

TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ L'ENFANT 2. PALUDISME GRAVE

P. IMBERT, D. GENDREL

Med Trop 2002; **62** : 657-664

RESUME • Les formes graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* constituent une des principales causes de décès d'origine infectieuse chez l'enfant dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini des critères de gravité pour mieux les dépister et mettre en œuvre en urgence le traitement antipaludique. En France, bien que la pertinence de ces critères ne soit pas connue chez l'enfant voyageur, leur constatation impose l'hospitalisation dans un service de réanimation. L'administration intraveineuse de quinine reste la référence, en réalisant selon l'OMS une dose de charge à la phase initiale du traitement, sauf contre-indication. En France, la dose de charge, potentiellement dangereuse chez le jeune enfant et sans influence démontrée sur le pronostic vital, n'est pas recommandée. Les dérivés de l'artémisinine, dont l'efficacité est comparable à celle de la quinine, sont de plus en plus utilisés en zone d'endémie, en raison d'une bonne tolérance et de leur facilité d'emploi. En France, les réserves sur leur neurotoxicité les font réserver aux rares contre-indications ou résistances à la quinine. La prise en charge des différentes complications est également très importante pour réduire la létalité élevée du paludisme grave, même en Occident, et pour prévenir la survenue de séquelles neurologiques.

MOTS-CLES • Paludisme - Accès grave - Enfant - Traitement - *Falciparum* - Quinine - Artémisinine.

TREATMENT OF MALARIA IN CHILDREN. 2. SEVERE MALARIA

ABSTRACT • Severe forms of *Plasmodium falciparum* malaria are one of the world's leading causes of infection-related death in children. The World Health Organization (WHO) has defined a set of severity criteria to improve diagnosis and speed anti-malarial treatment. Although the pertinence of these criteria has not been documented in France, child travelers presenting such features require hospitalization in intensive care. The gold standard therapy is intravenous administration of quinine. According WHO recommendations, quinine therapy should begin with a loading dose barring contraindications. However French recommendations do not include the loading dose due to potentially dangerous side-effects in young children and lack of proven life-saving effect. Artemisinin derivatives have been shown to be as effective as quinine and are increasingly used in endemic zones due to good tolerance and convenience of use. However due to concerns about neurotoxicity, artemisinin derivatives are rarely used in France, except in patients with contraindications or resistance to quinine. Management of specific complications is also necessary to reduce the high mortality of severe malaria, even in Western countries, and to prevent neurological damage.

KEY WORDS • Severe malaria - Children - Treatment - *Falciparum* - Quinine - Artemisinin.

Le paludisme grave est dû à *Plasmodium falciparum*, l'espèce plasmodiale responsable de plus de 80 % des accès, en zone d'endémie comme dans le paludisme d'importation (1, 2). Le sujet dépourvu d'immunité antipalustre, particulièrement le jeune enfant voyageur ou vivant en zone

d'endémie palustre, est le plus exposé aux formes graves et aux décès par paludisme. Ainsi, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le paludisme tue entre 1,1 et 2,7 millions d'individus dans le monde, dont 1 million d'enfants de moins de 5 ans vivant en Afrique sub-Saharienne (3). Le paludisme représente environ 25 % de la mortalité pédiatrique en Afrique (3). Les particularités pédiatriques cliniques et thérapeutiques du paludisme grave ont été surtout étudiées en milieu tropical et ont été précisées par l'OMS en 2000 (1). En Occident, les caractéristiques du paludisme grave de l'enfant sont mal connues en raison de sa rareté chez l'enfant voyageur, environ 10 cas par an en France dont un à deux décès selon le Centre National de Référence des Maladies d'Importation (4). Néanmoins, la prise en charge du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France, actualisée en 1999 lors d'une Conférence de Consensus, est bien codifiée quel que soit l'âge (2).

• Travail du service des maladies infectieuses et tropicales (P.I., Médecin des Hôpitaux des Armées, Adjoint au chef de service, Membre du Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie) Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé, France et Service de pédiatrie générale (D.G., Professeur des Universités, Chef service, Président du groupe de pédiatrie tropicale de la société française de pédiatrie) Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, France.

• Correspondance : P. IMBERT, Service des Maladies infectieuses et Tropicales, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69, avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé Cedex, France • Fax : +33 (0) 1 43 98 52 79 • E-mail : hiabegin.mit@worldonline.fr •

• Article sollicité.

RAPPELS CLINIQUES SUR LE PALUDISME GRAVE

Facteurs de protection

La susceptibilité aux formes graves dépend surtout de l'immunité antipalustre, élément essentiel de la protection. Cependant, son acquisition est lente et son niveau est fonction de l'intensité de la transmission. En zone d'hypoendémie, les enfants restent susceptibles aux formes graves du paludisme à tout âge (5). En zone de forte endémie, les enfants acquièrent rapidement une immunité antipalustre et sont peu susceptibles aux formes graves après l'âge de 5 ans (6). Le risque de forme grave est également modulé par d'autres facteurs, dont le plus reconnu est l'hémoglobinoses (6).

Répartition des formes cliniques

Les critères du paludisme grave ont été actualisés par l'OMS en 2000 (Tableau I) (1). Ses aspects cliniques varient selon l'âge et le niveau de transmission. L'anémie grave et le neuropaludisme sont les 2 formes cliniques les plus fréquentes et responsables de la majorité des décès chez l'enfant (1,3). L'anémie grave s'observe surtout chez le jeune enfant, particulièrement en zone de transmission élevée. Le neuropaludisme est plus fréquent chez les enfants plus âgés et vivant en zone de transmission faible (5, 6). La détresse respiratoire, troisième forme majeure d'individualisation récente chez l'enfant, est également fréquente et de grande valeur pronostique (1). L'acidose métabolique en constitue l'étiologie principale (1). Parmi les autres manifestations, deux sont fréquentes chez l'enfant : les convulsions répétées et l'hypoglycémie (1). Par ailleurs, une thrombopénie inférieure à 100.000/mm³ s'est avérée associée significativement à la gravité chez des enfants africains non immuns (7).

Tableau I - Critères de gravité 2000 de l'Organisation Mondiale de la Santé (d'après (1)).

- Neuropaludisme (score de Glasgow ≤ 9 ou score de Blantyre $\geq 2^a$)
- Troubles de conscience* (score de Glasgow < 15 et > 9 , ou score de Blantyre < 5 et $> 2^a$)
- Convulsions répétées* ($> 1 / 24$ heures)
- Prostration*
- Syndrome de détresse respiratoire*
- Ictère (clinique)*
- Acidose métabolique* (bicarbonates plasmatiques < 15 $\mu\text{mol/L}$)
- Anémie grave* (Hb < 5 g/dL ou Ht < 15 %)
- Hyperparasitémie (> 4 % chez le sujet non immun, ou > 20 % chez le sujet immun)
- Hémoglobinurie macroscopique
- Insuffisance rénale:
 - adulte : diurèse < 400 mL/24 h ou créatininémie > 265 $\mu\text{mol/L}$
 - enfant* : diurèse < 12 mL/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge
- Collapsus circulatoire (TAS < 50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans)
- Hémorragie anormale*
- (Edème pulmonaire (radiologique))*

^a ou Blantyre ≥ 3 a vec impossibilité de localiser la douleur

* Critères modifiés ou ajoutés en 2000

Pronostic

La plupart des critères OMS de gravité sont également des indicateurs de mauvais pronostic (1). Certains ont une signification péjorative particulière, parmi lesquels l'anémie décompensée, le neuropaludisme, la détresse respiratoire et l'hypoglycémie (1). Ces facteurs ont été identifiés à partir d'études réalisées pour la plupart en zone de forte transmission. La pertinence des critères OMS de gravité n'est pas connue chez l'enfant voyageur du fait de la rareté des formes graves (2). C'est dire l'intérêt d'études sur les facteurs de gravité chez des enfants non immuns vivant en zone de transmission faible. Ce travail, réalisé récemment dans un hôpital dakarais, a confirmé la valeur pronostique de la thrombopénie et de plusieurs critères OMS, hormis l'anémie grave, en raison de l'accessibilité aux transfusions (8).

TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE

Le paludisme grave à *Plasmodium falciparum* est une des grandes urgences thérapeutiques tropicales surtout chez l'enfant, du fait de la rapidité d'évolution. Ainsi, un neuropaludisme peut s'installer en moins de 24 heures. C'est pourquoi, en cas d'hésitation sur l'évaluation de la gravité, il est prudent de débiter d'emblée la quinine intraveineuse, quitte à prendre un relais per os précoce en cas de franche amélioration. En présence de signes de gravité, le traitement antiparasitaire est fondamental, mais la prise en charge des complications a une grande importance pour limiter la mortalité qui reste élevée, même dans les centres équipés de moyens modernes de réanimation. Parmi les produits schizontocides érythrocytaires indiqués dans le traitement des accès graves, la quinine reste le produit de référence. Les dérivés de l'artémisinine sont de plus en plus utilisés en zone d'endémie.

Traitement antiparasitaire

Quinine

• Posologie

Dans le paludisme grave de l'enfant, la quinine intraveineuse reste le traitement de choix en France. Le volume apparent de distribution de la quinine est inférieur chez l'enfant à celui de l'adulte, mais son élimination est plus rapide de sorte que, aux posologies usuelles, la clairance systémique et les concentrations plasmatiques sont comparables chez l'enfant et chez l'adulte (9). En l'absence d'étude pharmacocinétique chez le nouveau-né, le traitement repose sur la quinine aux mêmes posologies que chez l'enfant plus âgé.

Les différentes présentations commerciales de sels de quinine disponibles ont des teneurs en quinine-base différentes selon les produits (Tableau II), d'où le risque de sous-dosage ou de surdosage (9). En France, plusieurs décès pédiatriques ont été attribués à des erreurs de posologie de quinine (10). Chez l'enfant, seules les ampoules d'1 mL de Quinimax® doivent être utilisées en France (2). En dessous de 16 kg, la nécessité de dilutions est source d'erreurs de prescription, ce qui impose des précautions rigoureuses (2). En

Tableau II - Présentations commerciales de la quinine (d'après (9)).

Spécialité	Laboratoire	Produit actif	Présentation - Composition en sel	Equivalence en quinine-base et proportion
Quinoforme®	Synthelabo	formiate de quinine	Solution injectable, ampoules de 2 ml = 500 mg de sel	219 mg/ml 87,6 %.
Quinimax®	Sanofi Winthrop	gluconate de quinine et de quinidine, chlorhydrate de cinchonine et de cinchonidine.	Solution injectable Ampoules de 1, 2, 4 ml contenant par ml : gluconate de quinine : 192,56 mg gluconate de quinidine : 5,29 mg chlorhydrate de cinchonine : 1,06 mg chlorhydrate de cinchonidine : 1,00 mg	120 mg/ml 62,3 % (125 mg d'alcaloïdes-base par mL)
Dichlorhydrate de quinine	Pharmacie Centrale des Hôpitaux	Dichlorhydrate de quinine	Solution injectable Ampoules de 10 ml contenant 100 mg ou 300 mg de sel	Solution à 1 % : 8,17 mg/mL Solution à 3 % : 24,5 mg/mL 81,7 %
Quinimax®	Sanofi Winthrop	Chlorhydrate de quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine	Comprimés de 125 mg et de 500 mg Pour 500 mg : chlorhydrate de quinine : 587,28 mg chlorhydrate de quinidine : 15,42 mg chlorhydrate de cinchonine : 4,24 mg chlorhydrate de cinchonidine : 4,03 mg	480 mg/comprimé 81,7 % (500 mg d'alcaloïdes-base par comprimé)
Quinine®	Lafran	chlorhydrate de quinine	Comprimés à 250 mg et 500 mg de sel	204 mg/comprimé 409 mg/comprimé 81,7 %

présence d'une malnutrition, la prudence s'impose du fait du risque de surdosage (11). Cependant, des auteurs ont récemment montré l'absence de nécessité de modifier la posologie chez l'enfant malnutri (12).

La posologie standard est de 25 mg/kg/j de quinine-base ou d'alcaloïdes-base soit, en pratique, une perfusion de 8 mg/kg toutes les 8 heures. Par voie intraveineuse, la quinine s'administre en perfusions de 4 heures dans du sérum glucosé à 5 %, de préférence à la seringue électrique. En zone d'endémie indemne de résistance à la quinine, une administration toutes les 12 heures est possible (1).

Dans le paludisme grave, White a montré, chez des adultes thaïlandais vivant en zone de résistance à la quinine, la supériorité des doses de charge de quinine pour atteindre des quininémies efficaces (4 heures versus 24 heures sans dose de charge) (13). Leur réalisation permet d'accélérer la clairance parasitaire et le retour à l'apyrexie. Mais elles ne modifient pas le délai de réveil du coma, le risque de convulsions et de séquelles neurologiques et leur bénéfice sur la survie n'a jamais été démontré (9, 14).

En Afrique, plusieurs essais ont testé chez l'enfant l'efficacité et la tolérance des doses de charge (15-18). Leur méthodologie inhomogène, incluant parfois des formes simples avec vomissements ou des formes de gravité intermédiaire (prostration, troubles mineurs de conscience), ou bien étudiant des doses de charge à posologie réduite ou suivies de faibles doses d'entretien, aboutit à des résultats difficilement interprétables. Cependant, plusieurs données issues de ces travaux sont à souligner. Comme chez l'adulte, les doses de charge accélèrent la clairance parasitaire, le retour

à l'apyrexie et, pour certains auteurs, le réveil du coma, mais la létalité et la fréquence de séquelles neurologiques ne sont pas modifiées significativement (15, 18). Dans le neuropaludisme de l'enfant africain de moins de 3 ans, il a été trouvé un volume de distribution de la quinine inférieur à celui d'enfants plus âgés ou de l'adulte et des quininémies, en fin de dose de charge, supérieures aux taux thérapeutiques de l'adulte (16). Chez l'enfant, à la fin de la dose de charge, ces taux dépassent 20 mg/L dans 8 % des cas (19). Par ailleurs, chez le nourrisson, des allongements pathologiques du QRS, une oculotoxicité et des décès ont été rapportés (16, 17). C'est pourquoi des doses de charge à posologie réduite ont été proposées chez l'enfant africain, surtout chez le jeune enfant (15-17). La notion de traitement antipaludique administré avant l'admission, fréquente en Afrique (8), contre-indique la dose de charge (1, 2), bien que des auteurs n'aient pas trouvé de toxicité significative en cas de traitement préalable, même par quinine (19).

Malgré l'absence d'influence prouvée des doses de charge sur la survie, l'OMS recommande désormais leur réalisation dans les formes graves, tant chez l'adulte que chez l'enfant, indépendamment de la zone géographique (1). En France, la dose de charge est recommandée chez l'adulte, à la posologie préconisée par l'OMS de 17 mg/kg de quinine base en 4 heures, après s'être assuré de l'absence de contre-indication : prise d'anti-arythmiques, de quinine ou de méfloquine dans les 24 heures précédentes (1, 2), cardiopathie ou notion de prophylaxie antipaludique antérieure (2). Elle est suivie du régime standard à partir de H8. La récente conférence de consensus a en revanche estimé que le rapport béné-

fice/risque était trop limité chez l'enfant pour en retenir l'indication en France (2).

- *Effets indésirables*

Les allergies sont rares, mais contre-indiquent la quinine définitivement. Les manifestations de cinchonisme sont fréquentes avec les formes injectables, mais elles sont bénignes, ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement, et sont réversibles après l'arrêt de la quinine. Les hypoglycémies survenant en cours de traitement sont dues, non pas à la quinine comme chez la femme enceinte, mais au paludisme comme en témoignent les insulinémies trouvées constamment basses (1). Ceci reste vrai en cas de malnutrition, dont la présence ne doit pas faire modifier la posologie de quinine (12). La cardiotoxicité est dose-dépendante, n'apparaissant qu'au-delà d'un taux sérique supérieur à 15 mg/L. Les accidents graves (torsade de pointe, collapsus) sont exceptionnels, hormis lors de surdosages, d'injections en bolus, ou d'associations à d'autres médicaments cardiotoxiques. Une oculotoxicité définitive peut survenir en cas de surdosage (9). Enfin, la toxicité veineuse, responsable d'endophlébites, nécessite une surveillance stricte des perfusions.

- *Autres modalités d'administration*

En zone d'endémie, d'autres voies d'administration de la quinine se sont montrées équivalentes à la voie veineuse dans le paludisme grave, tant sur le plan pharmacologique que clinique (1).

L'administration intramusculaire, même en dose de charge, a une pharmacocinétique superposable à celle de la voie intraveineuse (15-17, 20, 21). Après dilution à 60-100 mg/mL, elle est effectuée en deux points différents dans la face antéro-externe de la cuisse. Le risque d'abcès au point d'injection, de tétanos, de paralysie sciatique en cas d'injection dans la fesse, et d'hypoglycémie liée à l'absence de perfusion de glucose (22), en sont les principaux inconvénients (1).

L'administration intra-rectale biquotidienne de Quinimax®, après dilution à moins de 40 mg/mL, s'est avérée aussi efficace que la voie veineuse à Madagascar et en Afrique, même dans le neuropaludisme (23).

La voie intra-osseuse, en cas d'accès veineux impossible, permet d'administrer dans le cadre de l'urgence tous les produits utilisés par voie intraveineuse : solutés, médicaments, transfusions (1).

Antibiotiques (1, 2)

Certains antibiotiques présentent une action schizonticide qui, bien que faible et lente, est utile en association avec la quinine pour traiter les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la quinine, dans les zones de forêt d'Asie du Sud-Est ou d'Amazonie.

- *Doxycycline*

Ampoules de 100 mg pour administration IV, comprimés à 100 mg. La posologie est de 200 mg/j au-dessus de 12 ans ou de 100 mg/j entre 8 et 12 ans, pendant 7 jours

(contre-indication en dessous de 8 ans). Les effets secondaires sont surtout digestifs et cutanés.

- *Clindamycine (Dalacine®)*

Ampoules pour administration IV à 600 mg et 900 mg, gélules à 300 mg, 150 mg et 75 mg. Ce produit efficace en association avec la quinine chez l'enfant africain (24) est utilisé, en cas de contre-indication à la doxycycline, à la dose de 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant 7 jours.

Dérivés de l'artémisinine

Plusieurs essais ont testé chez l'enfant africain l'artéméter pendant 5 jours versus quinine avec dose de charge (25-27). Tous ont montré une excellente tolérance et une efficacité équivalente à celle de la quinine, avec cependant une tendance au réveil de coma plus tardif malgré une clairance parasitaire plus rapide (26). Une revue générale récente confirme les résultats cliniques comparables à tout âge des dérivés de l'artémisinine et de la quinine (28). Leur utilisation en monothérapie expose cependant à des rechutes précoces du fait d'une demi-vie courte, d'où la prescription en relais d'un autre antipaludique (1), notamment la méfloquine synergique *in vitro* avec l'artémisinine (29).

- *Posologie*

En France, seul le Paluther® (artéméter), solution huileuse en ampoules de 40 mg (0,5 mL) et 80 mg (1 mL) pour injection intramusculaire, est distribué à l'hôpital, en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) à titre nominatif. Sa posologie est la même que dans le paludisme simple : 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1, puis 1,6 mg/kg/j en injection unique de J2 à J5. L'artéméter n'est utilisé en France que dans le paludisme grave et en cas de résistance ou de contre-indication formelle à la quinine (antécédents de fièvre bilieuse hémoglobininurique ou d'allergie notamment), en raison des réserves liées à la neurotoxicité observée en expérimentation animale (2).

En Asie, l'artésunate est disponible par voie orale, en suppositoire et en solution pour injection intramusculaire ou intraveineuse. En Afrique, l'artéméter est de plus en plus souvent prescrit du fait de sa bonne tolérance et de sa simplicité d'emploi, malgré le risque d'induction rapide de résistances (3). L'artémisinine en suppositoires est également utilisée dans le paludisme grave (dose de charge de 40 mg/kg, puis 20 mg/kg à H4, H24, H48 et H72, puis relais par un antipaludique oral) (1).

Autres antimalariques

La chloroquine injectable est encore employée en milieu anglophone, en dépit de sa cardiotoxicité en usage parentéral et de l'extension de la chloroquinorésistance (1). Par ailleurs, la quinidine, utilisée aux Etats-Unis, est aussi efficace que la quinine, mais présente une cardiotoxicité supérieure à celle-ci (30). Enfin, des auteurs ont montré au Burundi que la méfloquine, administrée par sonde naso-ga-

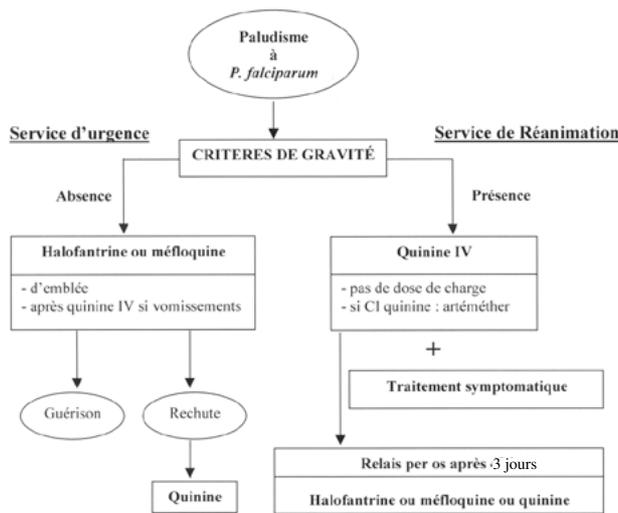


Figure 1 - Prise en charge du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum de l'enfant en France.

trique, pouvait constituer une alternative efficace dans le neuropaludisme en l'absence d'antipaludique de référence (31).

Traitements adjuvants (1, 2)

Le traitement d'une forme grave ne se conçoit en France qu'en milieu de réanimation (Fig. 1) (2). La surveillance concerne les constantes vitales et les mesures spécifiques adaptées au paludisme : contrôle de la glycémie capillaire toutes les 4 heures, de la quininémie à la fin de la dose de charge, avant tout changement de posologie, au quotidien en cas d'insuffisance rénale ou d'association au phéno-barbital, et en cas de crainte d'un sous-dosage (échec clinique) ou de surdosage (intolérance). Les taux plasmatiques doivent se situer entre 10 et 15 mg/L. Le traitement symptomatique s'adresse aux différentes complications (Tableau III).

Tableau III - Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant.

Symptômes	Traitement
Acidose métabolique	Oxygénothérapie et correction de la cause : hypoglycémie, anémie, déshydratation, collapsus, septicémie.
Anémie grave	Transfusion si mauvaise tolérance.
Collapsus	Remplissage vasculaire prudent (risque d'œdème pulmonaire, rare chez l'enfant).
Coma	Nursing, ventilation mécanique si score de Glasgow < 8 ou score de Blantyre < 3. Hypertension intracrânienne : oxygénation et correction des facteurs aggravants ; mannitol déconseillé.
Convulsions	Pas de prévention systématique. Traitement des crises : diazépam IVL 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, puis dose de charge de phéno-barbital 10-20 mg/kg. Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique.
Hémorragie par CIVD	Plasma frais congelé (ne pas traiter une CIVD infra-clinique).
Hyperparasitémie	Exsanguino-transfusion non indiquée. < 3 ans : quinine IV. > 3 ans : idem, ou traitement oral si pas d'autre critère de gravité.
Hyperthermie	Mesures physiques et paracétamol 60 mg/kg/j. Salicylés contre-indiqués.
Hypoglycémie	Sérum glucosé à 50 % : 1 mL/kg IV, puis perfusion de sérum glucosé à 5 %.
Infection bactérienne	Antibiotiques si infection suspectée ou documentée.
Insuffisance rénale	Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra-rénale.

• Troubles de conscience

Les mesures habituelles de nursing doivent être mises en oeuvre. La ventilation mécanique est indiquée en cas de coma profond (score de Glasgow < 8 ou de Blantyre < 3). Dans cette indication, la survie était de 88 % dans une série dakaraise lorsque l'intubation était réalisée avant l'apparition de signes d'engagement (32). La ventilation mécanique expose à des infections nosocomiales surtout en milieu tropical (24 % dans l'étude citée) (32). La constatation d'une hypertension intracrânienne implique, outre l'oxygénation et la ventilation mécanique, la correction des facteurs aggravants : convulsions, hypoglycémie, anémie et acidose. Les corticoïdes, dont le rôle délétère sur la survie est établi, sont contre-indiqués (1, 2). L'usage du mannitol, dont l'efficacité n'a été montrée que dans les cas modérés (33), n'est pas recommandé par l'OMS (1). Néanmoins, à Dakar, son emploi a permis de faire recéder certains épisodes de détérioration ou de décérébration (Imbert, données personnelles).

• Convulsions

L'administration préventive systématique de phéno-barbital, en présence de troubles de conscience, n'est plus recommandée (1, 2) en raison d'une surmortalité par arrêt respiratoire, constatée en Afrique en l'absence de moyens de réanimation (34). En revanche, le traitement curatif des convulsions repose toujours sur les benzodiazépines (diazépam intraveineux 0,3 mg/kg ou intra-rectal 0,5 mg/kg) et sur le phéno-barbital en dose de charge. En cas d'état de mal convulsif, les autres techniques de sédation et de ventilation sont mises en oeuvre. Les interactions possibles quinine-phéno-barbital font recommander une surveillance quotidienne des taux sériques de ces deux produits (2).

• Anémie grave

La transfusion en urgence est indispensable en présence de signes de mauvaise tolérance : prostration, dyspnée ou acidose métabolique (35). Ces symptômes sont rapidement

résolutifs après la transfusion, dont l'effet est volontiers spectaculaire: réveil du coma, état clinique transformé (35, 36). Son efficacité sur la survie disparaît en l'absence de dyspnée ou en cas de réalisation après les premières 48 heures. Cette notion, qui permet d'économiser nombre de transfusions, est très importante à appliquer dans les pays où la sécurité transfusionnelle n'est pas optimale (37). Selon les cas, une supplémentation en acide folique et en fer est effectuée d'emblée ou en relais de la transfusion, notamment en zone d'endémie.

• Hypoglycémie

Son dépistage systématique pendant les premières 48 heures permet sa correction précoce par l'administration intraveineuse lente de glucose à 50 % 1 mL/kg. La perfusion de sérum glucosé à 5 % est maintenue pour prévenir les rechutes (1, 2).

• Acidose métabolique

Sa correction passe par le traitement de sa cause (hypoglycémie, anémie, déshydratation, choc, septicémie à Gram négatif), et requiert une oxygénothérapie. L'alcalinisation est réservée aux situations extrêmes, telle que la réanimation d'un arrêt cardiaque (2).

• Collapsus - Hyponatrémie

Le remplissage vasculaire, en cas de déshydratation hypovolémique, doit être prudent pour ne pas favoriser un œdème pulmonaire, rare mais possible chez l'enfant. Il faut surveiller attentivement la natrémie et prévenir l'hyponatrémie par une perfusion de base normosodée (38). Une hyponatrémie persistant après une réhydratation bien conduite fait évoquer une sécrétion inappropriée d'ADH, corrigée par une restriction hydrique.

• Insuffisance rénale

L'épuration extrarénale n'est envisagée qu'après correction d'une hypovolémie puis relance de la diurèse par le furosémide. Le choix de la technique est fonction des habitudes du réanimateur. La quinine n'étant pas dialysable, les posologies sont en général non modifiées sous réserve d'une surveillance quotidienne des quininémies. La restauration de la fonction rénale s'effectue habituellement en trois semaines.

• Hyperparasitémie

L'exsanguino-transfusion n'a pas été validée dans cette indication. C'est pourquoi, étant donné le rapport bénéfice/risque controversé, la conférence de consensus ne la recommande pas en France, même dans les hyperparasitémies majeures (2). En zone d'endémicité élevée, plusieurs auteurs ont rapporté chez l'enfant une bonne efficacité des antipaludiques seuls, par voie intraveineuse surtout en dessous de 3 ans (39, 40), voire par voie orale chez les enfants plus âgés en l'absence d'autre critère de gravité (40).

• Infection bactérienne-CIVD

Particulièrement suspectée devant un choc, une hémorragie ou un SDRA, un sepsis peut exister à l'admission ou survenir au cours de l'évolution. Les antibiotiques ne doivent être utilisés, devant un tableau évocateur, qu'après avoir fait les prélèvements bactériologiques. Cependant, en Afrique, certains auteurs les prescrivent largement chez le nourrisson étant donné la fréquence élevée et la gravité de ces co-infections (41). En cas de CIVD biologique, le traitement du sepsis suffit. Seules les CIVD avec hémorragies nécessitent des mesures complémentaires (plasma frais congelé). L'héparinothérapie est contre-indiquée (1, 2).

• Autres traitements

- Traitement antithermique : il repose d'abord sur les mesures physiques, puis sur les antipyrétiques. Parmi eux, le paracétamol est à privilégier, bien qu'il retarderait la clairance parasitaire (42), car les salicylés sont contre-indiqués (thrombopénie, risque de majoration de l'acidose et de l'hypoglycémie en cas de posologies élevées) (43).

- Anti-cytokines (anticorps anti-TNF- α) : malgré leur intérêt théorique et, en clinique, l'obtention d'une apyrexie plus précoce, ils n'auraient pas d'influence sur la clairance parasitaire ni sur la mortalité (1). Ils ne sont donc pas utilisés dans le paludisme grave.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

La guérison survient le plus souvent sans séquelle. L'apyrexie et le réveil de coma sont obtenus chez l'enfant 2 jours en moyenne après le début du traitement (1, 2). Une augmentation transitoire de la parasitémie peut s'observer pendant les premières 48 heures malgré un traitement efficace, sans signification péjorative (2). En revanche, la persistance d'une parasitémie au 8^e jour ou sa réapparition secondaire font évoquer une résistance *in vivo* à la quinine nécessitant le recours à une association avec la doxycycline ou le relais par l'artéméter.

La durée du traitement par quinine est de 7 jours, dont au moins 3 en intraveineux. En cas d'insuffisance rénale, la posologie de quinine est maintenue pendant les premières 48 heures, puis elle est réduite d'environ un tiers. Cette réduction des doses est recommandée dans tous les cas de traitement parentéral prolongé au-delà de 3 jours (1).

Le relais par voie orale est effectué selon l'état du patient par la quinine à la même posologie (sauf chez le nourrisson, les comprimés de Quinimax® n'étant pas adaptés aux poids inférieurs à 9 kg), ou bien par une cure unique de méfloquine ou d'halofantrine (sous surveillance électrique) débutés respectivement 6 ou 12 heures après la dernière administration de quinine (36). Après un paludisme d'importation, la poursuite de la chimioprophylaxie est inutile en raison de l'absence de formes hypnozoïtes pour *Plasmodium falciparum* (2).

Le décès survient néanmoins dans 10 à 30 % des paludismes graves en zone d'endémie, et des séquelles neurologiques s'observent dans 6 à 12 % des neuropaludismes (1,

44). Chez l'enfant voyageur, la rareté des formes graves ne permet pas de comparaison. L'administration de méfloquine en relais de la quinine pourrait favoriser la survenue de certains troubles neuro-psychiques au décours du coma (45). Enfin, le risque de troubles cognitifs à long terme serait élevé chez les patients ayant eu un coma associé à une hypoglycémie, des convulsions, et l'absence de fièvre (46).

CONCLUSION

Le paludisme grave constitue une urgence thérapeutique, étant donné sa grande évolutivité et son pronostic redoutable chez l'enfant. Quelle que soit la zone géographique, la quinine reste le traitement de référence. En milieu tropical, les dérivés de l'artémisinine sont de plus en plus utilisés en raison de leur facilité d'emploi, au risque de voir émerger des résistances en l'absence d'association. Chez l'enfant voyageur, la constatation de critères de gravité impose l'hospitalisation en réanimation pour assurer la prise en charge dans des conditions optimales. En France, des décès sont toujours observés chaque année malgré les efforts d'information du public et des médecins. Or, tous ces décès sont évitables par une prévention adaptée, démontrant ainsi son importance capitale chez l'enfant voyageur.

REFERENCES

- 1 - WHO - Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94 Suppl 1** : 1-90.
- 2 - COLLECTIF - Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Texte long. *Med Mal Infect* 1999; **29 Suppl 2** : 115-141.
- 3 - COMITE OMS D'EXPERTS DU PALUDISME - Vingtième rapport. Avril 2000, OMS, Genève, 74 p.
- 4 - CASTELLA F, LEGROS F, LAGARDERE B, DANIS M - Paludisme d'importation chez l'enfant en France métropolitaine : accès simples, accès graves et comparaison avec les accès de l'adulte. *Bull CNRMI* 1999; **15** : 37-46.
- 5 - 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 presentations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91** : 22-24.
- 6 - ROGIER C, FUSAÏ T, PRADINES P - Epidémiologie du paludisme grave. In « SAÏSSY JM -Paludisme grave». A mette ed, Rueil-Malmaison, 2001, pp 23-39.
- 7 - GERARDIN P, ROGIER C, KA AS *et Coll* - Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum severe malaria in Dakar, Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **66** : 686-691.
- 8 - IMBERT P, GERARDIN P, ROGIER C *et Coll* - Pertinence des critères OMS 2000 de paludisme grave chez l'enfant non immun à Dakar, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; in press.
- 9 - DEBORDT, IMBERT P, SAÏSSY JM, ROUÉ R - Conduite pratique du traitement antiparasitaire d'une forme grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect* 1999; **29 Suppl 3** : 356-371.
- 10 - JACQZ-AIGRAIN E, BENNASR S, DESPLANQUES L *et Coll* - Les risques d'intoxication grave liés à l'administration intraveineuse de quinine. *Arch Pediatr* 1994; **1** : 14-19.
- 11 - TRÉLUYER JM, ROUX A, MUGNIER C *et Coll* - Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatr Res* 1996; **190** : 558-563.
- 12 - PUSSARD E, BARENNE H, DAOUDA H *et Coll* - Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clin Pharmacol Ther* 1999; **65** : 500-510.
- 13 - WHITE NJ, LOOAREESUWAN S, WARRELL DA *et Coll* - Quinine loading dose in cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1983; **32** : 1-5.
- 14 - LESIA, MEREMIKWU M - High first dose quinine regimen for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **3** : CD 003341.
- 15 - PASVOL G, NEWTON CRJC, WINSTANLEY PA *et Coll* - Quinine treatment of severe falciparum malaria in African children : a randomized comparison of three regimens. *Am J Trop Med Hyg* 1991; **45** : 702-713.
- 16 - WINSTANLEY PA, MBERU EK, WATKINS WM *et Coll* - Towards optimal regimens of parenteral quinine for young African children with cerebral malaria : the importance of unbound quinine concentrations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 201-206.
- 17 - VAN HENSBROEK MB, KWIATKOWSKI D, VAN DEN BERG B *et Coll* - Quinine pharmacokinetics in young children with cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 237-242.
- 18 - VAN DER TORN M, THUMA PE, MABEZA GF *et Coll* - Loading dose of quinine in African children with cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 325-331.
- 19 - WHITE NJ - Optimal regimens of parenteral quinine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89** : 462-463.
- 20 - WALLER D, KRISHNA S, CRADDOCK C *et Coll* - The pharmacokinetic properties of intramuscular quinine in Gambian children with severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 488-491.
- 21 - SCHAPIRA A, SOLOMON T, JULIEN M *et Coll* - Comparison of intramuscular and intravenous quinine for the treatment of severe and complicated malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 299-302.
- 22 - KRISHNA S, NAGARAJA NV, PLANCHE T *et Coll* - Population pharmacokinetics of intramuscular quinine in children with severe malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45** : 1803-1809.
- 23 - BARENNE H, MUNJAKAZI J, VERDIER F *et Coll* - An open randomized clinical study of intrarectal versus infused Quinimax® for the treatment of childhood cerebral malaria in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 437-440.
- 24 - KREMSNER PG, RADLOFF P, METZGER W *et Coll* - Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of severe malaria in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39** : 1603-1605.
- 25 - WALKER O, SALAKO LA, OMOKHODION SI, SOWUNMI A. An open randomized comparative study of intramuscular artemether and intravenous quinine in cerebral malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 299-302.
- 26 - VAN HENSBROEK MB, ONYIORAH E, JAFFAR S *et Coll* - A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1996; **335** : 69-75.
- 27 - OLUMESE PE, BJORKMAN A, GBADEGESIN RA *et Coll* - Comparative efficacy of intramuscular artemether and intravenous quinine in Nigerian children with cerebral malaria. *Acta Trop* 1999; **73** : 231-236.
- 28 - MC INTOSH HM, OLLARIO P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2** : CD 000527.
- 29 - WILAIRATNA P, KRUDSOOD S, SILACHAMROON U *et Coll* - Clinical trial of sequential treatments of moderately severe and severe malaria with dihydroartemisinin suppository followed by mefloquine in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2000; **63** : 290-294.
- 30 - SABCHAREON A, CHONGSUPHAJAISIDDHI T, SINHASIVANON V *et Coll* - *in vivo* and *in vitro* responses to quinine and quinidine of *Plasmodium falciparum*. *Bull WHO* 1988; **66** : 347-352.
- 31 - DI PERRI G, OLLIARO P, WARD S *et Coll* - Rapid absorption and clinical effectiveness of intragastric mefloquine in the treatment of cerebral malaria in African children. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44** : 573-576.

- 32 - IMBERT P, GERARDIN P, ROGIER C *et Coll* - Apport de la ventilation mécanique dans la réanimation du paludisme grave de l'enfant au Sénégal. IXe Actualités du Pharo, Marseille, 5-7/09/02. *Med Trop* 2002; **62** : 314.
- 33 - NEWTON CRJC, PESHU N, KENDALL B *et Coll* - Brain swelling and ischemia in Kenyans with cerebral malaria. *Arch Dis Child* 1994; **70** : 281-287.
- 34 - CRAWLEY J, WARUIRU C, MITHWANI S *et Coll* - Effect of phenobarbital on seizure frequency and mortality in childhood cerebral malaria : a randomised, controlled intervention study. *Lancet* 2000; **355** : 701-706.
- 35 - ENGLISH M, AHMED M, NGANDO C *et Coll* - Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002; **359** : 494-495.
- 36 - GENDREL D, BADOUAL J, LAGARDERE B *et Coll* - Traitement de l'accès palustre de l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1991; **48** : 727-35.
- 37 - LACKRITZ EM, CAMPBELL CC, RUEBUSH TK *et Coll* - Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet* 1992; **340** : 524-528.
- 38 - ENWERE GC, OTA MO, OBARO SK - Electrolyte derangement in cerebral malaria : a case for a more aggressive approach to the management of hyponatraemia. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; **94** : 541-547.
- 39 - MORDMÜLLER B, KREMSNER PG - Hyperparasitemia and blood exchange transfusion for treatment of children with falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1998; **26** : 850-852.
- 40 - SOWUNMI A, ADEDJIA A, SOWUNMI CO *et Coll*. Comparative clinical characteristics and response to oral antimalarial therapy of children with and without *Plasmodium falciparum* hyperparasitaemia in an endemic area. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; **94** : 549-558.
- 41 - BERKLEY J, MWARUMBA S, BRAMHAM K *et Coll* - Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 283-286.
- 42 - BRANDTS CH, NDJAVE M, GRANINGER W, KREMSNER PG - Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1997; **350** : 704-708.
- 43 - CLARK I, WHITTEN R, MOLYNEUX M, TAYLOR T - Salicylates, nitric oxide, malaria and Reye's syndrome. *Lancet* 2001; **357** : 625-627.
- 44 - NEWTON CRJC, TRAN TH, WHITE N - Cerebral malaria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **69** : 433-441.
- 45 - MAI NTH, DAY NPJ, CHUONG LV *et Coll* - Post-malaria neurological syndrome. *Lancet* 1996; **348** : 917-921.
- 46 - HOLDING PA, STEVENSON J, PESHU N, MARSH K - Cognitive sequelae of severe malaria with impaired consciousness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 529-534.

