

L'accès palustre : Diagnostic - Critères de gravité - Prise en charge initiale

A. NAU¹, P.Y. CORDIER¹, G. POULIQUEN¹, A. PUIDUPIN², E. PEYTEL¹

Points essentiels

- Le paludisme grave peut être assimilé à un sepsis sévère à *P. falciparum*.
- La France est la Nation européenne où l'on observe le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation, aux alentours de 4 000 cas par an.
- Le diagnostic de paludisme d'importation, en raison de l'absence de signes pathognomoniques, est difficile.
- Les retards diagnostiques, qui engendrent une prise en charge retardée des accès simples de paludisme d'importation, sont responsables des formes graves de paludisme d'importation.
- Les critères diagnostiques de paludisme grave établis en 2007 sur le modèle de la définition du sepsis sévère et du choc septique, sont mieux adaptés que les critères de l'OMS à la prise en charge de voyageurs non immuns dans un contexte de soins européens.
- L'examen paraclinique de référence permettant de faire le diagnostic de certitude du paludisme d'importation, bien qu'opérateur-dépendant, reste l'analyse microscopique du frottis sanguin et de la goutte épaisse.
- C'est le plus souvent dans le service d'accueil des urgences que le diagnostic de paludisme d'importation est suspecté et/ou confirmé, et que le traitement étiologique et symptomatique est débuté.

1. Service de Réanimation, Hôpital d'Instruction des Armées « A. Laveran », Marseille.

2. Service d'Accueil des Urgences, Hôpital d'Instruction des Armées « A. Laveran », Marseille.

Correspondance : Médecin en chef André Nau, Service de Réanimation, Hôpital d'Instruction des Armées « A. Laveran », BP 60149, 13384 Marseille cedex 13. Tél : 04 91 61 70 92.

Fax : 04 91 61 76 91. E-mail : andrenau@orange.fr

- En France, la quinine reste l'antipaludéen schizonticide de référence.
- Une surveillance rapprochée de la concentration plasmatique totale de la quinine pendant une durée minimale de 72 heures est recommandée.
- Le taux de quininémie est plus stable dans le temps lorsque la quinine est administrée en perfusion continue au pousse-seringue électrique.

1. Introduction

1.1. Définitions

Le paludisme grave est défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang, associée à au moins un des critères de gravité édités en 2000 par l'OMS (1).

Cependant, les critères définis en 2000 par l'OMS, en raison de leur imprécision, ne sont pas de véritables critères de paludisme grave de réanimation. Le paludisme grave d'importation survenant en France métropolitaine bénéficie depuis 2007 de nouveaux critères de définition, superposables aux critères de sepsis sévère (2). Ces critères (tableau 1) comprennent des critères de dysfonction(s) d'organe(s) et

Tableau 1 – Critères de paludisme grave de réanimation, d'après les RPC 2007 (1) et d'après Saïssy J.M. et al. (2)

Dysfonctions d'organes	
Défaillance neurologique	score de Glasgow < 15 ± neuropaludisme = Score de Glasgow < 10
Défaillance respiratoire	PaO ₂ < 60 mmHg en air ambiant (FiO ₂ = 21 %) ± ALI * = PaO ₂ /FiO ₂ < 300 ± ARDS ** = PaO ₂ /FiO ₂ < 200
Défaillance hépatique	bilirubinémie totale > 50 µmol.L ⁻¹
Défaillance cardiovasculaire	pression artérielle systolique < 80 mmHg ± choc septique = persistance après expansion volémique jugée adéquate
Défaillance rénale	diurèse < 0,5 mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹ après réhydratation avec créatininémie > 265 µmol.L ⁻¹ (> 30 mg.L ⁻¹)
Défaillance hématologique	hémoglobine plasmatique < 7 g.dL ⁻¹
Défaillance de l'hémostase	saignement anormal et plaquettes < 20 g.dL ⁻¹ CIVD *** clinique ou biologique
Dysfonctions métaboliques	
Acidose métabolique	bicarbonates plasmatiques < 15 mmol.L ⁻¹ ± acidémie = pH < 7,35
Acidose lactique	lactates plasmatiques > 5 mmol.L ⁻¹
Hypoglycémie	glycémie < 2,2 mmol.L ⁻¹ (< 0,4 g.L ⁻¹)

* ALI = *Acute lung injury* ; ** ARDS = *Acute respiratory distress syndrome* ;

*** CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée

Figure 1 – Le paludisme grave peut être assimilé à un sepsis sévère à *P. falciparum*



de dysfonction(s) métabolique(s), mieux adaptés au contexte d'une prise en charge en métropole (figure 1) (3).

En effet, le sepsis étant défini comme un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) à une infection d'origine bactérienne, virale, parasitaire ou fongique (4), ces critères rendent mieux compte du fait que le paludisme grave peut être assimilé à un sepsis sévère à *P. falciparum* (5).

1.2. Épidémiologie

Chaque année, le paludisme est responsable de près d'un million de morts dans le monde (6).

Avec 300 à 500 millions de malades par an, le paludisme demeure la parasitose tropicale la plus importante. Quatre-vingt pour cent des cas sont enregistrés en Afrique subsaharienne, où ils concernent majoritairement les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes (6).

Parmi les espèces responsables du paludisme chez l'homme (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*), *Plasmodium falciparum* est responsable de la quasi-totalité des formes sévères potentiellement mortelles (*P. vivax* est parfois responsable de formes assez sévères, rarement mortelles).

La France est la Nation européenne où l'on observe le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation, aux alentours de 4000 cas par an (2, 7, 8). Le nombre de décès est stable, près d'une vingtaine par an (données du Registre national des causes médicales de décès) (2).

2. Physiopathologie

2.1. Érythrocytopathie

Le cycle intra-érythrocytaire de *P. falciparum* est responsable d'une **anémie hémolytique**.

D'autre part, les hématies parasitées sont séquestrées dans les capillaires sanguins et dans les veinules postcapillaires, créant des lésions tissulaires par **obstruction capillaire et hypoperfusion tissulaire** (9). La formation de « knobs », véritables protubérances membranaires exprimant des adhésines plasmodiales, expliquent la cytoadhérence du globule rouge à la paroi endovasculaire, ainsi que l'adhérence des hématies entre elles (ou « rosetting ») par le biais de protéines spécifiques (3).

2.2. Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

La présence d'antigènes plasmodiaux dans le sang induit une réaction inflammatoire non spécifique non régulée, par recrutement de macrophages et libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF. Cette réaction inflammatoire est responsable de lésions endothéliales, puis de défaillances d'organes multiples, caractéristiques du sepsis sévère (10).

3. Diagnostic

3.1. Clinique

Le diagnostic de paludisme d'importation, en raison de l'absence de signes pathognomoniques, est difficile. Il repose principalement sur l'anamnèse, et l'un des écueils principaux est d'oublier de recueillir la notion d'un séjour récent en zone tropicale (2). Le patient se présente souvent aux urgences pour un syndrome pseudo-grippal (fièvre, myalgies et céphalée), associé parfois à un embarras

gastrique. Un subictère ou une pâleur des téguments sont présents d'emblée dans un certain nombre de cas. Cependant, il faut retenir qu'il faut évoquer le diagnostic de paludisme devant tout patient symptomatique au retour d'un voyage en zone d'endémie palustre. Bien que la fièvre soit assez souvent (une fois sur cinq environ) la seule manifestation clinique, elle peut aussi manquer au tableau initial. Le délai d'apparition de la symptomatologie est très variable (11). L'absence de spécificité de la clinique explique les retards diagnostiques. Ces retards diagnostiques, qui engendrent une prise en charge retardée des accès simples de paludisme d'importation, sont responsables des formes graves de paludisme d'importation, avec défaillances de grandes fonctions et mise en jeu du pronostic vital.

Le diagnostic des formes graves repose historiquement sur la présence de *P. falciparum* à l'examen du frottis sanguin, associée à au moins un des critères de gravité de l'OMS. Cependant, ces critères résultent d'études réalisées en zone d'endémie palustre, et ne sont donc pas bien adaptés au paludisme d'importation.

Les critères diagnostiques de paludisme grave établis en 2007 par les recommandations pour la pratique clinique (RPC), sur le modèle de la définition du sepsis grave et du choc septique (12), sont mieux adaptés à la prise en charge de voyageurs non immuns dans un contexte de soins européens. La plupart des critères diagnostiques de paludisme grave, tels qu'ils sont définis par les RPC de 2007, sont communs à tous les états septiques sévères (13) et traduisent une ou plusieurs dysfonctions d'organe (14) :

- Défaillance neurologique : de mécanisme peu clair (œdème cérébral ?) pouvant être aggravé par une hypoglycémie sévère après mise en route du traitement par la quinine.
- Défaillance cardio-circulatoire : d'origine hypovolémique (vomissements, fièvre) ou d'origine septique - infection parasitaire à *P. falciparum*, et co-infection bactérienne dans 50 % des cas (pneumonies).
- Défaillance respiratoire : dans un contexte de SDRA, ou de pneumopathie d'inhalation chez un patient comateux, ou encore de surcharge hydrique iatrogène.
- Insuffisance rénale : fonctionnelle initialement puis organique par nécrose tubulaire aiguë d'origine multifactorielle (déshydratation, choc, hémolyse).
- Fonction hépatique modérément perturbée, mais ictère quasi constant par hémolyse et altération de l'élimination biliaire.
- Atteintes hématologiques : hémorragies favorisées par la thrombopénie d'origine multifactorielle (lyse, splénomégalie, CIVD) et anémies profondes par hémolyse.
- Acidose métabolique : dans un contexte d'anoxie tissulaire avec hyperlactatémie et insuffisance rénale.

3.2. Paraclinique

Le diagnostic parasitologique du paludisme est une urgence, les résultats devant être rendus dans un délai maximum de deux heures. L'examen de référence, bien

qu'opérateur-dépendant, reste l'analyse microscopique du frottis sanguin et de la goutte épaisse. Cet examen permet d'affirmer la présence de parasites, d'identifier l'espèce et de quantifier la parasitémie.

Il existe d'autres techniques, qui permettent de supprimer le facteur humain, et de faire un diagnostic rapide du paludisme. Aucune de ces techniques n'est cependant totalement satisfaisante, et leur place n'apparaît qu'en deuxième ligne en cas de doute diagnostique ou de traitement préalable dans un contexte clinique évocateur. Le test « Quantitative Buffy Coat » (QBC¹) permet d'affirmer la présence de Plasmodium mais ne permet pas d'identifier l'espèce. La détection de l'antigénémie HRP-2 (Histidine Rich Protein 2) est spécifique de *P. falciparum* (elle est donc négative en cas de paludisme causé par une autre espèce) (15).

4. Traitement

C'est le plus souvent aux urgences que le diagnostic de paludisme d'importation est suspecté et/ou confirmé, et que le traitement étiologique et symptomatique est débuté.

Un paludisme grave d'importation sera ensuite orienté :

- en unité de réanimation, et sans retard, s'il existe au moins une des défaillances du **tableau 1** : neurologique, respiratoire, cardio-circulatoire, rénale, métabolique, hématologique ;
- en unité de médecine, à proximité d'un service de réanimation, s'il existe une hyperparasitémie jusqu'à 10 % ou un ictère isolé, en l'absence de comorbidité.

La prise en charge ambulatoire d'un accès simple de paludisme, même à *P. falciparum*, peut être envisagée, à condition que tous les critères du **tableau 2** soient réunis. L'association atovaquone-proguanil, ou l'association artéméthér-luméfantine seront alors privilégiées, par rapport à la méfloquine ou à la quinine qui présentent plus de risques d'effets secondaires (2).

4.1. Étiologique

La quinine reste l'antipaludéen schizonticide de référence. La quinine intraveineuse (Quinimax[®]), exprimée en quinine-base, est débutée aux urgences.

L'utilisation d'une dose de charge de 16 mg/kg sur 4 heures, dans 500 millilitres de sérum glucosé à 10 %, est préconisée chez l'adulte afin d'obtenir une concentration plasmatique efficace de manière plus précoce (2).

En 2004, la métaanalyse Cochrane reprenant quatre essais (144 patients) n'a pu montrer de supériorité statistiquement significative de la dose de charge en termes de mortalité (16).

1. QBC[®], Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA.

Tableau 2 – Critères de prise en charge ambulatoire d'un accès simple de paludisme, extrait des RPC 2007 (2)

- disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable (contact direct entre le médecin et le biologiste)
- absence de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme simple, sans aucun signe de gravité clinique ou biologique
- absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée importante...) qui pourrait compromettre le succès d'un traitement par voie orale
- parasitémie inférieure à 2 %
- plaquettes supérieures à 50 000/mm³, hémoglobine supérieure à 10 g/dL, créatininémie inférieure à 150 µmol/L
- absence de facteur de risque : sujet physiologiquement âgé, sujet fragilisé par une affection sous-jacente, notamment cardiopathie, patient splénectomisé
- absence de grossesse (gravité plus grande pour la mère et pour le fœtus)
- patient entouré (caractère anxieux de la crise fébrile palustre et pas de possibilité d'alerte en cas d'évolution défavorable si le patient est isolé)
- garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (déficit intellectuel, difficultés linguistiques...)
- garantie d'une délivrance immédiate du traitement à la pharmacie (enquête économique auprès du patient, disponibilité d'un stock d'antipaludiques dans les pharmacies de proximité)
- résidence à proximité d'un établissement hospitalier (référence possible en cas d'évolution défavorable après information du patient et de son entourage)
- possibilité d'une consultation de suivi à H72 (J3), J7 et J28 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable)

La dose de charge est déconseillée si un traitement par quinine, halofantrine ou méfloquine a été entrepris précédemment (17).

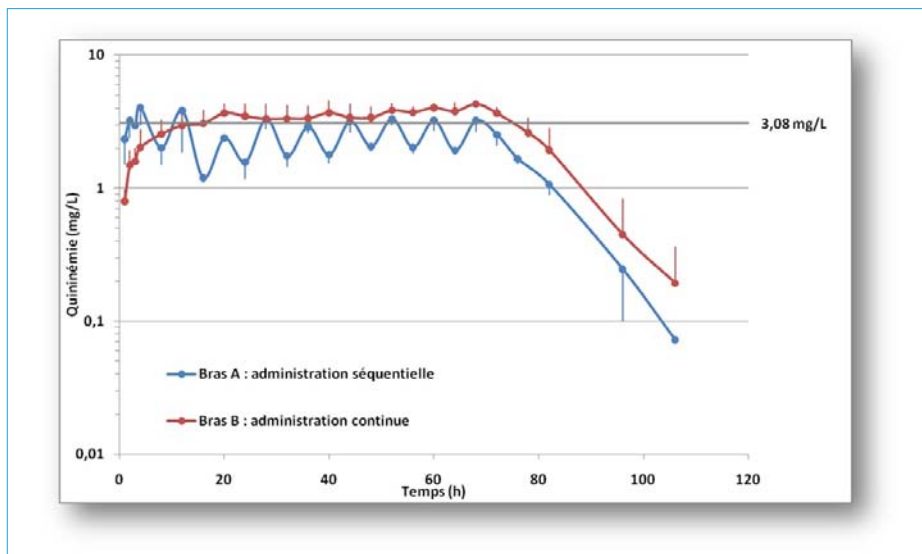
La dose d'entretien est de 24 mg/kg/j administrée selon un schéma continu au pousse-seringue électrique ou discontinu (8 mg/kg sur 4 heures toutes les 8 heures), un suivi de la parasitémie étant souhaitable jusqu'à sa négativation.

D'un point de vue strictement pharmacocinétique, c'est le schéma d'administration continu au pousse-seringue électrique qui doit être préféré. Ce schéma permet d'obtenir une concentration plasmatique plus stable dans le temps, sans les effets de pics (risque de toxicité) ou de vallées (risque d'inefficacité) qui doivent être évités pour la quinine comme pour toutes les molécules à spectre thérapeutique étroit (figure 2). Le schéma d'administration continu facilite le suivi thérapeutique (le dosage de la quininémie peut être fait à n'importe quel moment du nyctémère, sans devoir tenir compte des pics et des vallées de quininémie). De plus, le schéma d'administration continu est plus simple : il est donc probablement moins sujet à erreurs, et demande une charge de travail moins importante (18).

La durée du traitement est de 7 jours.

En cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance hépatique, la posologie de la quinine sera adaptée en fonction des résultats de la quininémie. Le calcul de cette adaptation sera d'autant plus facile que l'administration de la quinine aura été réalisée en perfusion continue (simple règle de proportionnalité) (18). En l'absence

Figure 2 – Les concentrations plasmatiques de quinine sont mieux contrôlées en administration continue. Quinine administrée par voie intraveineuse, pendant 3 jours, à six porcs divisés en deux bras : perfusions séquentielles (en bleu) ou perfusion continue (en rouge), les paramètres pharmacocinétiques de la quinine étant statistiquement non différents dans les deux bras. D’après (18).



de suivi de la quininémie, la dose sera diminuée de 30 % à partir de J3 dans le cas d’une insuffisance rénale aiguë, et de 50 % dès la huitième heure en cas d’insuffisance hépatique (19).

Une surveillance rapprochée de la concentration plasmatique totale de la quinine pendant une durée minimale de 72 heures est recommandée. L’objectif de concentration au pic plasmatique (en cas d’administration discontinuée) est situé entre 10 et 15 mg/L, une concentration supérieure à 20 mg/L étant potentiellement toxique. Bien que très utile, le dosage de la quininémie (quinine plasmatique totale) n’est cependant pas suffisant pour surveiller un traitement par quinine d’un paludisme grave. En effet, en raison de l’augmentation des protéines de l’inflammation, la quinine totale n’est pas un bon reflet de la quinine libre, qui seule pénètre à l’intérieur de l’érythrocyte. D’autre part, la toxicité cardiaque n’est pas corrélée à la quinine plasmatique totale, ni à la quinine libre, mais plutôt à la concentration au sein des cellules myocardiques (2).

Une surveillance des troubles de la conduction et en particulier d’un allongement du QT devra donc compléter la surveillance pharmacologique : réalisation d’un ECG quotidien au minimum, monitoring électrocardioscopique continu. L’apparition de troubles du rythme et/ou de la conduction graves, ou un allongement du QTc de plus de 25 % devront faire considérer une réduction des posologies de quinine.

Une surveillance du risque hypoglycémique secondaire à l'effet insulino-sécrétant de la quinine est réalisée par mesure des glycémies capillaires, toutes les heures pendant les premières heures du traitement, puis toutes les 4 heures.

La doxycycline, antibiotique parasitostatique, est proposée en association à la quinine, à la posologie de 100 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours, dans les cas de paludisme grave de retour d'une zone de résistance partielle à la quinine : Amazonie, Asie du Sud-Est.

L'utilisation des dérivés de l'artémisinine (artéméther, artésunate), schizonticide isolé d'une plante chinoise (*Artemisia annua*), reste encore limitée en France aux contre-indications de la quinine (allergie, troubles sévères de la conduction cardiaque) et aux accès palustres au retour d'une zone de quinino-résistance.

L'artéméther IM, qui peut être obtenu dans le cadre d'une ATU nominative, est utilisé à la dose de 3,2 mg/kg le premier jour, puis 1,6 mg/kg/j pendant 7 jours.

Une étude publiée dans le *Lancet* en 2005 démontre que l'artésunate est supérieur à la quinine en termes de rapidité d'action et de tolérance. La mortalité était identique dans les deux groupes (20). Le traitement par artésunate intraveineux à la dose de 4,8 mg/kg en deux fois le premier jour, puis 2,4 mg/kg/j pendant 7 jours (recommandations OMS 2006-2010), n'est pas disponible en France pour le moment (21).

4.2. Symptomatique

La prise en charge d'un coma repose sur une intubation précoce et la prévention de l'œdème cérébral, avec une surveillance neurologique non invasive par doppler transcrânien (22).

L'état de choc septique nécessite d'être pris en charge conformément aux recommandations récentes (conférence de consensus commune SFAR-SRLF, Surviving Sepsis Campaign) : expansion volémique, amines vasopressives, monitoring hémodynamique invasif, hémisuccinate d'hydrocortisone (12, 13). Le paludisme grave étant un choc septique à *P. falciparum*, il fait partie, *stricto sensu*, des indications de la protéine C activée (Xigris®) et a déjà été utilisé dans cette indication (5, 23, 24). Son utilisation doit être discutée au cas par cas, mais pourrait apporter un bénéfice.

La recherche et le traitement d'une co-infection favorisée par le contexte d'immunosuppression induit par le *P. falciparum* sont indispensables.

La prise en charge du syndrome de détresse respiratoire (SDRA) doit être réalisée selon les règles de bonne pratique les plus récentes (25), afin d'optimiser l'oxygénation et l'évacuation du CO₂ sans aggraver les lésions pulmonaires par volo ou barotraumatisme.

La prise en charge d'une insuffisance rénale oligo-anurique, parfois compliquée d'une surcharge hydrosodée majeure, d'hyperkaliémie ou d'acidose métabolique, impose la mise en place précoce d'une épuration extrarénale séquentielle ou (le plus souvent) continue.

Le traitement des défaillances hématologiques repose sur la transfusion de concentrés érythrocytaires (Hb < 7 g/dL), de plasma frais congelé (CIVD) et/ou de plaquettes (thrombopénie avec saignement significatif), ainsi que de fibrinogène le cas échéant.

L'évolution d'un paludisme grave reste imprévisible, notamment dans les 48 à 72 premières heures. La morbidité est marquée par des séquelles parfois majeures (état végétatif, troubles fonctionnels sévères).

5. Conclusion

Le délai de prise en charge des accès simples de paludisme d'importation doit être optimisé, avant l'apparition des formes graves, mortelles dans 10 % des cas malgré les mesures de réanimation les plus agressives et les plus modernes.

La place de la protéine C activée et des nouvelles molécules neuroprotectrices immuno-modulatrices reste à définir.

Références bibliographiques

1. World Health Organization (WHO). Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2000 ; 94 (Suppl. 1) : 1-90.
2. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum : recommandations pour la pratique clinique 2007 (Révision de la Conférence de consensus 1999). Texte long. Médecine et Maladies Infectieuses. 2008 ; 38 (2) : 68-117.
3. Saïssy J.M., Petrognani R., Rogier C. Paludisme grave d'importation. Dans : Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Conférences d'actualisation. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson SAS ; 2007 ; 259-69.
4. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 ; 101 (6) : 1644-55.
5. Nau A., Peytel E., Petrognani R. Y a-t-il une place pour la protéine C activée (Xigris®) dans le traitement du paludisme grave d'importation de l'adulte ? Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2006 ; 25 (10) : 1085-6.
6. World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2009 [Internet]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563901_eng.pdf
7. Legros F., Arnaud A., El Mimouni B., Danis M. et le réseau de correspondants du CNRE-PIA. Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2006 ; (32) : 235-6.
8. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 (à l'attention des professionnels de la santé). Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2010 ; (21-22) : 226-46.

9. Newbold C., Craig A., Kyes S., Rowe A., Fernandez-Reyes D., Fagan T. Cytoadherence, pathogenesis and the infected red cell surface in *Plasmodium falciparum*. *International Journal for Parasitology*. 1999 ; 29 (6) : 927-37.
10. Clark I.A., Budd A.C., Alleva L.M., Cowden W.B. Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release. *Malaria Journal*. 2006 ; 5 : 85.
11. Topin F., Simon F., Ruby F., De Pina J.J., Peytel E. Profil du paludisme d'importation grave à *Plasmodium falciparum* à l'admission au service des urgences. *Journal Européen des Urgences*. 2007 ; 20 (1 (Suppl. 1)) : 187.
12. Martin C., Garnier F., Vallet B. Recommandations pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique Survivre au sepsis (Surviving sepsis campaign). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 24 (4) : 440-3.
13. Conférence de consensus commune SFAR SRLF. Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2006 ; 25 (10) : 1096-7.
14. Petrognani R., Peytel E., Ponchel C., Nau A., Carpentier J.P. Paludisme grave d'importation de l'adulte. Dans : XXXII^{es} Journées Méditerranéennes d'Anesthésie Réanimation et Urgences. Marseille : 2006.
15. Cavallo J.P., Hernandez E. Diagnostic biologique. Dans : Saissy J.M. Paludisme grave. Paris : Arnette Blackwell ; 2001 ; 147-58.
16. Lesi A.F.E., Meremikwu M.M. High first dose quinine regimen for treating severe malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2004 ; 3 (Art. No. : CD003341). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com/SpringboardWebApp/userfiles/ccoch/file/CD003341.pdf>
17. Bruneel F. Paludisme grave. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Anesthésie-Réanimation*. 984 36--B-10 ; 36-984-B-10.
18. Nau A. Étude de la pharmacocinétique de la quinine sur modèle animal : administration continue vs administration séquentielle. Mémoire de Master de Recherche option « Pharmacocinétique ». 2010 ;
19. White N.J. The treatment of malaria. *The New England Journal of Medicine*. 1996 ; 335 (11) : 800-6.
20. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *The Lancet*. 2005 ; 366 (9487) : 717-25.
21. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria, second edition [Internet]. Geneva : 2010. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
22. Peytel E., Nau A., Ramiara P., Puidupin A., Petrognani R., Carpentier J.P. Intérêt du doppler transcrânien (DTC) lors du paludisme grave de l'adulte non immun. 48^e Congrès de la SFAR, Paris. 2006 Sept. 27.
23. Kendrick B.J., Gray A.G., Pickworth A., Watters M.P. Drotrecogin alfa (activated) in severe falciparum malaria. *Anaesthesia*. 2006 ; 61 (9) : 899-902.
24. Robak O., Bojic A., Locker G.J., Laczika K., Ramharter M., Staudinger T. The use of drotrecogin alfa in severe falciparum malaria. *Anaesthesia and intensive care*. 2010 ; 38 (4) : 751-4.
25. Richard J.C., Girault C., Leteurtre S., Leclerc F. et le groupe d'experts de la SRLF. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) – recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation*. 2005 ; 14 (5) : 313-22.

