

## LE PALUDISME GRAVE EN REANIMATION EN 2003

J.M. SAÏSSY, B. ROUVIN, P. KOULMANN

*Med Trop* 2003; **63** : 258-266

**RESUME** • Le paludisme grave de réanimation se définit par la présence d'une ou plusieurs dysfonctions d'organe et/ou d'une ou plusieurs dysfonctions métaboliques, secondaires à la présence de *Plasmodium falciparum* dans le sang. Le paludisme grave d'importation de l'adulte non immun réalise une défaillance multiviscérale avec troubles de la conscience de profondeur variable. Un œdème aigu du poumon lésionnel est fréquent, l'ictère est constant mais la fonction hépatique, modérément perturbée. Une hypotension artérielle par hypovolémie est habituelle, une insuffisance rénale aiguë est plus rare. La coagulation est en général peu perturbée, l'acidose métabolique est un facteur de mauvais pronostic, une hypoglycémie sévère peut apparaître après début du traitement par la quinine, l'anémie obligatoire, est discrète. En zone d'endémie, il faut souligner la particulière gravité du paludisme de la femme enceinte, en raison de la fréquence de l'hypoglycémie et de l'œdème pulmonaire. Le paludisme grave de l'enfant en zone d'endémie est de début brutal. Il se présente chez le grand enfant sous forme d'un neuropaludisme, et chez le jeune enfant sous forme d'une anémie grave. La quinine est le traitement de référence, avec doses de charge de 17 mg/kg et traitement d'entretien de 24 mg/kg/24 h. L'artémether est réservé aux formes résistantes à la quinine. L'exsanguino-transfusion n'est pas recommandée. Le traitement symptomatique est essentiel, en particulier la ventilation artificielle et l'épuration extra-rénale. En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants en l'absence de moyens de réanimation. La mortalité du paludisme grave d'importation traité en réanimation varie de 10 à 30 %.

**MOTS-CLES** • *Plasmodium falciparum* - Sepsis sévère - Paludisme grave - Réanimation.

### MANAGEMENT OF SEVERE MALARIA IN INTENSIVE CARE UNITS IN 2003

**ABSTRACT** • Malaria requiring intensive care is characterized by failure of one or more organ systems and/or development of several metabolic disorders secondary to the presence of *Plasmodium falciparum* in the blood. Severe imported malaria in non-immunized adults causes multiple organ failure with variable degrees of altered mental status. Acute pulmonary edema is frequent, jaundice associated with mild disturbance of liver function is consistent, arterial hypertension due to hypovolemia is usual, and acute renal insufficiency is uncommon. Coagulation disorders are generally low-grade, acidosis is an unfavorable prognostic factor, severe hypoglycemia can occur after the beginning of quinine treatment, and anemia is a consistent but discrete symptom. In endemic areas emphasis should be placed on the complications of severe malaria in pregnant women due to the high incidence of hypoglycemia and pulmonary edema. Severe malaria can develop early in children in endemic zones. Presenting signs include cerebral malaria in older children and severe anemia in young children. Quinine is the reference treatment with a bolus of 17 mg/kg followed by a daily maintenance dose of 24 mg/kg. Use of artemether should be restricted to quinine-resistant forms. Total blood exchange transfusion is not recommended. Supportive symptomatic treatment, e.g. mechanically assisted ventilation and kidney dialysis, is required. In endemic zones over 90% of deaths involve children without access to intensive care facilities. Mortality rates associated with management of severe imported malaria in intensive care range from 10 to 30%.

**KEY WORDS** • *Plasmodium falciparum* – Severe sepsis – Severe malaria – Intensive care.

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* du sujet non immun est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou plusieurs grandes fonctions, et ce, parfois même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace (1, 2). Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors permettre la survie. La différence de mortalité entre le paludisme d'importation bénéficiant de moyens modernes de réanimation (3) et le paludisme de l'enfant africain ne

bénéficiant au mieux que d'un traitement étiologique (4) illustre bien le rôle essentiel de la réanimation au cours du paludisme.

### RECONNAITRE LE PALUDISME GRAVE DE REANIMATION

La définition de critères stricts imposant le transfert sans délai en unité de réanimation est essentielle pour tout médecin prenant en charge un paludisme à *P. falciparum* (5).

### Critères de paludisme grave de l'OMS

L'OMS a défini en 1990 le paludisme grave comme la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associée à un ou plusieurs critères dits majeurs (1). Dans cette définition, des critères mineurs ne permettant pas à eux seuls

• Travail du Service de réanimation (J.M.S., Professeur agrégé du SSA; B.R., P.K., Spécialistes du SSA) HIA Bégin, Saint-Mandé Cedex, France.

• Correspondance : J.M. SAÏSSY, Service de réanimation, HIA Bégin, 69 ave nue de Paris, 94163 Saint Mandé Cedex • Fax : 0143985401 • E-mail : jmsaisyy@aol.com •

Tableau I: Critères cliniques de paludisme grave de l'OMS en 2000 (2).

Critère clinique	Précisions du texte de l'OMS
Prostration	Extrême faiblesse
Trouble de la conscience	Adulte : score de Glasgow modifié* 9 Enfant : score de Blantyre 2
Respiration acidotique	Détresse respiratoire chez l'enfant
Convulsions répétées	Critère non détaillé en 2000
Collapsus cardiovasculaire	Pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique sans autre précision
Ictère	Définition clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires, hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette, absence d'hématurie microscopique

\* le score de Glasgow modifié est de 14 au lieu de 15 par suppression de l'item «réponse motrice non orientée à la douleur mais adaptée».

de parler de paludisme grave mais devant inciter à la vigilance étaient également définis.

En 2000, de nouveaux critères ont été édités par l'OMS (2). Ces critères sont de deux types, cliniques et biologiques, la notion de critères mineurs disparaissant (Tableaux I et II).

### Les critères de paludisme grave de l'OMS de 2000 sont ils adaptés à la réanimation ?

Par rapport à ceux de 1990, ils ont l'immense avantage pour un médecin ne disposant pas d'un laboratoire très étoffé de permettre le diagnostic de paludisme grave sur des éléments purement cliniques. Ils intègrent par ailleurs tous les troubles de la conscience quelle que soit leur profondeur, ainsi que la présence d'un ictère. Cependant sont-ils pour autant synonymes de « paludisme de réanimation » ?

Les critères de gravité d'un état septique sont aspécifiques. Il traduisent le passage d'une réaction inflammatoire adaptée ou sepsis à une réaction inflammatoire inadaptée ou sepsis grave (6). Dans le cadre du paludisme ils

correspondent au passage de l'accès palustre simple au paludisme grave (Fig. 1). Communs à tous les états septiques, ils se traduisent par une ou plusieurs dysfonctions d'organe et apparaissent parfois après disparition de l'agent infectant de l'organisme. Au cours du paludisme à *P. falciparum*, il faut par ailleurs individualiser des critères spécifiques qui sont la traduction de dysfonctions métaboliques directement liées à la présence du parasite dans l'organisme.

Les critères de l'OMS de 2000 qui correspondent à une dysfonction métabolique (acidose métabolique, hyper-

Tableau II : Critères biologiques de paludisme grave de l'OMS en 2000 (2).

Critère biologique	Précisions du texte de l'OMS
Anémie sévère	Enfant : hémocrite < 15% ou hémoglobine plasmatique < 5g/dL Adulte : hémocrite < 20% ou hémoglobine plasmatique < 7 g/dL
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Acidose	Bicarbonates < 15 mmol/L ± acidémie avec pH < 7,35
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	Parasitémie 4% chez le non immun
Insuffisance rénale	Enfant: diurèse < 12 mL/kg/24 h ou créatininémie > 265 µmol/L (> 3,0 mg/dL) après réhydratation Adulte : Créatininémie > 265 µmol/L avec diurèse < 400 mL/24 h après réhydratation

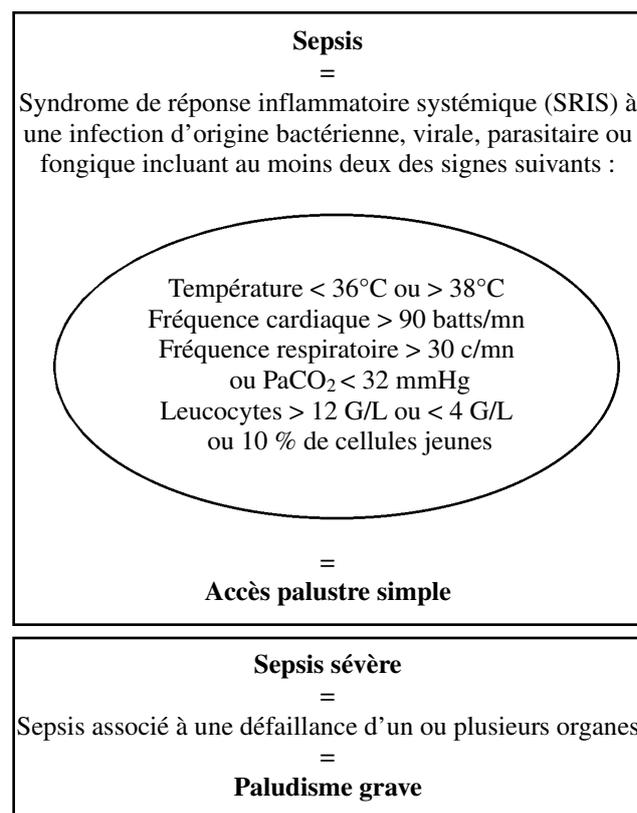


Figure 1 - Application des critères de sepsis au paludisme. D'après (6).

lactatémie, hypoglycémie) sont pertinents. En revanche, ceux traduisant une dysfonction d'organe sont souvent flous et peu adaptés à la réanimation, en particulier pour ce qui concerne les troubles de la conscience, les perturbations ventilatoires et hémodynamiques et les anomalies de l'hémostase.

Enfin, parmi ces critères, trois ne sont ni des critères de dysfonction métabolique, ni des critères de dysfonction d'organe, il s'agit de l'hyperparasitémie qui a surtout une valeur pronostique, de l'anémie aiguë qui ne se voit pratiquement que chez le jeune enfant et dont l'origine est autant carencielle que parasitaire (7), et de l'hémoglobinurie qui est exceptionnelle (3), souvent remplacée par une myoglobinurie par rhabdomyolyse (8).

### Critères de paludisme grave de réanimation

Par analogie aux critères de sepsis grave utilisés dans le cadre de la pathologie bactérienne qui n'exigent pas d'identifier formellement l'agent bactérien en cause au moment de son apparition (6), on pourrait définir le paludisme grave de réanimation comme la présence d'une ou plusieurs dysfonctions d'organe et/ou d'une ou plusieurs dysfonctions métaboliques, secondaires à la présence de *P. falciparum* dans le sang, retrouvé soit au moment du diagnostic soit antérieurement. Ces critères sont présentés dans le tableau III.

Tableau III - Critères de paludisme de réanimation.

Dysfonctions d'organes	
Défaillance neurologique	
Adulte: Score de Glasgow	14
Enfant: Score de Blantyre	4
± Neuropaludisme	
Adulte: Score de Glasgow	9
Enfant: Score de Blantyre	2
Défaillance respiratoire	
ALI * = PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	
± ARDS ** = PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200	
Défaillance hépatique	
Bilirubine totale	> 50 µmol/L
Défaillance cardiovasculaire	
Pression artérielle systolique	90 mmHg
ou pression artérielle moyenne	70 mmHg
± Choc septique si persistance après expansion volémique jugée adéquate	
Défaillance rénale	
Diurèse < 0,5 mL/kg après réhydratation avec créatininémie	> 265 µmol/L (> 30 mg/L)
Défaillance de l'hémostase	
Plaquettes	< 20 G/L
Dysfonctions métaboliques	
Acidose métabolique	
Bicarbonates plasmatiques	< 15 mmol/L
± Acidémie avec pH < 7,35	
Acidose lactique	
Lactates plasmatiques	> 5 mmol/L
Hypoglycémie	
Glycémie	< 2,2 mmol/L (< 0,4 g/L)

\*:ALI = Acute lung injury, \*\*:ARDS = Acute respiratory distress syndrome

## ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DU PALUDISME EN RÉANIMATION

### Paludisme grave d'importation de l'adulte non immun

En zone d'endémie palustre stable, le paludisme grave de l'adulte intéresse essentiellement le sujet non immun c'est à dire l'expatrié vivant habituellement dans une zone indemne de paludisme : touriste, coopérant, militaire, marin, homme d'affaire, mais aussi les personnes originaires de zone d'endémie vivant habituellement en France, ou dans toute zone indemne de paludisme. La symptomatologie pourra parfois débiter après le retour en zone non impaludée faisant alors parler de paludisme d'importation (3). En France, on décrit 4 000 cas de paludisme d'importation chaque année avec une vingtaine de décès (9). Au Canada, 744 cas de paludisme ont été rapportés en 1996, alors qu'ils n'étaient que 432 en 1994, avec une mortalité estimée entre 0,6 et 3,8 % (10). Aux États-Unis, l'incidence serait de 1000 cas par an (11) mais on estime, dans ces deux pays, que 40 à 70 % des cas ne seraient pas déclarés (12). Traité dans les pays industrialisés où les moyens de réanimation sont partout présents, le paludisme d'importation de l'adulte non immun est celui qui est le mieux connu des médecins réanimateurs.

#### • Syndrome infectieux

Ce syndrome qui caractérise l'accès palustre simple et qui traduit la réponse inflammatoire de l'organisme à l'agent parasitaire dure 5 à 10 jours et suit une période d'incubation habituellement de 9 à 14 jours. Il est non spécifique avec frissons, hyperthermie, céphalées, myalgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée. Il est souvent absent lors de l'admission en réanimation, en raison d'un traitement antiparasitaire déjà instauré, ou d'un traitement symptomatique l'ayant décapité.

#### • Dysfonctions d'organes

Ce sont elles qui motivent l'admission en réanimation, traduisant toujours le passage de l'accès palustre simple au paludisme grave.

#### • Défaillance neurologique

Bien que très fréquents les troubles de la conscience sont de profondeur très variable chez l'adulte. Ainsi, alors qu'en Thaïlande et au Vietnam environ la moitié des patients avec paludisme grave ont un neuropaludisme avec coma vrai (score de Glasgow 9) (13), ils ne sont que 17 % en Nouvelle-Guinée (14). Dans le cadre du paludisme grave d'importation, un état d'obnubilation, un coma vigil, un état délirant (score de Glasgow 14 et > 9) sont plus fréquents qu'un véritable coma (3).

Les convulsions sont rares chez l'adulte (15). De la même façon, les crises de décérébration sont exceptionnelles et l'hypertension intracrânienne rare. Des signes neurologiques variés, hémiplégié, aphasie motrice, nystagmus, syndrome méningé, syndrome cérébelleux sont possibles. Dans les rares cas où un examen tomodensitométrique, ou une imagerie par résonance magnétique, ont pu être pratiqués,

des foyers ischémiques ou des aspects de démyélinisation de pathogénie discutée sont décrits (16, 17).

- *Défaillance respiratoire*

Une détresse respiratoire est rare à l'admission, la symptomatologie respiratoire se résumant le plus souvent à un tableau d'encombrement bronchique aspécifique chez un patient présentant des troubles de la conscience. Une hypoxémie avec  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg est fréquente. Associée à un syndrome interstitiel radiologique, elle est alors la traduction d'un oedème pulmonaire interstitiel, première manifestation de l'oedème pulmonaire palustre (18). Décrit au début du siècle dernier, cet oedème fait probablement intervenir une altération de perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire dont la pathogénie est discutée, les études hémodynamiques ayant permis d'éliminer une défaillance cardiaque gauche (19). L'existence fréquente d'une hypoprotidémie  $< 60$  g/l peut être un facteur aggravant (20). Cet oedème pulmonaire non hémodynamique qui n'a pratiquement jamais de traduction clinique à l'admission se révèle le plus souvent secondairement, après la mise en oeuvre du traitement. Cette particularité clinique est classiquement expliquée par un remplissage initial excessif et non contrôlé, transformant l'oedème interstitiel infraclinique en oedème alvéolaire (19). Celui-ci se manifeste sous forme d'un ALI (acute lung injury) avec  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , ou d'un ARDS (acute respiratory distress syndrome) avec  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ . Il se traduit radiologiquement par un syndrome alvéolaire avec bronchogramme aérien (21)

- *Défaillance hépatique*

L'ictère est quasi-constant chez l'adulte. En règle générale modéré, il peut se limiter à un simple ictère conjonctival. (2). Il s'agit d'un ictère mixte, par hémolyse mais aussi par altération des fonctions de conjugaison hépatique et d'élimination biliaire. Il se traduit biologiquement par une élévation de la bilirubine libre et de la bilirubine conjuguée. La fonction hépatique est habituellement modérément perturbée, cependant, des insuffisances hépatiques aiguës ont été décrites (22).

- *Défaillance cardio-vasculaire*

- *Hypotension artérielle*

Pratiquement constante avec pression artérielle systolique  $< 90$  mmHg et tachycardie, elle s'explique essentiellement par la déshydratation secondaire au syndrome infectieux et par les vomissements (23).

- *Etat de choc*

La fonction myocardique est remarquablement conservée au cours du paludisme grave (19) et le profil hémodynamique est le plus souvent de type hyperkinétique chez le sujet non immun. Un véritable état de choc, réalisant la classique «*algid malaria*», est plus rare (24). Les études hémodynamiques de ces états de choc montrent des profils de type hypovolémique (baisse du débit cardiaque, élévation des résistances périphériques), et de type hyperkinétique (élévation du débit cardiaque, baisse des résistances périphériques) (24, 25). Le type de profil hyperkinétique observé est similaire à celui rencontré au cours du choc septique bactérien

avec consommation d'oxygène normale ou basse indépendamment du transport d'oxygène (24). La pathogénie discutée de ces états de choc fait intervenir l'hypovolémie, une surinfection bactérienne ou l'action propre de toxines plasmidiales (26).

- *Défaillance rénale*

Une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle cédant à la réhydratation est constante. Une insuffisance rénale aiguë organique oligo-anurique est plus rare, bien que sa fréquence semble en progression (27, 28). De type tubulo-interstitiel, elle ne s'observe que chez l'adulte et le grand enfant. Elle est probablement multifactorielle, faisant intervenir: la cytoadhérence, un état de choc, une hémolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une rhabdomyolyse (8). Des lésions glomérulaire de nature immunologique avec présence de complexes immuns dans les glomérules sont fréquentes, mais leur rôle dans le développement d'une insuffisance rénale aiguë apparaît mineur.

- *Défaillance de l'hémostase*

Des saignements significatifs surviennent chez environ 5 % des adultes avec paludisme grave (1). La coagulation est en général peu perturbée avec élévation des produits de dégradation de la fibrine, élévation du facteur VIII et du fibrinogène, baisse de l'antithrombine III et du taux de prothrombine (29). Une thrombopénie isolée et modérée est habituelle au cours de l'accès palustre à *P. falciparum* et *P. vivax*. Par contre une thrombopénie sévère, souvent  $< 20$  G/L, est surtout fréquente au cours du paludisme grave. Son mécanisme en l'absence de CIVD est de nature immunologique (30).

Bien que rare la réalité de la CIVD au cours du paludisme grave de l'adulte ne peut être contestée (31). Elle est souvent associée à un oedème pulmonaire ou à une insuffisance rénale aiguë dont elle est probablement un des facteurs étiopathogéniques.

- *Autres défaillances d'organe*

Une rhabdomyolyse, rarement symptomatique est cependant quasi-obligatoire avec élévation parfois considérable des CPK plasmatiques, myoglobulinémie et myoglobulinurie (32). D'autres défaillances, comme une cholécystite alitiasique ou un pancréatite aiguë, ont été décrites (33).

- *Dysfonctions métaboliques*

- *Acidose métabolique et acidose lactique*

Pratiquement constante, une acidose métabolique est un facteur de mauvais pronostic (34). Il s'agit essentiellement d'une acidose lactique par anoxie tissulaire, la part des lactates libérés par le métabolisme anaérobie parasitaire érythrocytaire apparaissant limité (35). Le rôle de l'insuffisance rénale aiguë n'est pas négligeable chez l'adulte (36).

- *Hypoglycémie*

L'hypoglycémie à l'admission serait due à une défaillance de la néoglycogénèse hépatique, et plus accessoirement à une surconsommation de glucose par le parasite (37). Elle est rare chez l'adulte, souvent remplacée par une hyperglycémie. Son diagnostic peut être difficile, car sa

symptomatologie est identique à celle du neuropaludisme (convulsions, coma profond....).

Une hypoglycémie très sévère peut apparaître chez l'adulte après mise en oeuvre du traitement par la quinine. En dehors du rôle d'une insuffisance hépatique aiguë survenant plus tardivement, celui de la quinine a été évoqué, la quinine ayant une action insulino-sécrétrice très importante (38). En pratique son installation brutale et la difficulté d'un diagnostic clinique chez des patients comateux impose des apports glucidiques systématiques et surtout une surveillance régulière de la glycémie.

- *Autres manifestations*

- *Anémie*

Elle est obligatoire au cours du paludisme grave, s'expliquant par une hémolyse et une mauvaise régénération médullaire (29). Elle est en règle modérée, avec hyperleucocytose modérée, par fois leucopénie. Elle a cependant tendance à s'aggraver durant l'évolution du fait de l'hémolyse persistante et de la fragilité des hématies (23). Une anémie grave avec état de choc et insuffisance rénale aiguë doit faire rechercher une hémolyse aiguë intravasculaire réalisant la classique fièvre bilieuse hémoglobinurique qui n'est pas à proprement parler une forme clinique de paludisme grave mais une réaction de type immuno-allergique chez des sujets prenant une prophylaxie irrégulière par la quinine (39) et chez lesquels la quinine est formellement contre-indiquée. Des hémolyses aiguës ont également été décrites avec l'halofantrine (40).

- *Désordres hydroélectrolytiques:*

Une hyponatrémie est habituellement observée, le plus souvent par spoliation digestive (41), plus rarement par sécrétion inappropriée d'ADH (42).

La kaliémie est variable, souvent basse en l'absence d'insuffisance rénale aiguë.

Une hypocalcémie et une hypophosphorémie parfois grave ont été décrites (43, 44).

- *Co-infections bactériennes et infections nosocomiales*

Elles sont particulièrement fréquentes au cours du paludisme grave, favorisées par le séjour en réanimation (3). Elles s'expliquent par l'immuno-dépression inhérente à l'infection plasmodiale, immunodépression qui intéresse à la fois les fonctions macrophagiques et les lymphocytes B et T avec activation des lymphocytes T suppresseurs (36). Elles peuvent être un facteur de surmortalité (3).

## **Autres formes de paludisme grave de réanimation**

- *Paludisme grave de l'adulte en zone d'endémie*

Il concerne le plus souvent l'adulte non immun, il est donc très proche du paludisme d'importation. La différence majeure réside dans l'existence de moyens de réanimation souvent moins performants avec incidence plus élevée des infections nosocomiales (23, 45). Classiquement en zone d'endémie palustre l'adulte autochtone ne présente pas de formes graves, cependant deux exceptions sont possibles : la

femme enceinte et le sujet semi-immun en zone de faible endémie ou d'endémie saisonnière.

- *Paludisme de la femme enceinte*

Par des mécanismes non encore élucidés, la grossesse entraîne une diminution des mécanismes de défense immunitaire qui se traduit par une augmentation de la fréquence et de la gravité des accès palustres. Le risque est maximal chez les primigestes au cours du troisième trimestre, au cours du travail et dans les suites de couches. Si tous les symptômes de paludisme grave sont possibles chez la femme enceinte, deux sont particulièrement fréquents et graves, l'hypoglycémie, surtout sous quinine durant le second et le troisième trimestre de grossesse, et l'oedème pulmonaire qui survient habituellement immédiatement après l'accouchement et lors de la première semaine du post partum. Le placenta est le siège préférentiel de développement parasitaire et de séquestration des hématies parasitées avec risque majeur d'avortement, de mort *in utero*, d'accouchement prématuré en particulier au cours des accès fébriles. Le passage transplacentaire de *P. falciparum* est possible mais le paludisme congénital maladie est rare (46).

- *Paludisme grave de l'adulte semi immun en zone d'endémie saisonnière*

Dans ces régions, l'absence de contact permanent avec l'hématozoaire ne permet pas le développement d'une immunité efficace et peut être responsable de formes sévères chez l'adulte. Cette forme de paludisme grave de l'adulte semi-immun est très mal connue. Sa symptomatologie le rapproche à la fois du paludisme grave de l'enfant en raison de la fréquence et de la sévérité des troubles de conscience et de celui de l'adulte non immun avec défaillance multiviscérale (20).

- *Paludisme grave de l'enfant*

- *Paludisme grave de l'enfant en zone d'endémie*

Il est de début brutal et se présente habituellement chez le grand enfant sous forme d'un neuropaludisme c'est à dire d'un coma fébrile avec score de Blantyre 2 et température centrale > 40°C. Il s'accompagne souvent de convulsions généralisées et répétées (47, 48).

Par contre, l'anémie grave prédomine chez le jeune enfant quel que soit le niveau, élevé (47) ou faible (48, 49), de la transmission, probablement en raison d'un volume globulaire total moins important.

Une troisième forme clinique a été individualisée récemment. Elle se présente comme une détresse respiratoire soit isolée, soit associée aux deux autres tableaux (50). L'acidose métabolique en constitue l'étiologie principale, suspectée devant une dyspnée ample de type Küssmaul. La dyspnée peut également relever d'autres mécanismes : décompensation cardiaque d'une anémie, et, plus rarement, oedème pulmonaire, pneumonie associée, encombrement bronchique ou dyspnée d'origine centrale d'un coma profond (51). L'acidose métabolique peut altérer la conscience et simuler un neuropaludisme, expliquant notamment un grand nombre de comas chez les enfants les plus jeunes, elle

majore également la létalité des troubles de conscience et des anémies (50, 52). Sa signification pronostique est majeure (1).

Parmi les autres critères une hypoglycémie, dont la symptomatologie peut se superposer à celle du neuropaludisme, est fréquente chez l'enfant. Les autres critères sont beaucoup plus rarement observés. Néanmoins, leur incidence peut aussi varier selon les régions : ainsi, au Vietnam, les insuffisances rénales chez l'enfant ont une incidence intermédiaire entre celle des adultes non immuns et celle des enfants africains (1).

#### • Paludisme grave d'importation de l'enfant

En Occident, les formes graves sont rares chez l'enfant, malgré une incidence annuelle des paludismes d'importation en augmentation du fait de la multiplication des transports aériens. En France, environ 12 cas de paludisme grave pédiatrique, dont 1 ou 2 décès, sont rapportés chaque année au Centre National de Référence des Maladies d'Importation (53). La pertinence des critères OMS de gravité n'est pas connue chez l'enfant voyageur. Dans la seule série française pédiatrique de paludismes graves d'importation, un coma léger ou profond était présent dans tous les cas, alors que l'anémie grave n'était présente que dans 13,5 % des cas. Une hyperparasitémie définie au seuil de 4 % était présente dans 40 % des cas. (54).

## DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

### Diagnostic parasitologique

La recherche de *P. falciparum* dans le sang est indispensable. Une parasitémie faible voire nulle n'est cependant pas exceptionnelle à l'admission en réanimation, en particulier quand les patients proviennent d'un service de pathologie infectieuse où un traitement anti-parasitaire efficace a déjà été instauré. Dans ce contexte, une parasitémie nulle ne doit pas faire récuser le diagnostic, et n'a aucune valeur pronostique particulière.

### Traitement étiologique

Son but est la guérison radicale, c'est-à-dire la destruction de tous les parasites présents dans l'organisme. Sa difficulté actuelle réside dans la multiplication des souches chimio-résistantes, imposant l'utilisation d'un schizonticide très puissant pendant une durée prolongée (55).

#### • Quinine

Alcaloïde extrait du quinquina la quinine demeure l'antipaludique de référence. On emploie en thérapeutique des sels basiques: chlorhydrate ou formiate dont la teneur en quinine-base doit être connue, et des mélanges d'alcaloïdes. La posologie est exprimée en quinine base quand la spécialité pharmaceutique contient uniquement un sel de quinine (Quinofome®, dichlorhydrate de quinine) ou en alcaloïdes base quand la quinine est associée à d'autres alcaloïdes actifs (Quinimax®).

Classiquement la posologie de quinine était de 24 mg/kg/24 heures de quinine base. Mais, la chloroquinoré-

sistance de certaines souches de *P. falciparum* responsable d'une diminution de sensibilité à la quinine, en particulier en Thaïlande où les souches multirésistantes sont de plus en plus nombreuses (56), a conduit certains auteurs du Sud-Est asiatique à proposer l'utilisation de doses de charge de 17 mg/kg de quinine base suivies de ré-injections, afin d'obtenir plus rapidement des taux sanguins efficaces, le traitement étant poursuivi pendant 7 jours par voie intraveineuse selon le protocole classique (57).

La bonne tolérance clinique de la quinine et le risque potentiel d'un retard d'efficacité dans le traitement étiologique d'un paludisme grave ont conduit la conférence de consensus consacrée à la prise en charge et à la prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum* à préconiser l'utilisation d'une dose de charge de quinine chez tout sujet non-immun présentant un paludisme grave. En pratique, la dose de charge: 17 mg/kg de quinine base (20 mg/kg de Quinofome® ou de dichlorhydrate de quinine), ou 17 mg/kg d'alcaloïdes base (17 mg/kg de Quinimax®) sera administrée dans du sérum glucosé à 5 % en 4 heures, suivie d'un traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les huit heures en perfusions de quatre heures ou de 24 mg/kg/24 h en perfusion continue au pousse-seringue électrique (9). La quinémie sera dosée à la quatrième heure puis quotidiennement, elle doit se situer entre 10 et 15 mg/L (30-35 µmol/L). En cas d'insuffisance rénale la posologie n'est pas modifiée pendant les 48 premières heures, puis réduite d'environ un tiers. Chez le patient en hémodialyse (58) ou en hémofiltration (59), la demi-vie n'est pas allongée et les posologies ne doivent pas être modifiées. En revanche, en cas d'insuffisance hépatique, il faut diminuer la dose de moitié dès la deuxième perfusion, la quinine étant métabolisée à 80 % par le foie (9). Dès que la parasitémie a disparu et que la voie orale est possible, en général au bout de 2 à 4 jours, le relais est pris par la quinine orale jusqu'au septième jour. En cas de paludisme d'importation une chimioprophylaxie ultérieure sera inutile.

### Adjuvants et alternatives à la quinine

#### • Antibiotiques; doxycycline, clindamycine

Parmi les nombreux antibiotiques qui ont une activité anti-plasmodiale sur culture de *P. falciparum* multirésistants (60), seules la doxycycline (Vibraveineuse® 100 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures; indication hors AMM) et en cas de contre-indication aux cyclines la clindamycine (Dalacine® 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 heures, indication hors AMM) sont actuellement proposées au cours du paludisme grave comme traitement adjuvant et synergique en cas de sensibilité diminuée à la quinine, en particulier chez des patients provenant de zones particulières de l'Asie du Sud-Est (zones frontalières forestières Thaïlande-Cambodge et Thaïlande-Myanmar) ou de la forêt amazonienne (9). La durée du traitement est de 7 jours pour la doxycycline, de 5 jours pour la clindamycine. Ce traitement est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte

#### • Artemether

Bien que la quinine reste efficace dans le traitement du paludisme multirésistant, cette efficacité semble déclin-

même avec l'utilisation de doses de charge. Par ailleurs, des souches résistantes à la quinine sont apparues. Enfin, la quinine est contre-indiquée en cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ces différents éléments ont conduit les chercheurs à s'intéresser à de nouvelles molécules, comme les dérivés du qinghaosu, préparés à partir de feuilles d'une armoise, connue en Chine pour son efficacité sur les fièvres. Ces dérivés sont au nombre de trois: L'artémisinine utilisée par voie orale en Extrême-Orient pour le traitement curatif du paludisme bénin à *P. falciparum* ou *P. vivax*, l'artesunate et l'artémether (61, 62).

En France, l'artémether (Paluther®) n'a pas l'AMM. Il est utilisé grâce à une ATU nominative en traitement curatif des formes résistantes à la quinine (persistance d'une parasitémie avec formes asexuées après trois jours de traitement bien conduit par la quinine ou réapparition d'une parasitémie dans les 7 jours suivant la fin du traitement de 5 à 7 jours) ou en cas de paludisme grave contracté dans une zone de résistance à la quinine (Asie du Sud-Est en particulier). Il est également indiqué chez les patients présentant une fièvre bilieuse hémoglobinurique ou une autre contre-indication formelle à la quinine. Chez l'adulte, le schéma thérapeutique actuel comprend une injection intramusculaire de 80 mg, 2 fois par jour le premier jour, puis 1,6 mg/kg en une seule injection intramusculaire les 4 jours suivants (9).

- *Exsanguino-transfusion*

Introduite par Gyr et Coll (63) en 1974, elle a pour but de faire baisser rapidement la parasitémie, d'épurer les débris cellulaires résultant de la schizogonie et les différents médiateurs plasmatiques impliqués dans la physiopathologie du paludisme grave. L'exsanguino-transfusion permettrait également une correction rapide de l'anémie et des troubles de la coagulation (64). Ses indications restent discutées. La densité parasitaire (supérieure à 10% en règle générale) proposée par certains auteurs (65) ne peut être retenue car il ne s'agit pas d'un critère absolu de gravité, en particulier en cas de souche chloroquinorésistante. L'absence d'évolution favorable après 36 heures de traitement bien conduit apparaît par contre plus pertinente (30). Plusieurs observations isolées font état d'une amélioration spectaculaire de l'état de conscience (30), alors que d'autres rapportent des complications mortelles (64). Cependant, aucune étude randomisée n'a été réalisée et une méta-analyse n'a montré aucun avantage à réaliser une exsanguino-transfusion (65) En pratique, son utilisation n'est pas recommandée par la conférence de consensus consacrée au paludisme d'importation (9).

## Traitement symptomatique

- *Ventilation artificielle*

Elle est indispensable dans deux circonstances : coma profond (GCS 9 chez l'adulte et score de Blantyre 2 chez l'enfant) et oedème aigu du poumon. Dans cette indication, la ventilation se fera en pression positive permanente par adjonction d'une pression expiratoire positive, soit en ventilation spontanée, soit le plus souvent en ventilation contrôlée (5, 21).

Si l'utilisation de la ventilation artificielle est habituelle au cours du paludisme d'importation de l'adulte, elle reste, pour des raisons économiques, moins répandue dans les zones d'endémie, chez l'adulte (23, 45) et surtout chez l'enfant (66).

- *Support hémodynamique*

Un remplissage vasculaire est pratiquement toujours indiqué, en raison de la constance de l'hypovolémie (23). Il sera réalisé sous surveillance hémodynamique invasive de la pression artérielle, l'intérêt de la pression veineuse centrale ou de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion étant actuellement très discuté. L'utilisation d'amines vasoactives est par contre rarement utile en dehors des formes avec choc hyperkinétique avéré (25).

- *Epuration extra-rénale*

L'hémodialyse (67), ou l'hémofiltration continue (68, 69), sont souvent indispensables en cas d'insuffisance rénale aiguë, alors que la dialyse péritonéale est peu efficace (69). La surveillance de la glycémie doit être particulièrement vigilante durant l'épuration extra-rénale qui majore l'hypoglycémie.

## Autres traitements

- *Anticonvulsivants*

Les convulsions sont contrôlées dans la plupart des cas par le diazépam (Valium®) 10 mg intraveineux chez l'adulte, 0,15 mg/kg chez l'enfant, à renouveler éventuellement.

Le phénobarbital (Gardéal®), moins actif, est cependant plus maniable car moins dépresseur respiratoire. Il peut s'administrer par voie intramusculaire: 100 à 150 mg chez l'adulte, 1 mg/kg chez l'enfant. La prévention des convulsions chez l'enfant peut être obtenue par une injection unique de phénobarbital à la posologie de 3,5 mg/kg (9).

- *Transfusion sanguine*

La transfusion de concentrés érythrocytaires pour maintenir un taux d'hémoglobine > 10 g/dL est fondamentale pour améliorer le transport d'oxygène (70).

---

## PRONOSTIC

---

En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants avec séquelles neurologiques (71). Une infection bactérienne associée est un facteur souvent présent, toujours de mauvais pronostic (72). L'élévation de la prolactinémie plasmatique serait un facteur de mauvais pronostic (73). Les rares études mentionnant un séjour en réanimation concernent essentiellement l'adulte. Dans une étude rétrospective réalisée à Abidjan chez 66 expatriés, la mortalité était de 18 % (45). En analyse univariée, les critères associés à la mortalité étaient le coma (score de Glasgow 7), la détresse respiratoire, l'acidose métabolique, l'insuffisance rénale aiguë et les convulsions répétées. Dans une étude pros-

pective réalisée à Dakar chez des sujets semi-immuns et portant sur 23 patients, la mortalité était de 17 % (20)

La mortalité du paludisme grave d'importation traité en réanimation varie de 10 à 30 % selon les séries. En Italie, dans la province de Lombardie, 26 cas de paludisme grave d'importation ont été rapportés entre 1991 et 1995, avec une mortalité de 30,8 % (74). En France, une étude rétrospective réalisée entre 1988 et 1999 dans un service de réanimation, utilisant les critères de l'OMS de 1990, recensait 93 paludismes graves avec 10 décès (11 %). En analyse multivariée, les facteurs de gravité associés au décès étaient l'index de gravité simplifié II, la présence d'un état de choc, d'une acidose, d'un coma vrai, d'un œdème pulmonaire et de troubles majeurs de la coagulation (3). A noter que dans cette étude une bilirubinémie totale > 50 µmol/L, critère mineur en 1990, inclus dans les critères cliniques de 2000, était également associée au décès.

### CONCLUSION

Au stade de syndrome de défaillance multiviscérale le paludisme à *P. falciparum* ne diffère que très peu des autres états infectieux graves. A ce stade l'amélioration du pronostic ne peut se concevoir sans la présence de structures de réanimation, d'où l'intérêt de développer la présence de telles structures en zones d'endémie.

### REFERENCES

- 1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84 Suppl 2** : 1-65.
- 2 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94 Suppl 1** : 1-90.
- 3 - BRUNEEL F, HOCQUELOUX L, ALBERTI C *et Coll* - The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit : report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167** : 684-689.
- 4 - SCHELLENBERG D, MENENDEZ C, KAHIGWA E *et Coll* - African children with malaria in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission : features on admission to the hospital and risk factors for death. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61** : 431-438.
- 5 - LOSERT H, SCHMID K, WIFING S *et Coll* - Experience with severe *Plasmodium falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; **26** : 195-201.
- 6 - BONE RC, BALK RA, CERRA FB *et Coll* - Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; **101** : 1644-1655.
- 7 - MÜLLER O, TRAORÉ C, JAHN A, BECHER H - Severe anaemia in west african children : malaria or malnutrition ? *Lancet* 2003; **361** : 86-87.
- 8 - SINNIAR R, LYE WC - Acute renal failure from myoglobinuria secondary to myositis from severe falciparum malaria. *Am J Nephrol* 2000; **20** : 339-343.
- 9 - CONFERENCE DE CONCENSUS - Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect* 1999; **29** : 375-379.
- 10 - KAIN KC, HARRINGTON MA, TENNYSON S, KEYSTONE JS - Imported malaria : prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998; **27** : 142-149.
- 11 - DORSEY G, GANDHI M, OYUGI JH, ROSENTHAL PJ - SDifficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. *Arch Intern Med* 2000; **160** : 2505-2510.
- 12 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Malaria surveillance-United States, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; **48** : 1-24.
- 13 - TRAN T, DAY NP, NGUYEN HP *et Coll* - A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996; **335** : 76-83.
- 14 - LALLOO DG, TREVETT AJ, PAUL M *et Coll* - Severe and complicated falciparum malaria in Melanesian adults in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55** : 119-124.
- 15 - WHITE NJ, WARRELL DA - Managing cerebral malaria. *Br Med J* 1982; **285** : 439-440.
- 16 - KAMPFL AW, BIRBAMER GG, PFAUSLER BE *et Coll* - isolated pontine lesion in algid cerebral malaria: clinical features, management, and magnetic resonance imaging findings. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **48** : 818-822.
- 17 - LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, KRISHNA S, KENDALL B *et Coll* - Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. *Clin Infect Dis* 1995; **21** : 300-309.
- 18 - Taylor WRJ, White NJ - Malaria and the lung. *Clin Chest Med* 2002; **23** : 457-468.
- 19 - CHAROENPAN P, INDRAPRASIT S, KIATBOONSRI S *et Coll* - Pulmonary edema in severe falciparum malaria. Hemodynamic study and clinicophysiological correlation. *Chest* 1990; **97** : 1190-1197.
- 20 - SAÏSSY JM, VITRIS M, DIATTA B *et Coll* - Severe malaria in african adults living in a seasonal endemic area. *Intensive Care Med* 1994; **20** : 437-441.
- 21 - GACHOT B, WOLFF M, NISSACK G *et Coll* - Acute lung injury complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Chest* 1995; **108** : 746-749.
- 22 - AYYUB M, BARLAS S, LUBBAD E - Usefulness of exchange transfusion in acute liver failure due to severe falciparum malaria. *Am J Gastroenterol* 2000; **95** : 802-804.
- 23 - SAÏSSY JM, KEMPF J, DEMAZIÈRE J *et Coll* - Neuropaludisme chez le sujet non immun. Aspects actuels en zone d'endémie africaine. *Presse Med* 1991; **20** : 836-840.
- 24 - SAÏSSY JM, SECK M, ROUVIN B *et Coll* - Hemodynamic aspects and oxygenation variables in severe malaria of adults in Africa. *Intensive Care Med* 2000; **26** : 1449-1453.
- 25 - BRUNEEL F, GACHOT B, TIMSIT JF *et Coll* - Shock complicating severe falciparum malaria in European adults. *Intensive Care Med* 1997; **23** : 698-701.
- 26 - CLARK IA - Does endotoxin cause both the disease and parasite death in acute malaria and babesiosis ? *Lancet* 1978; **324** : 75-77.
- 27 - DAY NPJ, PHU NH, LOC PP - Malaria and acute renal failure. *J R Coll Physicians Lond* 1997; **31** : 146-148.
- 28 - BARSOUM RS - Malaria acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11** : 2147-2154.
- 29 - PHILLIPS RE, LOOARESUWAN S, WARRELL DA *et Coll* - The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria : role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. *Q J Med* 1986; **58** : 305-323.
- 30 - SALORD F, ALLAOUCHICHE B, GAUSSORGUES P *et Coll* - Severe falciparum malaria (21 cases). *Intensive Care Med* 1991; **17** : 449-454.
- 31 - MOHANTY D, MARWAHA N, GHOSH K - Vascular occlusion and disseminated intravascular coagulation in falciparum malaria. *Br Med J* 1985; **290** : 115-116.
- 32 - KNOCHEL JP, MOORE GE - Rhabdomyolysis in malaria. *N Engl J Med* 1993; **329** : 1206-1207.
- 33 - DESAI DC, GUPTA T, SIRSAT RA, SHETE M - Malarial pancreatitis : report of two cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001; **96** : 930-932.

- 34 - KRISHNA S, SUPANARANOND W, PUKRITTAYAKAMEE S *et Coll* - Dichloroacetate for lactic acidosis in severe malaria : a pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment. *Metabolism Clin Exp* 1994; **43** :974-981.
- 35 - PUKRITTAYAKAMEE S, WHITE NJ, DAVIS TM *et Coll* - Glycerol metabolism in severe falciparum malaria. *Metabolism* 1994; **43** : 887-892.
- 36 - DAY NP, PHU NH, MAI NTH *et Coll* - The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med* 2000; **28** :1833-1840.
- 37 - LICHTMAN AR, MOHRCKEN S, ENGELBRECHT M, BILGALKE M - Pathophysiology of severe forms of falciparum malaria. *Crit Care Med* 1990; **18** : 666-668.
- 38 - WHITE NJ, WARRELL MJ, CHANTHAVANICH P *et Coll* - Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 1983; **309** :61-66.
- 39 - BRUNEEL F, GACHOT B, WOLFF M *et Coll* - Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa : report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001; **32** : 1133-1140.
- 40 - VACHON F, FAJAC I, GACHOT B *et Coll* - Halofantrine and acute intravascular haemolysis. *Lancet* 1992; **340** : 909-910.
- 41 - ENGLISH MC, WARUIRU C, LIGHTOWLER C *et Coll* - Hyponatraemia and dehydration in severe malaria. *Arch Dis Child* 1996; **74** : 201-205.
- 42 - HOLST FGE, HEMMER CJ, KERN P, DIETRICH M - Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia in severe falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1994; **50** :602-607.
- 43 - LEWIS DJM - Hypophosphataemia: a feature of malaria? *Br Med J* 1987; **295** : 416-417.
- 44 - DAVIS TME, PUKRITTAYAKAMEE S, WOODHEAD JS *et Coll* - Calcium and phosphate metabolism in acute falciparum malaria. *Clin Sci* 1991; **81** :297-304.
- 45 - KOUAMÉ K, GROUH Y, SOROL *et Coll* - Paludisme grave chez les expatriés en réanimation à Abidjan. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; **21** : 359-364.
- 46 - NOSTEN F, TER KULE F, MAELANKIRRI L *et Coll* - Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; **85** :424-429.
- 47 - SNOW RW, BASTOS DE AZEVEDO I, LOWE BS *et Coll* - Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in East Africa. *Acta Trop* 1994; **57** : 289-300.
- 48 - IMBERT P, SARTELET I, ROGIER C *et Coll* - Severe malaria among children in a low seasonal transmission area, Dakar, Senegal : Influence of age on clinical presentation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91** : 22-24.
- 49 - MODIANO D, SIRIMA BS, SAWADOGO A *et Coll* - Severe malaria in Burkina Faso : Influence of age and transmission level on clinical presentation. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **59** : 539-542.
- 50 - MARSH K, SNOW RW - Malaria transmission and morbidity. *Parassitol* 1999; **41** : 241-246.
- 51 - BOJANG KA, VAN HENS BROEK NB, PALMER A *et Coll* - Predictors of mortality in Gambian children with severe malaria anaemia. *Ann Trop Paediatr* 1997; **17** :355-359.
- 52 - ENGLISH M, WARUIRU C, AMUKOYE E *et Coll* - Deep breathing in children with severe malaria : indicator of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55** :521-524.
- 53 - CASTELLA F, LEGROS F, LAGARDÈRE B, DANIS M - Paludisme d'importation chez l'enfant en France métropolitaine : accès simple, accès graves et comparaison avec les accès de l'adulte. *Bull CNRMI* 1999; **15** : 437-460.
- 54 - HAY F, TRÉLUYER JM, ORBACH D *et Coll* - Paludisme grave de l'enfant en réanimation. Enquête nationale 1990-1995. *Arch Pédiatr* 2000; **7** :1163-1170.
- 55 - WHITE NJ - The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; **335** : 800-806.
- 56 - PUKRITTAYAKAMEE S, SUPANARANOND W, LOOAREESUWAN S *et Coll* - Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 324-327..
- 57 - WHITE NJ, LOOAREESUWAN S, WARRELL MJ *et Coll* - Quinine loading dose in cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1983; **32** : 1-5.
- 58 - SHARMA AM, KELLER F, BOECKH M *et Coll* - Quinine dosage in severe malaria with renal failure necessitating haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; **36** : 535-536.
- 59 - FRANKE U, PROKSCH B, MÜLLER M *et Coll* - Drug monitoring of quinine by HPLC in cerebral malaria with acute renal failure treated by haemofiltration. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; **33** : 293-296.
- 60 - BASCO LK, LEBRAS J - Activity *in vitro* of doxycycline against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 469-470.
- 61 - WHITE NJ, WALLER D, CRAWLEY J *et Coll* - Comparison of artemether and chloroquine for severe malaria in Gambian children. *Lancet* 1992; **339** : 317-321.
- 62 - HASSAN ALIN M, BJÖRKMAN A, LANDBERG-LINDGREN A, ASHTON M - The effect of artemisinin, its derivatives and mefloquine against chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; **86** : 365-367.
- 63 - GYR K, SPECK B, RITZ R *et Coll* - Cerebral malaria tropica mit schwarzwasser fieber. *Schw Med Wschr* 1974; **104** : 1628-1630.
- 64 - MILLER KD, GREENBERG AE, CAMPBELL CC - Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med* 1989; **321** : 65-70.
- 65 - RIDDLE MS, JACKSON JL, SANDERS JW, BLAZES DL - Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria : A meta analysis. *Clin Infect Dis* 2002; **34** :1192-1198.
- 66 - GERARDIN P, ROGIER C, DE LA GASTINE G *et Coll* - Pronostic chez les enfants ventilés pour paludisme grave à l'hôpital principal de Dakar, Sénégal. Réanimation 2002; **11**:SP101.
- 67 - WILAIRATANA P, WESTERLUND EK, AURSUDKIJ B *ET Coll* - Treatment of malarial acute renal failure by hemodialysis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** :233-237.
- 68 - HOMMEL D, BOLLANDARD F, HULIN A - Paludisme grave à *Plasmodium falciparum*. Aspects actuels en zone d'endémie Guyanaise. *Sem Hop Paris* 1997; **73** : 197-205.
- 69 - PHU NH, HIEN TT, HOANG MAI NT *et Coll* - Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002; **347** : 895-902.
- 70 - ENGLISH M, AHMED M, NGANDO C *et Coll* - Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenian hospital. *Lancet* 2002; **359** : 494-495 .
- 71 - WINSTANLEY P, NEWTON C, WATKINS W *et Coll* - Towards optimal regimens of parenteral quinine for young African children with cerebral malaria: the importance of unbound quinine concentration. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 201-206.
- 72 - BERKLEY J, MWARUMBA S, BRAMHAM K *et Coll* - Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** :283-286.
- 73 - CHI WAKATA CB, MANEGOLD C, BÖNICKE L *et Coll* - Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; **183** : 1161-1164.
- 74 - MATTEELLI A, COLOMBINI P, GULLETTA F *et Coll* - For the S.I.R.L. study group. *Trop Med Intern Health* 1999; **4** :653-657.