

Le paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*, à l'île de La Réunion, de 1993 à 1996 : épidémiologie et aspects cliniques des formes graves.

B.-A. Gaüzère (1), X. Roblin (2), P. Blanc (1), G. Xavieron (1) & F. Paganin (1) (3)

(1) Services de réanimation, Centre hospitalier départemental Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, La Réunion. France.

(2) Médecine interne, Centre hospitalier départemental Félix Guyon, 97405 Saint-Denis, La Réunion. France.

(3) Communication MR1996/077. Article accepté le 6 juin 1997

Summary: Imported *Plasmodium falciparum* malaria in Reunion island from 1993 to 1996 : epidemiology and clinical aspects of severe complications.

Located in the Indian ocean, Reunion island, a French overseas territory, is free of malaria since the 1960's. As malaria is still highly endemic in the neighbouring countries, imported cases are averaging 130 to 150 cases per year. From 1993 to 1996, about 483 cases of imported malaria were admitted in Reunion. Five severe complicated *Plasmodium falciparum* malaria cases occurring in non-immune persons, required further treatment in the intensive care unit (age 40 ± 8 years, duration: $14,8 \pm 7,4$, SAPS: 21 ± 10). Three patients died. As short-stay travellers, patients were contaminated in Madagascar (4) and in Malawi (1) and presented with an associated pathology : alcohol and tobacco abuses (2 cases), AIDS (1 case). In all cases, chemoprophylaxis was either inadequate (chloroquine alone, 3 cases) or absent (2 cases) and the diagnosis and the appropriate treatment were delayed. Moreover, patients were either self-treating themselves, or initially refused to be admitted. Parasitemia was very high. Two patients died within an hour following their admission before diagnosis could be made and quinine treatment be initiated (rupture of the spleen, multiple organ failure). One patient died at day 7 (acute respiratory distress syndrome, renal failure). Two survived under respiratory assistance and hemodialysis and presented the usual intensive care complications (respiratory nosocomial infection, acute cholecystitis). In Réunion island, imported *P. falciparum* still accounts for a high rate of morbidity and few fatalities, despite a sophisticated curative health system. Delay in diagnosis and institution of an appropriate treatment is frequent in non-immune persons who develop fever and non-specific symptoms. It markedly increases the risk of complications and death from *falciparum* malaria as well as morbidity cofactors. Emphasis must be placed on appropriate information of health personnel and travellers.

Résumé :

Le paludisme a été éradiqué à La Réunion depuis une quarantaine d'années. Le regain récent des échanges entre les îles de l'Océan Indien entraîne une recrudescence des cas de paludisme d'importation dont le nombre varie de 130 à 150 cas par an. De 1993 à mi-1996, 486 cas de paludisme importé ont été déclarés à La Réunion. Pendant la même période, cinq cas répondant à la définition du paludisme grave à *Plasmodium falciparum*, ont été admis en réanimation, occasionnant trois décès (durée moyenne de séjour $14,8 \pm 7,4$ jours, indice de gravité simplifié : 21 ± 10). Il s'agissait de sujets jeunes (âge moyen : 40 ± 8 ans), ayant séjourné à Madagascar (quatre cas) et au Malawi (un cas), qui présentaient une pathologie associée : éthylo-tabagisme (deux cas), sida (un cas). La chimioprophylaxie était soit incorrecte (chloroquine seule, trois cas), soit absente (deux cas) ; le diagnostic fut porté avec retard ou bien fortuitement et la parasitémie était très importante. De plus, certains patients s'auto-traitèrent ou refusèrent initialement l'hospitalisation. Deux patients décédèrent dans l'heure suivant leur admission, avant que le diagnostic ait été porté et que le traitement par la quinine ait pu être entrepris (rupture splénique, défaillance multiviscérale). Un 3ème patient décéda au 7ème jour d'insuffisance respiratoire et rénale. Les deux survivants guérirent lentement au prix d'une réanimation lourde (ventilation mécanique, hémofiltration) et des habituelles complications de réanimation (pneumopathie nosocomiale, cholécystite aiguë, lithiasique). Le paludisme d'importation à *P. falciparum* reste d'actualité à La Réunion. Mauvaise information des médecins et des voyageurs, négligence des voyageurs et cofacteurs de morbidité associés rendent compte de la survenue d'accès pernicieux parfois mortels, malgré une réanimation bien conduite. Le polymorphisme clinique des accès de primo-invasion chez les sujets non-immuns peut également conduire à un retard de diagnostic et de traitement. Un renforcement des campagnes de sensibilisation et d'information des médecins et des voyageurs s'avère indispensable.

Key-words: Malaria - *Plasmodium falciparum* - Intensive care - Chemoprophylaxis - Reunion island - Indian ocean

Mots-clés : Paludisme - *Plasmodium falciparum* - Réanimation - Chimioprophylaxie - Ile de La Réunion - Océan Indien

Introduction

L'île de La Réunion, peuplée de 645 000 habitants pour une superficie de 2500 km², est constituée par deux cônes volcaniques, dont le Piton des Neiges qui culmine à 3069 mètres.

Elle est entaillée d'une centaine de ravines qui constituent un réseau hydrographique particulier, au régime torrentiel marqué (3). Peuplée par l'homme depuis 1646, les premières espèces de moustiques n'y furent recensées qu'en 1803 (3). Véritable plaque tournante commerciale, elle est entourée de pays for-

tement impaludés : Madagascar, Comores et Afrique de l'Est. Le regain récent des échanges entre les pays de l'Océan Indien a entraîné, à La Réunion, une recrudescence des cas de paludisme d'importation, dont le nombre de cas déclarés reste élevé : 97 (1979), 140 (1988), 153 (1993), 128 (1994), 132 (1995), 146 (1996). Avec un cas de paludisme introduit en 1988 (3), cette recrudescence pose le problème d'une possible réintroduction du paludisme à La Réunion où les vecteurs existent. Se posent également celui de l'information correcte des médecins et des voyageurs (4, 6, 13, 15, 19), ainsi que de la prise en charge thérapeutique précoce des cas de paludisme. Après un rappel épidémiologique, cette enquête se propose d'étudier les aspects cliniques de plusieurs cas de paludisme grave.

Epidémiologie

Le paludisme transmis par *Anopheles arabiensis* fit son apparition en 1868 et demeura endémique jusqu'en 1967. En 1948, le paludisme était responsable du tiers des 2000 décès annuels. Suite à la mise en oeuvre de moyens de lutte importants, La Réunion se vit décerner, en 1979 par l'Organisation mondiale de la santé, le label d'éradication du paludisme et se trouve maintenant dans une situation "d'anophélisme sans paludisme autochtone". A l'heure actuelle, le paludisme a disparu de la mémoire collective du pays, de celle de ses habitants, mais aussi de celle de la plupart des médecins d'origine métropolitaine, qui ne l'ont jamais connu. Par contre, depuis plusieurs années, le paludisme connaît une recrudescence dans les pays voisins à faible budget de santé, principalement en raison de l'effondrement de la lutte anti-vectorielle (4, 6). Ainsi Madagascar, les Comores et l'Afrique de l'Est connaissent-elles une forte endémie palustre à *Plasmodium falciparum*.

Patients et méthodologie

L'Organisation mondiale de la santé définit les formes graves de paludisme (14) par l'existence d'au moins un des critères suivants : neuro-paludisme (coma non réveillable), anémie normocytaire sévère, insuffisance rénale, œdème aigu du poumon, hypoglycémie, collapsus cardiovasculaire, hémorragie spontanée, état de mal convulsif, acidose métabolique, hémoglobinurie. D'autres manifestations à type de troubles de conscience réveillables, prostration / faiblesse extrême, hyperparasitémie, ictère, hyperthermie, sont considérées comme péjoratives.

Pendant une période de 42 mois, de 1993 à mi-1996, 486 cas de paludisme importé ont été déclarés à La Réunion. Pendant la même période, cinq cas répondant à la définition de paludisme grave à *Plasmodium falciparum* (14) ont nécessité l'admission en service de réanimation au CHD pour troubles de conscience (4 cas), insuffisance rénale aiguë (4 cas), détresse respiratoire (trois cas) et collapsus (un cas). Ces 5 cas ont été étudiés, au cours d'une enquête rétrospective sur dossiers. Le traitement statistique a été assuré par le logiciel Graphpad InStat, mais, compte tenu de la très petite taille de l'échantillon, le test de MANN-WHITNEY n'a pas toujours été applicable. Les différences ont été jugées significatives pour $p < 0,05$.

Cas n°1 : M. T..., 26 ans, se déplace fréquemment entre Madagascar et La Réunion, ne suit habituellement aucune chimioprophylaxie et se traite de façon présomptive à la chloroquine ou à la quinine. Ce patient, fébrile depuis plusieurs jours, s'auto-traitait de façon intermittente avec de la chloroquine et de la quinine à doses non précisées. La symptomatologie s'aggrave et le transport vers l'hôpital est non médicalisé. A l'admission, un collapsus sévère survient et le décès est

rapide par rupture splénique, diagnostiquée échographiquement, puis confirmée par laparotomie. La parasitémie est élevée : 25% d'hématies infectées par trophozoïtes.

Cas n°2 : M. Cia..., 47 ans, éthylique, tabagique et dépressif chronique, fait du tourisme à Madagascar (Ile Sainte-Marie) sous chimioprophylaxie à base de chloroquine et de proguanil qu'il interrompt au 3ème jour. Une semaine après le retour, il présente un accès fébrile, un malaise généralisé et un ictère. Le diagnostic de paludisme est évoqué par le médecin traitant, mais le patient refuse les examens sanguins et reçoit une antibiothérapie et des antipyrétiques. L'apparition d'une somnolence marquée impose l'hospitalisation. A l'admission, sont notés des troubles de conscience, une détresse respiratoire, un ictère fébrile et une insuffisance rénale. La parasitémie montre 40% d'hématies infectées par trophozoïtes, l'anémie est modérée (129 g/l), la thrombopénie est profonde (15 000 /mm³) et il existe une hyperbilirubinémie (totale 198 µmol/l, conjuguée 120 µmol/l). L'amélioration clinique est partielle après 24 heures de traitement par chlorhydrate de quinine IV à la dose de 25 mg/kg de Quinimax® en perfusion de 4 heures, puis 10 mg/kg/4 heures toutes les 8 heures (14). Les troubles hydro-électrolytiques se corrigent, puis l'état du patient s'aggrave secondairement alors que la parasitémie décroît (10 % d'hématies infectées par trophozoïtes à J3) et se négative à J4. Puis surviennent un œdème aigu du poumon, un coma (score de GLASGOW égal à 6) et une anurie, imposant ventilation mécanique, séances quotidiennes d'hémofiltration et amines vasopressives. Le décès survient au 7ème jour dans un tableau de syndrome de défaillance multiviscérale.

Cas n°3 : M. Fou..., 46 ans. Résident récent à Madagascar (Diego Suarez), il consulte pour fièvre et malaise. Le diagnostic de paludisme n'est pas évoqué par le médecin traitant, le patient déclarant suivre occasionnellement une chimioprophylaxie (chloroquine seule). La survenue d'un état stuporeux avec céphalées et déshydratation motive l'hospitalisation. Le bilan retrouve une parasitémie à 25% d'hématies infectées par trophozoïtes, une anémie modérée et une thrombopénie profonde (15 000/mm³). Surviennent des complications à type d'aggravation des troubles de conscience avec mouvements anormaux non convulsifs, d'insuffisance rénale aiguë (créatininémie : 379 µmol/l) et un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le traitement associe le chlorhydrate de quinine IV à la dose de 25 mg/kg de Quinimax® en perfusion de 4 heures, puis 10 mg/kg/4 heures toutes les 8 heures, des transfusions, la ventilation mécanique et des séances quotidiennes d'hémofiltration pendant 3 semaines. La parasitémie se négative en 6 jours. Survient une pneumopathie nosocomiale à *Enterobacter cloacae*, *Morganella* et *Hemophilus parainfluenzae*. La guérison se fait sans séquelles après une hospitalisation de 15 jours en réanimation et de 15 jours en néphrologie.

Cas n°4 : M. Jha..., 39 ans. Pilote d'aviation, résidant au Malawi et à l'île Maurice, il est évacué à La Réunion pour coma et hépatonéphrite évoluant depuis une semaine, sans diagnostic précis. Dès l'admission en réanimation, survient une détresse respiratoire aiguë qui impose la ventilation mécanique. Le décès survient dans l'heure suivant l'admission par asystolie dans un contexte d'acidose métabolique et d'hypoxémie sévères. La positivité d'un frottis sanguin à *P. falciparum* sans chiffre de parasitémie et une sérologie positive au VIH (statut immunologique non précisé) nous sont alors communiqués.

Cas n°5 : Mme Vic..., 42 ans. Ethylique et tabagique, touriste à Madagascar (Ile Sainte-Marie), sous prophylaxie irrégulière par chloroquine seule, elle présente au retour une fièvre et une altération de l'état général qui évoluent pendant 5 jours. Elle refuse de consulter, puis est hospitalisée dans un tableau de bradypsychie, d'ictère et d'insuffisance rénale oligurique (créatininémie : 354 µmol/l). Les examens biologiques retrouvent une anémie modérée (89 g/l), une thrombopénie profonde (15 000 /mm³), une hyperbilirubinémie (bilirubine totale, 79 µmol/l ; conjuguée, 42 µmol/l) et une parasitémie importante : 15% d'hématies infectées par trophozoïtes. La radiographie pulmonaire révèle un infiltrat alvéolaire interstitiel bilatéral modéré. Surviennent rapidement des complications : syndrome de détresse aiguë, altération de la fonction ventriculaire gauche, insuffisance rénale anurique, collapsus cardio-vasculaire, *délirium tremens*. Le traitement associe chlorhydrate de quinine IV (25 mg/kg de Quinimax® en perfusion de 4 heures, puis 10 mg/kg/4 heures toutes

les 8 heures), des amines vasopressives, des transfusions de culots globulaires et de concentrés plaquettaires, la ventilation mécanique sous monoxyde d'azote, des séances quotidiennes d'hémofiltration et le drainage percutané d'une cholécystite aiguë alithiasique de découverte fortuite (ictère secondaire). Après la survenue d'une pneumopathie nosocomiale à staphylocoque méti-sensible, l'évolution vers la fibrose pulmonaire est bien objectivée par l'examen tomodensitométrique. Une trachéotomie est réalisée en raison des difficultés de sevrage respiratoire. La parasitémie se négative en 3 jours et la guérison survient après 35 jours de réanimation au prix d'une fibrose pulmonaire résiduelle.

Résultats

Il s'agissait de 5 patients d'âge moyen : 40 (\pm 8 ans) non-immuns, ayant séjourné à Madagascar (4 cas) et au Malawi (un cas), et qui présentaient, dans trois cas, une pathologie associée : éthyliisme et tabagisme (deux cas) ; séropositivité au VIH (un cas). Parmi ces 5 cas, trois décès ont été notés. La durée moyenne de séjour a été de $14,8 \pm 7,4$ jours et l'indice de gravité simplifié (8) égal à 21 ± 10 . La durée d'hospitalisation était beaucoup plus courte en cas de décès ($3 \pm 3,5$ jours versus $32,5 \pm 3,5$ jours, $p < 0,01$).

Dans tous les cas, le diagnostic fut porté soit tardivement, soit fortuitement, ou bien le patient s'automédiquait ou refusait tout traitement ou l'hospitalisation et la parasitémie à *P. falciparum* était très importante. Fait capital, dans tous les cas, la chimioprophylaxie prescrite était soit incorrecte (chloroquine seule, 2 cas) parce que mal adaptée à la zone II (Madagascar) ou à la zone III (Malawi), soit correcte mais arrêtée précocement (chloroquine et proguanil), soit absente (deux cas).

Discussion

L'estimation du taux mensuel d'incidence des problèmes de santé pour 100 000 voyageurs en zones tropicales (17, 18) fait apparaître un risque de paludisme (sans chimioprophylaxie) de 2,4 % en Afrique de l'Ouest et de 1,5 % en Afrique de l'Est. Le risque moyen en Afrique serait 100 fois plus important qu'en Asie, Amérique du Sud et Océanie, en raison de la transmission pérenne et urbaine du paludisme. Le risque d'infection palustre lors d'un bref séjour africain est donc réel et occasionne de nombreux décès parmi les touristes visitant l'Afrique de l'Est (18). Dans l'Océan Indien, certaines régions sont particulièrement pourvoyeuses de paludisme, telles l'île de Sainte-Marie à Madagascar.

Le paludisme à *P. falciparum* reste présent dans la zone élargie Océan Indien (4), hormis à La Réunion et dans la plus grande partie de l'Afrique du Sud. Les pays du groupe I (absence de *P. falciparum* ou de chloroquinorésistance rapportée) comprennent l'île Maurice (rare *P. vivax* ne nécessitant pas de chimioprophylaxie). Le groupe II (chloroquinorésistance présente) comprend : Madagascar, la région du parc Kruger en Afrique du Sud, le Botswana, l'Inde, Ceylan, l'Indonésie et la Malaisie. Le groupe III (prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistance) comprend : Malawi, Mozambique, Zimbabwe, Comores, Djibouti et Sud-est asiatique. La chimioprophylaxie par la seule chloroquine est donc totalement inadaptée à la plupart des destinations de la zone élargie Océan Indien (4). Néanmoins, l'interrogatoire des patients suggère qu'elle continue à être préconisée par la majorité des médecins de La Réunion. En outre, les mesures antivectorielles, qui sont à l'heure actuelle le plus sûr moyen d'éviter la maladie, ne sont que rarement expliquées par les médecins ou suivies par les voyageurs.

Lorsqu'elle est correctement prescrite, la chimioprophylaxie est parfois précocement interrompue par le voyageur, en raison de son caractère jugé rébarbatif et lourd (3 comprimés/jour de chloroquine et de proguanil). Le recours plus fréquent à la méfloquine en dépit de ses effets secondaires (10, 18) ou mieux, à des présentations commerciales récentes (proguanil et chloroquine en un seul comprimé), serait susceptible d'atténuer morbidité et mortalité, en favorisant une meilleure observance thérapeutique. L'existence de divergences entre les classifications des pays en zones A, B, C de l'Organisation mondiale de la santé (13) et en zone I, II, III (4) pourrait également être source de confusion pour les prescripteurs et les voyageurs.

Le traitement présomptif (4), traitement de réserve ne devant être prescrit que sur avis médical, pour les séjours supérieurs à une semaine ou répétés, et en l'absence de possibilité d'assistance médicale dans les 12 heures, est le plus souvent ignoré et ne fait pas partie de la trousse d'urgence du voyageur.

Enfin, au retour de la zone impaludée, le diagnostic de paludisme n'est pas systématiquement évoqué en présence d'une fièvre, d'un ictère, de troubles du comportement ou d'embarras gastrique par les praticiens de La Réunion et de l'île Maurice. C'est ainsi que le diagnostic de paludisme et la mise en route du traitement ont été retardés de plusieurs jours chez tous nos patients. Deux patients sur cinq décédèrent dans l'heure suivant leur admission, malgré la mise en route d'une réanimation lourde, confirmant que tout retard de diagnostic et de prise en charge majeure considérablement les risques d'évolution défavorable (7), tout particulièrement chez le sujet non immun et lors de l'accès pernicieux (20).

Les principales anomalies hématologiques des formes habituelles d'accès palustre sont bien connues (anémie, thrombopénie, lymphopénie). Nous n'avons pas retrouvé, dans notre série, le caractère pauci-symptomatique habituel des formes de paludisme d'importation chez les patients moins graves, chez qui le diagnostic est porté plus précocement (7). Notre petite série purement descriptive confirme néanmoins que le risque de complications et de décès est proportionnel à l'importance de la parasitémie et à l'abaissement de l'hématocrite, caractéristiques retrouvées chez la plupart de nos patients. La profondeur de la thrombopénie a été également constante et a dû être corrigée. Nous n'avons toutefois pas observé de coagulopathie franche.

Hormis le cas des deux patients décédés dans l'heure suivant l'admission et dont l'état était au-dessus de toute ressource thérapeutique (cas n° 1 et 4), les moyens lourds et modernes de réanimation ne suffisent pas toujours à prévenir le décès. Aucun de nos patients n'a présenté d'hypoglycémie franche. Cette complication habituelle, induite par l'hyperinsulinisme du traitement par la quinine (15), est habituellement et systématiquement recherchée plusieurs fois par jour, en milieu de réanimation. Les décès ne furent pas plus liés à la toxicité cardiaque des antipaludiques (12) ou à une thrombophlébite cérébrale (11), mais furent en rapport avec une défaillance multiviscérale, banale en milieu de réanimation et indépendante de la pathologie initiale.

Dans le cadre du paludisme, les accidents spléniques sont rarement observés (11). Il s'agit le plus souvent d'infarctus contemporains d'un accès de primo-invasion et plus rarement d'une rupture traumatique ou spontanée. Réputée classique avant l'ère des antimalariques de synthèse, la rupture splénique serait, principalement, due à *P. vivax* et, plus rarement, à *P. falciparum* (1). Dans notre observation (cas n° 1), une brutale congestion splénique associée à un traumatisme minime

(transport non médicalisé) pourrait être à l'origine de la rupture lors de l'accès de primo-invasion.

Au plan thérapeutique, des moyens récents et exceptionnels furent mis en œuvre, tels la ventilation au monoxyde d'azote (cas n°3) et l'hémofiltration continue (cas n° 2, 3, 5). Par contre, nous n'avons jamais eu recours à l'exsanguino-transfusion (9), tant en raison de la faiblesse des stocks sanguins disponibles, que de la remise en cause par certaines équipes de l'intérêt de cette thérapeutique. Les deux survivants (cas n°3 et 5) ont présenté les complications habituelles d'une réanimation prolongée : pneumopathies nosocomiales, fibrose pulmonaire, cholécystite aiguë alithiasique.

Enfin, cette étude, pratiquée dans le plus important des trois services de réanimation de La Réunion, n'est nullement exhaustive et ne reflète qu'une partie des cas de paludisme grave survenus pendant cette période.

Conclusion

Le paludisme d'importation à *P. falciparum*, occasionne toujours à La Réunion une forte morbidité et cause encore quelques décès, bien que le niveau de soins y soit considéré comme satisfaisant. Mauvaise information des médecins et des voyageurs, négligence des voyageurs et cofacteurs de morbidité rendent compte de la survenue d'accès pernicieux parfois mortels, malgré une réanimation bien conduite. Il est à noter, dans notre expérience, qu'aucun cas de paludisme grave n'est survenu sous chimioprophylaxie adaptée. Un renforcement des campagnes de sensibilisation des voyageurs et des médecins devrait permettre de diminuer, à La Réunion, morbidité et mortalité du paludisme d'importation à *P. falciparum*.

Références bibliographiques

1. CHRISTOFOROV B, CHIHE B, DUFLO B, LAFITTE M, FRESSEAU M & PEQUIGNOT H - Infarctus splénique au cours d'une primo-invasion à *Plasmodium falciparum*. *Ann Méd Int*, 1976, **127**, 47-49.
2. DAVID R - Spontaneous rupture of the pathological spleen in malaria. *S Afr Med J*, 1973, **47**, 1801-1803.
3. DENYS JC - La lutte contre la ré-introduction du paludisme à la Réunion 1987-1988. *Infostat, Bulletin d'informations sanitaires et sociales*, 1989, n° **11**.
4. DGS - *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 1996, n° **23**.
5. FIALON P, MACAIGNE F, BECKER M, BOISSEAU MR, CAZENAVE J & RIPERT C - Aspects hématologiques du paludisme d'importation. Intérêt diagnostique dans les formes pauci-parasitaires. *Sem Hôp Paris*, 1991, **67**, n° 22, 993-996.
6. GENTILINI M & DUFLO B - Paludisme. In : *Médecine Tropicale*, Ed. Flammarion, 1993. 81-108.
7. HALL AP - The treatment of severe falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1977, **71**, 367-379.
8. LE GALL JR, LOIRAT P & ALPEROVITCH A - Simplified acute physiological score (SAPS) for ICU patients. *Crit Care Med*, 1984, **12**, 975-977.
9. MANQUAT G, BRU F, CARPENTIER F, MICOUD M & GUIGNIER M - Accès pernicieux palustre. Evolution rapidement favorable après exsanguino-transfusion. *La presse médicale*, 29 novembre 1986, **15**, n° 42, 2118.
10. MEEK S, DOBERSTYN EB, GAÜZERE BA, CHALERMUK T, NORDLANDER C & PHUPHAISAN S - Comparative field trials of mefloquine Sp quinine and tetracycline in the treatment of falciparum malaria. *Am Journ Med Hyg*, 1986, **35**, 246 - 250
11. NEUMAN E, ALLILAIRE JF & SIGNORET JL - Le neuropaludisme est-il une thrombophlébite cérébrale ? Accès neuropalustre révélateur d'une thrombophlébite du sinus longitudinal supérieur. *Sem Hôp Paris*, 1993, **69**, n° 8, 229-235.
12. NICOLAS X & TOUZE JE - La toxicité cardiaque des antipaludiques. *Méd Trop*, 1994, **54**, 361-365.
13. OMS - Development of recommendations for the protection of

short-stay travellers to malaria endemic areas. Memorandum from the WHO Meetings. *Bull OMS*, 1988, **66**, 177-196.

14. OMS - Severe and complicated malaria. World Health Organisation. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1990, **84**, Supt 2, 1-65.
15. OMS - *Voyages internationaux et santé. Vaccinations exigées et conseils d'hygiène*. Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 1994.
16. ROBLIN X, LE BRAS J & COULANGES P - Hypoglycémies sévères au cours d'accès pernicieux à *Plasmodium falciparum* traités à la quinine. (étude sur 110 cas). *Bull Soc Path Ex*, 1989, **82**, 476-481.
17. STEFFEN R - *Travel Medicine 2*, Atlanta 1991.
18. STEFFEN R *et al.* - Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourist visiting East Africa. *Lancet*, 1993, **341**, 1299-1303.
19. STEFFEN R, LOBEL HO, HAWORTH J & BRADLEY DJ - Travel medicine - Prevention based on epidemiological data. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1990, **85**, 156-162.
20. WARELL DA, LOOAREESUWAN S, WARRELL MJ, KASEMRARN P, INTARAPRASERT R *et al.* - Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med*, 1982, **306**, 313-319.

Commentaires en séance (congrès)

Intervention de M. Mouchet :

Quel est le rapport entre tabagisme et paludisme?

Réponse : Le rôle des facteurs de co-morbidité (tabagisme, alcoolisme, immunodépression) sur l'évolutivité intrinsèque du paludisme est peu clair. Toutefois, ces facteurs, présents chez 2 patients décédés (cas 2 et 4) sur 3 et chez 1 survivant (cas 5) sur 2, diminuent habituellement l'efficacité des mesures de réanimation, augmentent les durées d'hospitalisation et exposent à une fréquence accrue d'infections nosocomiales.

Intervention de M. Boulonier :

A propos des dates fantaisistes que vous avez indiquées au début, il ne faut pas confondre dates de découvertes et dates de peuplements suivis des îles. Mais cela n'a pas de rapport avec la suite de votre exposé.

Réponse : Les dates indiquées ne me semblent pas fantaisistes (1)

Intervention de M. Zeller :

Pouvez-vous préciser quelle est la chimioprophylaxie préventive préconisée par les médecins réunionnais : chloroquine et proguanil?

Réponse : L'interrogatoire des patients et des médecins suggère que la chimioprophylaxie par la seule chloroquine continue à être préconisée par la majorité des médecins de La Réunion ou bien prise sans avis médical par beaucoup de voyageurs, par habitude.

Intervention de M. Le Bras :

1/ Quelle était la part de l'hypoglycémie dans les évolutions défavorables à court terme ?

2/ Les manifestations respiratoires aiguës étaient-elles antérieures à la prise en charge en réanimation ?

Réponse : 1) Aucun de nos patients n'a présenté d'hypoglycémie franche. Cette complication habituelle, induite par l'hyperinsulinisme du traitement par la quinine, est habituellement et systématiquement recherchée plusieurs fois par jour, en milieu de réanimation.

2) Les manifestations respiratoires étaient antérieures à la prise en charge en réanimation et donc au remplissage vasculaire...

Intervention de M. Champetier :

Conseillez-vous aux voyageurs d'utiliser des moyens mécaniques de prémunition contre les piqûres de moustiques ? Si oui, lesquelles ?

Réponse : Je conseille aux voyageurs les mesures antivectorielles qui sont à l'heure actuelle le plus sûr moyen d'éviter la maladie.

Intervention de M. Laroche :

Ces formes graves présentaient en fait la plupart des critères de gravité selon l'OMS, dont notamment des parasitemies intenses; - protocole de la quinine ? Doses de charge notamment ?

Réponse : Le traitement reposait sur le chlorhydrate de quinine IV (dose de charge de 25 mg/kg de Quinimax® en perfusion de 4 heures, puis 10 mg/kg/4 heures toutes les 8 heures en entretien.