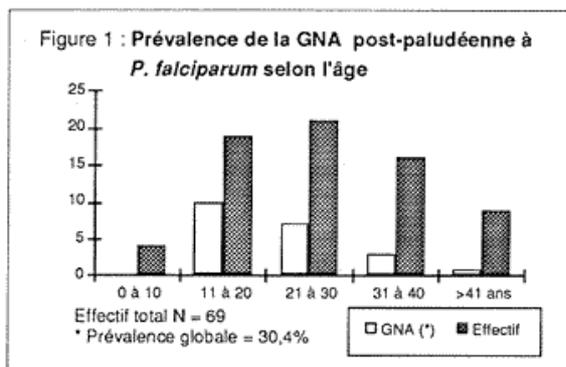
L'étude comparative deux à deux de ces trois groupes d'individus a permis d'établir une relation significative ($p < 2,5 \times 10^{-5}$) entre l'infection à *P. falciparum* et les lésions rénales (Tableau I).

Tableau I : Comparaison deux à deux des trois groupes d'individus

	Malades avec <i>Plasmodium falciparum</i> N = 69, LR = 21	Individus sains (Témoins) N = 30, LR = 0	Malades avec <i>Plasmodium</i> autre que <i>falciparum</i> N = 11, LR = 0
Malades avec <i>Plasmodium falciparum</i>		p < 0,000000 X ² c = 42,42	p < 0,000025 X ² c = 17,73
Individus sains (témoins) N = 30, LR = 0	p < 0,000001 X ² c = 42,42		p < 0,000000 X ² c = 41,98
Malades avec <i>Plasmodium</i> autre que <i>falciparum</i>	p < 0,000025 X ² c = 17,73	p < 0,000000 X ² c = 41,98	

N.B. : "N" = effectif; "LR" = nombre d'individus avec des lésions rénales.
- Les chiffres en haut à droite indiquent la p value; ceux en bas à gauche : la valeur de Khi2 calculée.

Les lésions rénales dues à l'infection plasmodiale semblent affecter avec la même fréquence les deux sexes : 28/69 (soit 40,6%) pour le sexe masculin et 20/69 (soit 30%) pour le sexe féminin ($p > 0,15$). Par contre, en ce qui concerne l'âge, il paraît y avoir une liaison significative ($r = 0,98$), $p < 0,01$). Elle est linéaire ($F = 7,52$, $p < 0,017$) et inversement proportionnelle à l'âge (Figure 1).



Une étude plus approfondie des signes biologiques a permis de distinguer les deux types d'atteinte rénale. En effet, à altération égale de la fonction rénale globale (augmentation de la créatininémie), l'atteinte glomérulaire se différencie de l'atteinte tubulo-interstitielle par un débit plus important de la protéinurie et la présence d'hématurie et / ou de cylindrurie hématurique.

Aussi, nous avons recensé :

- 21 cas (30,4%) de glomérulonéphrite aiguë avec les signes suivants :
 - protéinurie : 1,5 à 4 g / 24 h
 - hématurie : macroscopique (9/21), microscopique (supérieure à 45000 éléments par minute)
 - cylindre hématurique : 2/21 cas
 - créatininémie : 18 à 59 mg/l
- 27 cas (39,2%) de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë avec les signes suivants :
 - protéinurie : inférieure à 1g / 24 h
 - pas d'hématurie
 - créatininémie : 20 mg / l en moyenne
- le reste, soit 21 cas (30,4%) sont indemnes de lésions rénales au cours de cette infection par *P. falciparum*.

Considérant que les signes de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë rencontrés au cours de l'infection par *P. falciparum* relèvent des complications des troubles hydro-électrolytiques et des effets toxiques de l'hémoglobine sur la cellule épithéliale tubulaire, nous nous limiterons à l'étude des lésions glomérulaires.

Sur le plan clinique, il paraît y avoir une liaison significative entre l'absence de splénomégalie ($p < 0,025$) et la présence de troubles de la conscience ($p < 0,025$) rencontrés dans le paludisme à *P. falciparum* et la possibilité d'existence de lésions glomérulaires (Tableau II).

Sur le plan de l'exploration immunologique, on a constaté (Figure 2) :

- une chute du taux du complément, plus particulièrement de la fraction C3
- une augmentation du taux des immunoglobulines, surtout des IgM, des IgA et à un moindre degré les IgG.

Au terme d'un traitement anti-paludéen (à base de quinine) qui a été suivi par une régression de la symptomatologie clinique, le contrôle biologique a objectivé la négativation du frottis mince et de la goutte épaisse, la normalisation de la créatininémie avec disparition de la protéinurie et de l'hématurie après 10 à 15 jours d'hospitalisation.

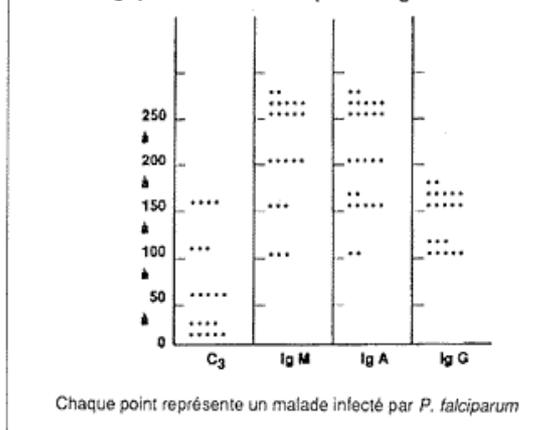
Tableau II : Les stigmates cliniques et biologiques d'atteinte rénale sont caractérisés par :

Signes cliniques	Atteinte		Effectif	% de positivité	X ² c	P	
	G*	T.I.**					
Troubles digestifs	+	12 (11,7)	27 (26,91)	39	30,8	0,011	>0,90
	-	9 (9)	21 (20,7)	30	30,0		
Ictère	+	4 (3,6)	8 (8,28)	12	33,2	0,06	>0,08
	-	17 (17,1)	40 (39,33)	57	29,8		
Pâleur	+	6 (5,1)	11 (11,73)	17	35,3	0,24	<0,70
	-	15 (21)	37 (35,88)	52	28,8		
Splénomégalie	+	6 (10,2)	28 (23,46)	34	17,6	5,22	<0,025
	-	15 (10,5)	20 (24,15)	35	42,9		
Trouble de la conscience	+	8 (14,2)	6 (9,22)	14	57,1	5,14	<0,025
	-	13 (16,5)	42 (37,95)	53	23,6		
Tension artérielle	<10	10 (4,6)	6 (11,04)	16	62,3	11,83	<0,005
	=10	5 (5,1)	12 (11,73)	17	41,7		
	>10	6 (10,6)	30 (24,80)	36	16,7		
Hématurie	macroscopiques	9 (2,7)	0 (6,2)	9	100	66,48	<0,0000
	microscopiques	10 (3)	0 (6,9)	10	100		
	Cylindrurie	2 (0,6)	0 (1,3)	2	100		
	Négatif	0 (14,4)	48 (33,12)	48	0		
Protéinurie	+	21 (14,1)	27 (33,12)	48	43,8	13,72	<0,0000
	-	0 (6,3)	21 (14,49)	21	0		

G* = glomérulaire

T.I. ** = Tubulo-interstitielle

Figure 2 : Pourcentage de la valeur médiane des paramètres immunologiques en tenant compte de l'âge et du sexe



COMMENTAIRES

Depuis quelques années, l'installation des pharmacies communautaires villageoises a favorisé l'automédication par la chloroquine au cours d'accès fébriles. Mais la persistance d'un syndrome fébrile et / ou l'apparition de signes de complication motivent une hospitalisation. Quelques jours à quelques semaines séparent donc le début de l'infection et l'admission dans les services hospitaliers.

Sur le plan nosologique, on distingue deux types

d'atteinte néphrotique : glomérulaire et tubulo-interstitielle. D'un côté, le *Plasmodium* en stimulant la formation d'anticorps anti-plasmodiaux est responsable de la présence de complexes immuns circulants dans le sang. Ceux-ci sont à l'origine du syndrome glomérulaire aigu. De l'autre côté, avec les troubles hydro-électrolytiques survenant au cours d'accès palustre, peuvent apparaître des signes d'atteinte tubulo-interstitielle. Ainsi, au cours de la glomérulonéphrite aiguë post-paludéenne à *P. falciparum*, prédominent les signes de perméation glomérulaire (protéinurie, hématurie macroscopique ou microscopique, cylindrurie hématurique). Tandis qu'au cours de la néphropathie tubulo-interstitielle, l'altération de la fonction rénale est globale.

Dans les études antérieures (9,13), l'examen anatomo-pathologique des lames de biopsie rénale des paludéens à *P. falciparum* avait montré la présence de lésions de glomérulonéphrite proliférative endocapillaire au décours de l'infection. Le présent travail ne fait que confirmer ces constatations. En effet, 30,4% des malades impaludés recensés ont présenté effectivement des signes d'altération du filtre glomérulaire avec augmentation de sa perméabilité.

La fréquence des lésions glomérulaires est donc très élevée, d'autant qu'il convient de préciser que les cas présentés étaient ceux arrivés au stade de complication (altération de l'état général, troubles de la conscience, oligurie). Aussi, il ne nous est pas possible d'estimer la prévalence réelle des lésions glomérulaires au cours de l'infection à *P. falciparum* au sein de la population. Ceci fera l'objet de nos études futures.

Il semble y avoir une corrélation significative entre la présence de troubles de la conscience, l'absence de splénomégalie et les lésions glomérulaires.

Les troubles de la conscience peuvent avoir plusieurs origines : les perturbations hydro-électrolytiques, l'accumulation de déchets organiques par altération de la fonction rénale, l'intervention de cytokines, plus particulièrement du TNF au cours de l'infection à *P. falciparum* (10, 11).

La rate intervient dans l'élimination des complexes immuns circulants par des phagocytes mononuclés. Cette participation active est visualisée extérieurement par une splénomégalie. Dans un certain nombre de situations, les complexes immuns formés ne sont pas éliminés. Ils vont alors se déposer dans les tissus, plus particulièrement au niveau du filtre glomérulaire du rein. Ceci ne fait que corroborer l'affirmation de certains auteurs (6) sur la liaison entre absence de splénomégalie et gravité de

l'affection au cours du paludisme à *P. falciparum*.

Cette étude a été réalisée dans des services hospitaliers. Pour des médecins travaillant dans les formations sanitaires périphériques, il est nécessaire de penser à l'éventualité d'une atteinte glomérulaire devant l'association de troubles de la conscience et d'absence de splénomégalie, dans un tableau d'accès palustre. De plus, la correction des désordres métaboliques occasionnés par le syndrome infectieux, les troubles digestifs et l'anorexie doit être effectuée afin de ne pas créer un terrain propice à l'installation d'une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë.

Après un traitement anti-paludéen (2) par voie parentérale et des désordres métaboliques caractérisant l'accès palustre grave, la quasi totalité des patients ont eu une guérison sans séquelle néphrologique. Ceci ne fait que réitérer la responsabilité de l'infection à *P. falciparum* dans la genèse des lésions glomérulaires, car tous ces patients inclus dans cette étude étaient indemnes d'affection néphrologique avant l'accès palustre.

CONCLUSION

Dans un travail antérieur (9), la ponction biopsie rénale au cours d'insuffisance rénale aiguë sur glomérulonéphrite du paludisme à *P. falciparum*, nous avait permis de confirmer les résultats de SITPRIJA qui avait constaté l'existence de lésions prolifératives endocapillaires caractérisant la maladie sérique aiguë.

Cette atteinte du filtre glomérulaire par voie immunologique (par l'intermédiaire de complexes immuns circulants) avait été retrouvée chez 30,4% des 69 malades dont les frottis présentaient *P. falciparum*. Les signes biologiques qui avaient permis de les individualiser étaient : une protéinurie supérieure à 1g/24h, une hématurie et/ou une cylindrurie

hématique, une consommation de C3 et une augmentation des IgM et IgA, accessoirement des IgG.

Ces lésions glomérulaires étaient retrouvées chez des malades ayant des troubles de la conscience et ne présentant pas de splénomégalie.

Un traitement par de la quinine injectable a été suivi d'une régression des signes cliniques, de la négativation de la recherche d'hématozoaires et de la disparition des signes de perméation glomérulaire.

REFERENCES

- 1- Alkawa M, Jacobs G, Whiteley ME, Igarashi I, Rostig M. Glomerulopathy in Squirrel monkeys with acute *Plasmodium falciparum* infection. *J Trop Med Hyg* 1988; 1 : 24.
- 2- Auzepy Ph. Chimiothérapie des parasitoses sévères. *Rev Prat* 1991; 41 : 545-546.
- 3- Bach JF. Immunopathologie des Glomérulonéphrites. In : Bach JF. Immunologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1979 : 775-798.
- 4- Boonpucknavig V, Sitprija V. Renal disease in acute *Plasmodium falciparum* infection in man. *Kidney Int* 1979; 16 : 44-52.
- 5- Cordelier IgL. Hypersensibilité par complexes immuns. In : *Immunology*. T. 1. Lille : C et R, 1985 : 236-256.
- 6- Gentilini M. Le Paludisme. In : *Médecine Tropicale*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1993 : 108-109.
- 7- Lepers JP, Deloron P, Fontenille D, Coulanges P. Reappearance of *falciparum* malaria in central highland plateaux of Madagascar. *Lancet* 1988; 1 : 586.
- 8- Michaud E, Ninet J, Coppere B, Chaumetin G, Ragues, Pasquier J. Syndrome néphrotique par infection à *Plasmodium malariae*. *Presse Med* 1992; 21.
- 9- Rabenantoandro R., Rasamindrakotroka AJ, Rakotoarimanana DR. Insuffisance rénale aiguë sur glomérulonéphrite au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Inter Fac Afrique* 1990; 12 : 8-13.
- 10- Rasamindrakotroka AJ, Rabenantoandro R, Rakotoarimanana DR, Randriambololona R, Andriamampihantona E, Coluzzi M. Le Tumor necrosis factor et le paludisme. *Inter Fac Afrique* 1990; 12 : 14-18.
- 11- Rasamindrakotroka AJ, Rabenantoandro R, Ravelojaona BJ, Rakotoniana P, Coluzzi M. Approches immunopathogéniques des lésions glomérulaires rénales au cours de l'infection à *Plasmodium falciparum*. *Rech Développement* 1991; 8-9 : 51-58.
- 12- Rollwagen FM, Pacheco ND, Wistar R. Cell-mediated immune response to a cloned *Plasmodium falciparum* antigen. *Fed Proc* 1986; 45 : 858.
- 13- Sitprija V. Nephropathy in *falciparum* malaria. *Nephrology Forum. Kidney Int* 1988; 34 : 867-877.