

Prise en charge du paludisme grave d'importation de l'adulte

Management of Severe Imported Malaria in Adults

F. Bruneel · A. Raffetin · A. Roujansky · P. Corne · C. Tridon · J.-F. Llitjos · B. Mourvillier · V. Laurent · S. Jauréguiberry

Reçu le 2 mars 2018 ; accepté le 2 mai 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé En France, le paludisme grave d'importation concerne environ 12 à 14 % des accès palustres et implique très majoritairement *Plasmodium falciparum*. À partir de la définition du paludisme grave de l'Organisation mondiale de la santé utilisée en zone d'endémie palustre, la définition française du paludisme grave d'importation de l'adulte a été adaptée aux données et au contexte européens. La prise en charge du paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique qui doit être réalisée initialement en réanimation. Le traitement curatif du paludisme grave d'importation repose maintenant sur l'artésunate intraveineux (IV) qui doit être disponible dans chaque hôpital susceptible de recevoir ces patients. Dès lors, la quinine IV devient un traitement de seconde ligne réservé à quelques circonstances. La prise en charge symptomatique des défaillances d'organes est primordiale, notamment au cours des formes les plus

sévères. Enfin, aucun traitement adjuvant n'a prouvé, à ce jour, son efficacité en pratique clinique.

Mots clés Paludisme · Artésunate · Réanimation

Abstract In France, severe imported malaria concerns around 12–14% of the malaria episodes, mainly due to *Plasmodium falciparum*. From the WHO definition of severe malaria in endemic areas, the French definition of severe imported malaria has been elaborated considering an European context. Severe malaria is a diagnostic and therapeutic emergency and the initial management must be conducted in intensive care unit. The curative treatment of severe malaria is based on intravenous artesunate, which now must be available everywhere in France. Consequently, intravenous quinine is a second line treatment, with some residual indications. Management of organ dysfunctions in intensive care unit remains crucial, particularly during the most severe forms of imported malaria. Currently, no adjunctive therapy has proved its effectiveness in clinical practice.

Keywords Malaria · Artesunate · Critical care

F. Bruneel (✉) · A. Roujansky · C. Tridon · V. Laurent
Réanimation médicochirurgicale, centre hospitalier de Versailles,
hôpital Mignot, 177, rue de Versailles,
F-78150 Le Chesnay, France
e-mail : fbruneel@ch-versailles.fr

A. Raffetin
Médecine interne, maladies infectieuses et tropicales,
CHI de Villeneuve-Saint-Georges, 40 Allée de la Source,
F-94190 Villeneuve-Saint-Georges, France

P. Corne
Réanimation médicale, CHU de Montpellier,
191 avenue du Doyen Gaston Giraud,
F-34295 Montpellier cedex 5, France

J.-F. Llitjos
Réanimation médicale, CHU Cochin,
27, rue du Fbg Saint-Jacques, F-75679 Paris cedex 14, France

B. Mourvillier
Réanimation médicale et infectieuse, CHU Bichat,
46 Rue Henri Huchard, F-75877 Paris, France

S. Jauréguiberry
Maladies infectieuses et tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière,
47-83 boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris cedex 13, France

Introduction

Avec l'augmentation des voyages internationaux vers les zones d'endémie palustre [1], le paludisme d'importation est une infection d'actualité, d'autant plus que la France est le premier pays concerné avec environ 5 000 cas par an, en légère augmentation depuis 2013 et en provenance quasi exclusive d'Afrique subsaharienne [2]. Les formes graves représentent 12 à 14 % de ces cas et sont les plus délicates à prendre en charge. Cet article souligne les points les plus importants de la mise à jour 2017 [2] des Recommandations pour la pratique clinique qui dataient de 2008 [3].

Définition du paludisme grave d'importation de l'adulte

Depuis plus de 30 ans, la définition du paludisme grave est établie et révisée régulièrement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la dernière version datant de 2014 [4]. Depuis 1999, date de la conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme d'importation en France, la définition du paludisme grave d'importation s'est nourrie des articles les plus pertinents [5–25].

Sur le modèle de la définition de l'OMS, le paludisme grave d'importation est ainsi défini par la présence de *Plasmodium falciparum* (ou plus rarement d'une des quatre autres espèces plasmodiales) et par une ou plusieurs manifestations clinicobiologiques définies dans le tableau 1.

Selon les pays, les définitions du paludisme grave d'importation peuvent varier, notamment en Europe, ce qui souligne l'importance d'une homogénéisation de la prise en charge du paludisme d'importation au niveau européen [26].

Bien que les critères OMS du tableau 1 ne soient pas indépendants les uns des autres, les critères les plus perti-

nents dans notre contexte de soin sont l'atteinte neurologique, l'état de choc, la détresse respiratoire, l'acidose métabolique et l'hyperlactatémie. Les critères insuffisance rénale, hyperparasitémie (aux seuils de 2 ; 4 ou 5 %), ictère et saignement anormal sont fréquents, mais de moindre valeur pronostique, voire controversés par certains (notamment l'ictère). Les critères hypoglycémie, anémie et hémoglobinurie macroscopique sont peu fréquents et moins pertinents au plan pronostique [3,9]. La valeur de ces différents critères pose question au cours du paludisme d'importation. Une étude française colligeant 400 adultes pris en charge en réanimation a montré qu'en analyse multivariée les facteurs colligés à l'admission en réanimation et associés à la mortalité étaient : l'âge, la profondeur de l'atteinte neurologique et la parasitémie [8]. Concernant la parasitémie, le seuil le plus pertinent pour prédire la mortalité était celui de 15 % [8]. De fait, le seuil de parasitémie définissant la gravité est particulièrement controversé, et il est vrai que des cas mortels ont pu être décrits avec des parasitémies faibles à l'admission [3]. Néanmoins, les recommandations OMS 2014 ont choisi le seuil de 10 % en tenant compte des études les plus récentes [4]. Au final, dans les dernières recommandations

Tableau 1 Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*^{a,b}

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration coma avec score de Glasgow < 11 convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant : PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire nécessité de substances vasopressives et lactate > 2 mmol/l	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/l (a fortiori si > 5 mmol/l)	++
++	Hyperparasitémie : > 4 %	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique

^a Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4 % (car rarement > 2 %), anémie et ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose

^b Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare

françaises [2], le seuil de parasitémie a été maintenu chez l'adulte à 4 % comme en 2008 (avis d'experts). Le taux quantitatif sanguin d'HRP2, qui est un bon reflet de la biomasse parasitaire totale (biomasses circulante et séquestrée dans les capillaires), est un paramètre prometteur probablement plus pertinent que la parasitémie [6].

De nombreux autres critères de gravité ont pu être étudiés mais sans qu'ils aient un intérêt suffisant pour compléter les critères du tableau 1 [4]. Récemment, certains biomarqueurs sanguins du sepsis (CRP, procalcitonine, sTREM-1, albumine) ont été étudiés au cours du paludisme d'importation de l'adulte. Brièvement, ils étaient associés à la gravité, mais leurs performances n'étaient pas suffisantes pour qu'ils soient retenus comme des critères de gravité à part entière [6].

Plusieurs scores pour prédire les formes les plus sévères ou la mortalité au cours du paludisme grave de l'adulte ont été élaborés en zone d'endémie [4] ; mais ils n'ont été que peu évalués au cours du paludisme grave d'importation et ne s'avèrent pas supérieurs au score SAPS II ou à la présence de cinq critères de l'OMS [17,18]. Au plan pratique, sous le vocable de paludisme grave, on retrouve des formes très sévères (parmi lesquelles vont survenir la quasi-totalité des décès) et des formes moins sévères [3,6]. Dans un petit nombre de cas en France, le paludisme grave d'importation peut être causé par *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi* (exceptionnellement *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*) avec sensiblement les mêmes critères de gravité et quelques spécificités [2,4].

Organisation de la prise en charge : Qui hospitaliser en réanimation ?

Tout paludisme comportant au moins un des critères du tableau 1 (notamment ceux gradés ++ et +++ au plan pronostique) doit être rapidement évalué avec le réanimateur ; sans retarder le début du traitement. Au terme de cette évaluation, le patient est hospitalisé soit en réanimation, soit en unité de surveillance continue (USC) de la réanimation.

En réanimation (non-USC)

Seront initialement pris en charge les patients présentant au moins un des critères suivants du tableau 1 : coma, convulsions répétées, défaillance respiratoire, défaillance cardiocirculatoire (particulièrement choc septique), acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie grave, insuffisance rénale imposant l'épuration extrarénale, hyperparasitémie isolée supérieure à 15 %. En pratique, ces patients représentent les formes les plus sévères (*very severe malaria*).

En unité de surveillance continue de la réanimation (USC)

Seront pris en charge les patients moins sévères : simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, parasitémie isolée supérieure à 4 %, insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée. Pour cette catégorie de patient, l'intérêt du quick SOFA supérieur ou égal à 2 mériterait d'être évalué au cours du paludisme d'importation [27]. En pratique, ces patients représentent les formes moins sévères de paludisme grave (*less severe malaria*). En USC pourront aussi être pris en charge initialement les patients « fragiles » sans signe de gravité stricto sensu : patient âgé et/ou avec comorbidités, co-infection, traitement par quinine intraveineuse (IV), femmes enceintes (prise en charge conjointe avec les obstétriciens).

- Selon les contextes locaux

Les patients décrits au paragraphe *En unité de surveillance continue de la réanimation (USC)* pourraient être pris en charge en service de maladies infectieuses [2], mais cette pratique devrait rester ponctuelle.

Traitement curatif du paludisme grave d'importation

Le paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement doit donc être initié immédiatement (au plus tard dans les deux heures). Il repose désormais sur l'artésunate (AS) IV chez l'adulte, la femme enceinte quel que soit son terme et chez l'enfant. Bien que les données d'efficacité de l'AS au cours des accès graves concernant les espèces non falciparum soient rares, les recommandations françaises se sont alignées sur les recommandations de l'OMS [4] et recommandent l'utilisation de l'AS quelle que soit l'espèce responsable.

Traitement par AS IV et surveillance spécifique

Rationnel de l'utilisation de l'AS : efficacité et tolérance

L'AS est désormais le traitement de première intention du paludisme grave de l'adulte et de l'enfant non seulement à *P. falciparum*, mais aussi à *P. vivax* ou *P. knowlesi* [4]. Contrairement à la plupart des antipaludiques conventionnels (quinine, méfloquine, pyriméthamine), les dérivés de l'artémisinine (dihydroartémisinine-DHA ou arténimol, artémether, artéether, AS-acide artésunique, artélinat, artémotil) ont une action sur presque tous les parasites intraérythrocytaires, des stades asexués précoces (stades annulaires circulants) aux stades tardifs (vieux trophozoïtes et

schizontes responsables de la cytoadhérence) et aux formes sexuées (gamétocytes stade I à IV) immatures [28]. L'AS est rapidement transformé (demi-vie de 0,15 à 0,23 heure) en DHA [29]. L'effet thérapeutique semble être le fait d'un effet « pic » (Cmax) plutôt que lié à l'aire sous la courbe (AUC) ; l'effet antiparasitaire dépend de la dose [29]. Parmi les antipludiques à ce jour disponibles, l'artémisinine et ses dérivés sont les plus puissantes des thérapeutiques antiplasmodiales : ils réduisent d'un facteur 10 000 à 100 000 une population parasitaire initiale par cycle de maturation asexuée (de 48 heures) [28].

L'utilisation de l'AS dans le traitement du paludisme grave à *P. falciparum* au plan mondial a été validée par une méta-analyse de huit études randomisées contrôlées opposant l'AS IV ou intramusculaire à la quinine IV, concernant 1 664 patients adultes et 5 765 enfants, réalisées en zone d'endémie entre 1989 et 2010, en Asie et en Afrique [30–32]. La réduction de la mortalité du paludisme grave de l'adulte et de l'enfant a été estimée à 40 et 25 % respectivement, par rapport à la quinine.

Dans le paludisme grave d'importation, une revue systématique récente colligeant 624 voyageurs a étudié l'efficacité de l'AS : le taux de mortalité s'est établi à 4 % des patients (23/574) [7]. Les avantages physiopathologiques et cliniques de l'AS sont si forts [4] qu'il ne serait pas éthique de mener une étude comparant l'AS à la quinine au cours du paludisme grave d'importation.

L'AS est mieux toléré que la quinine et présente moins d'effets secondaires : moins d'hypoglycémie [31,32], moins de troubles de conduction cardiaque, utilisable en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sans adaptation de dose (son métabolisme n'étant ni hépatique ni rénal). L'allergie à type d'angio-œdème est estimée à 1/3 000 [33]. Les principaux effets secondaires sont un risque de neutropénie (1 %), de réticulocytopenie (1 %) et d'hépatite cytolytique modérée (1 %) [33,34] (Résumé des caractéristiques du produit [RCP] Guilin™). Des publications récentes ont attiré l'attention sur des troubles conductifs (allongement de l'espace QT, bradycardie). Il est recommandé de surveiller (ECG préthérapeutique et journalier) un éventuel impact cardiaque.

Une attention particulière doit être portée au risque d'hémolyse tardive post-AS responsable dans de rares cas d'une anémie profonde (Post Artesunate Delayed Hemolysis ou PADH). Elle survient en règle au cours de la deuxième ou troisième semaine après le diagnostic de l'accès et le début du traitement par AS [14,21]. Elle se manifeste par une apparition ou une aggravation des paramètres hémolytiques sanguins. Son incidence chez les voyageurs traités pour paludisme grave est de l'ordre de 15 %, nécessitant une transfusion spécifique (anémie profonde) dans 50 % des cas [7]. Un suivi hebdomadaire après traitement est recommandé : consultation, recherche d'une anémie

hémolytique et bilan le cas échéant à j7, j14, j21 et j28. Le suivi parasitologique de l'infection par frottis/goutte épaisse (FGE) sera mené en parallèle : quotidiennement les premiers jours surtout dans les formes les plus graves, puis j3, j7 et j28 [35].

Utilisation de l'AS IV en pratique médicale française

• Dispensation et disponibilité de l'AS IV

L'AS est disponible en France sous la forme d'une ATU nominative à confirmation différée (ATU nominative différée). Compte tenu de l'urgence thérapeutique, le médicament doit être commandé à l'avance et prépositionné à la pharmacie, au SAU ou en réanimation de l'hôpital afin d'être rapidement mobilisable (< 2 heures). L'ensemble des procédures nécessaires pour la constitution du stock prépositionné et la distribution au malade sont disponibles dans le document suivant : Protocole d'utilisation thérapeutique de l'artésunate

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01d138a64031bcf9f37fa2737308caa5.pdf.

• Modalités pratiques et présentation du produit

Le traitement nécessite de la poudre d'AS (flacons de 60 mg), des ampoules de 1 ml de bicarbonate de sodium (fournis avec le flacon) et des ampoules de sérum physiologique (5 ml). L'eau PPI n'est pas un diluant approprié. L'acide artésunique est reconstitué avec du bicarbonate de sodium afin de former l'AS de sodium, forme active du médicament. Il est instable et devra être injecté dans l'heure qui suit sa reconstitution.

• Modalités d'utilisation et de reconstitution

Indications

Traitement en urgence des formes graves de paludisme de l'adulte et de l'enfant.

Contre-indication

Allergie à l'artémisinine ou à ses dérivés.

Posologie chez l'adulte et l'enfant supérieur à 20 kg

2,4 mg/kg à h0, h12, h24 puis toutes les 24 heures pendant sept jours au maximum (neuf doses). Arrondir la quantité totale au nombre entier supérieur. Le traitement IV est à poursuivre jusqu'à la possibilité d'une prise orale d'un traitement complet de type accès simple par une association d'un dérivé de l'artémisinine et d'une autre molécule *artemisin combined therapies* (ACT) : arténimol/pipéraquine ou artémether/luméfántrine pendant trois jours [2]. Néanmoins, quelle que soit la durée du traitement par AS IV, le traitement sera toujours complété par le schéma complet du traitement d'un accès simple (trois jours d'ACT par voie orale ou par SNG). Ainsi, le schéma minimum sera trois doses

d'AS IV puis trois jours d'ACT par voie digestive (formes peu sévères) ; et le schéma maximum sera neuf doses d'AS IV puis trois jours d'ACT par voie digestive (formes très sévères).

Modalités de préparation (reconstitution–dilution)

À l'aide d'une seringue et d'une aiguille, ajouter à la poudre 1 ml de solvant (bicarbonate de Na 5 % ampoule fournie). Agiter doucement quelques minutes jusqu'à dissolution totale. La solution est trouble. Laisser reposer deux minutes : la solution doit devenir limpide et homogène. Jeter le flacon dans le cas contraire. Piquer avec une aiguille au travers du bouchon pour permettre au CO₂ émis de s'échapper. Ajouter 5 ml de sérum physiologique ou de dextrose à 5 %. Mélanger par retournement. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 10 mg d'AS (10 mg/ml) et on dispose donc de 60 mg dans 6 ml.

Modalités d'administration (Tableau 2)

L'AS sera injecté en IV lente (3 ml par minute) comme détaillé dans le tableau 2. Une injection trop rapide peut entraîner un état de choc. Jeter tout excédent de solution non utilisé au bout d'une heure.

Un flacon par tranche de poids de 25 kg doit être reconstitué. Un traitement standard par AS comprend trois à cinq doses d'AS (deux à trois jours de traitement complet). Le traitement IV pourra être stoppé devant la négativation du FGE et la disparition de parasites viables au frottis. Le traitement pourra être poursuivi tant que des critères de gravité restent présents (maximum sept jours, soit neuf doses) avant d'envisager le relais per os qui est systématique, même si le patient a reçu les sept jours d'AS IV. Il n'existe pas de données pour les obèses ou le sujet très âgé. En cas d'obésité (IMC > 30), il est recommandé d'utiliser le poids « idéal du malade » plutôt que son poids mesuré [2,4]. Le tableau 2

permet une détermination pratique du nombre de flacons à préparer et des quantités à perfuser selon le poids.

Nombre de doses recommandées d'AS IV et relais du traitement IV

Après utilisation de l'AS IV en monothérapie, en phase initiale curative de l'accès palustre grave (trois doses minimum, neuf doses maximum), un complément de traitement per os par trois jours d'ACT est systématique, du fait de mécanismes d'échappements parasitaires et de la courte demi-vie de la DHA. En effet, les séries historiques de monothérapie par AS dans le traitement du paludisme simple font état d'un taux de recrudescence de l'ordre de 10–15 %, et ce, quelle que soit la durée de traitement par AS [36]. Le relais per os, dès celui-ci possible (patient extubé, conscient et présence d'un transit digestif, disparition des critères de gravité), et ce, quel que soit le nombre de doses d'AS utilisé, sera constitué d'un traitement complet d'accès simple [2]. Un délai de 8 à 12 heures est recommandé entre la fin de l'AS IV et le début du traitement per os [2,4].

Points particuliers de la conduite thérapeutique en fonction des situations et des terrains

- Paludisme grave à risque de résistance à l'artémisinine

La résistance aux dérivés de l'artémisinine a été décrite essentiellement en Asie du Sud-Est (frontière Thaïlande–Cambodge, frontière Thaïlande–Myanmar, certaines zones restreintes du Laos, du Vietnam et de la province du Yunnan en Chine) [2,37]. Cette « résistance », caractérisée par un allongement de la durée de clairance parasitaire, semble sous-tendue par des mutations du gène *kelch13* parasitaire. L'impact clinique de cette « résistance » entraîne une moindre efficacité de l'artémisinine et de ses dérivés (entre autres

Tableau 2 Reconstitution de l'AS et vitesse de perfusion en fonction du poids du malade

Poids patients (kg)	Artésunate : dose par injection (mg)	Flacons de 60 mg à reconstituer	Volume à injecter (ml)	Durée IV lente (arrondie)
50	120	2	12	4 min
55	132	3	13,2	4 min 30
60	144	3	14,4	5 min
65	156	3	15,6	5 min 30
70	168	3	16,8	5 min 30
75	180	3	18	6 min
80	192	4	19,2	6 min 30
85	204	4	20,4	6 min 30
90	216	4	21,6	7 min
95	228	4	22,8	7 min 30
100	240	4	24,0	8 min
105	252	5	25,2	8 min 30
110	264	5	26,4	9 min

l'AS) responsables de recrudescence plus ou moins précoce, voire d'échec thérapeutique primaire (augmentation de la parasitémie à j3, persistance des symptômes et de la fièvre). Cependant, il n'a pas été noté a priori un taux de mortalité différent en présence d'un patient ayant contracté un paludisme grave en zone de haute densité de résistance.

En Afrique, de très rares cas de clairance parasitaire lente ont été récemment décrits, restent strictement anecdotiques, mais source d'inquiétude [38].

En cas de suspicion de résistance de l'AS, c'est-à-dire en cas d'accès palustre grave en provenance d'une zone à risque d'Asie du Sud-Est) le traitement devra associer la quinine à l'AS, éventuellement avec adjonction de doxycycline (avis d'experts, recommandations OMS) [2,4]. La persistance d'une parasitémie à j3 sous AS doit faire suspecter un risque de résistance et le CNR du paludisme d'importation doit en être informé (analyse moléculaire de la souche).

- Traitement de l'accès grave sur terrain particulier

Femme enceinte

La grossesse est un facteur surajouté de gravité au cours du paludisme grave, et celui-ci est habituellement abortif au cours du premier trimestre. Il est noté une plus grande fréquence de décès (2^e trimestre), d'hypoglycémie et d'œdème pulmonaire dans ces populations [4]. L'AS est désormais autorisé à tous les stades de la grossesse en cas d'accès grave à *P. falciparum*.

Une réserve demeure sur l'embryotoxicité potentielle de son emploi au cours du premier trimestre, mais le bénéfice attendu dépasse le risque encouru de ce traitement. Un suivi spécifique et une information à la patiente devront être institués en cas d'utilisation au premier trimestre [35].

Pour l'heure, un suivi précis est recommandé chez la femme enceinte traitée par AS aux doses habituelles, à la fois au plan de la tolérance mais aussi de l'efficacité.

Insuffisance rénale ou hépatique (chronique ou aiguë)

Aucune adaptation des doses d'AS ne semble nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale du fait d'une demi-vie très courte du principe actif d'une part et d'un métabolisme non hépatique/non rénal (RCP Guilin™) d'autre part. Néanmoins, on dispose de peu de données sur cette thématique [2]. Par ailleurs, les deux ACT disponibles en France pour le traitement de l'accès simple (arténimol/pipéraquline et artémether/luméfantine) n'ont pas été évalués en cas d'insuffisances rénale ou hépatique sévères et doivent être utilisés avec prudence dans ces contextes.

Reste-t-il une place pour la quinine au cours de l'accès palustre grave ?

La quinine IV ne doit plus être le traitement de première intention du paludisme grave [2,35]. Néanmoins, son usage reste d'actualité dans certaines circonstances : impossibilité

de traitement immédiat par AS (indisponibilité du médicament), allergie connue à l'artémisinine, patient revenant du Sud-Est asiatique (zones de résistance à l'AS ; voir paragraphe *Points particuliers de la conduite thérapeutique en fonction des situations et des terrains*). Si un traitement est débuté par quinine IV, un relais par AS est souhaitable dans les 24 premières heures, mais n'a probablement plus d'intérêt au-delà (avis d'experts). Les modalités détaillées d'utilisation de la quinine sont décrites dans les recommandations françaises de 2007 [3].

Traitement symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

Défaillance neurologique

Un coma peut survenir durant les 48–72 premières heures de la prise en charge, même si le traitement est bien conduit. L'état de conscience du patient doit donc être surveillé méticuleusement. Devant toute défaillance neurologique, il faut éliminer une hypoglycémie puis réévaluer l'état de conscience après correction. La réalisation d'une ponction lombaire chez le patient comateux peut être envisagée en respectant les contre-indications afin d'éliminer une méningite bactérienne [4]. La prise en charge du coma comprend une intubation orotrachéale précoce (la voie nasale est contre-indiquée en raison du risque hémorragique), la prévention de l'œdème cérébral et des lésions cérébrales secondaires d'origine systémique par les mesures classiques de neuroprotection [2].

L'imagerie cérébrale est fréquemment anormale au cours du neuropaludisme. La dernière étude prospective où 43 adultes ayant un paludisme grave ont eu une IRM rapporte des anomalies dans 79 % des cas, principalement des changements minimes impliquant de nombreuses zones anatomiques. Les anomalies les plus fréquentes étaient, dans 51 % des cas, un œdème cérébral, modéré et diffus, le plus souvent non vasogénique et sans augmentation de la pression intracrânienne [39]. Ces données contrastent avec les données retrouvées chez l'enfant où l'œdème cérébral était plus sévère et corrélé à la gravité [40,41]. Au cours du paludisme grave d'importation, une étude multicentrique rétrospective a montré que les anomalies (TDM et/ou IRM) étaient assez fréquentes et variées [8,42]. Il paraît donc justifié de recommander de réaliser une imagerie cérébrale par tomodensitométrie ou par résonance magnétique, si l'état du patient est suffisamment stable, en cas de signes focaux, de convulsions ou de troubles de conscience même minimes.

Au cours du neuropaludisme, l'examen du fond d'œil permettrait de mettre en évidence des anomalies spécifiques à l'atteinte de la microcirculation cérébrale. Les anomalies observées sont le blanchiment de la rétine, la décoloration

des vaisseaux, des hémorragies, un œdème papillaire et parfois des nodules cotonneux et des exsudats rétinien. Le blanchiment rétinien et les changements vasculaires semblent spécifiques du paludisme, et ils seraient un reflet de la séquestration d'érythrocytes parasités qui se produit de la même façon dans la microcirculation rétinienne qu'au niveau cérébral. Le nombre d'hémorragies vues à l'admission semble corrélé au score de Glasgow et à la gravité du neuropaludisme [43,44]. Le fond d'œil peut permettre également de diagnostiquer une hypertension intracrânienne par la mise en évidence d'un œdème papillaire bilatéral. Au cours du paludisme d'importation, le fond d'œil devrait donc être proposé, et sa valeur pronostique mériterait d'être évaluée en contexte de paludisme d'importation.

Le monitoring systématique de la pression intracrânienne par un capteur intracérébral est contre-indiqué en raison du risque hémorragique. Si nécessaire, la surveillance d'une hypertension intracrânienne peut être réalisée par des dopplers transcrâniens répétés.

L'administration de mannitol en cas d'œdème cérébral n'est pas recommandée chez l'adulte [4], sauf en cas d'engagement, de manière ponctuelle et dans l'attente de la mise en place d'un traitement agressif de l'hypertension intracrânienne.

Les convulsions cliniques sont rares chez l'adulte, mais aucune étude n'a évalué l'incidence des convulsions infraliniques. L'intérêt d'un EEG continu reste à déterminer. Un EEG doit être réalisé au moindre doute, en cas de coma mal expliqué ou de signe focal.

Le traitement des crises convulsives suit les recommandations habituelles, avec cependant une contre-indication à la fosphénytoïne (cardiotoxicité, induction hépatique). Enfin, un traitement préventif anticonvulsivant n'est pas recommandé chez l'adulte, par extension des données retrouvées chez l'enfant [4,45].

Défaillance cardiocirculatoire

La plupart des patients hospitalisés pour un accès palustre grave sont hypovolémiques à l'admission [46]. L'évaluation clinique de la volémie est systématique mais difficile [47,48]. Un monitoring hémodynamique invasif ou non invasif est donc recommandé pour évaluer la volémie et guider le remplissage vasculaire [3].

La stratégie optimale de correction de cette hypovolémie n'est pas définie. En cas de choc avec une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg, un remplissage vasculaire avec des solutés cristalloïdes est recommandé comme au cours des chocs septiques bactériens. Chez les patients avec une PAM supérieure à 65 mmHg, une stratégie de remplissage restrictive est classiquement recommandée à cause du risque d'aggravation de l'œdème cérébral et de l'œdème pulmonaire. Dans une étude prospective réalisée en soins

intensifs en Inde et au Bangladesh chez des patients monitorés hémodynamiquement par thermodilution transpulmonaire, tous hypovolémiques, mais avec une PAM supérieure à 85 mmHg, une stratégie libérale de remplissage était réalisée : l'eau pulmonaire extravasculaire augmentait chez 17/22 (77 %) patients et huit de ces 17 patients développaient un œdème pulmonaire et cinq décédaient [48].

Le remplissage est réalisé par des solutés cristalloïdes. Les hydroxyéthylamidons sont contre-indiqués à cause du risque d'aggravation de la fonction rénale et des effets sur la coagulation. En l'absence de données chez l'adulte, l'utilisation de l'albumine n'est pas recommandée [4].

En cas de choc persistant malgré remplissage, la noradrénaline est indiquée en première intention. L'ajout de dobutamine est envisagé en cas de dysfonction cardiaque documentée, sachant que celle-ci est très rare au cours du paludisme grave [4]. Au cours du paludisme grave, les études hémodynamiques chez les patients en état de choc ont mis en évidence le plus souvent un profil hyperkinétique, similaire à celui rencontré au cours des chocs septiques bactériens [9,49]. Néanmoins, une étude récente réalisée chez des patients présentant un accès palustre d'importation à *P. falciparum* compliqué ou non et ayant une PAM normale a mis en évidence une dysfonction cardiaque avec un débit cardiaque significativement diminué par rapport à des sujets sains [50]. En l'absence de données spécifiques au cours du choc de l'accès palustre grave, l'hémisuccinate d'hydrocortisone à 200 mg/j peut être utilisé comme au cours du choc septique bactérien [2].

Co-infections bactériennes

Les co-infections bactériennes communautaires sont rapportées dans 5 à 7,5 % des accès palustres graves d'importation chez l'adulte [8,17]. Il s'agit principalement de pneumonies et de bactériémies. Elles doivent être évoquées devant un état de choc, une défaillance respiratoire, une acidose lactique sévère [49]. Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être alors instaurée précocement. Le choix des antibiotiques tient compte du risque élevé de colonisation à bactéries multirésistantes au retour de l'étranger (par exemple : céfépime ou pipéracilline/tazobactam ou méropénème en association initialement avec amikacine) [2]. Les infections nosocomiales compliquent jusqu'à 16,5 % des accès palustres graves d'importation de l'adulte [8]. Il s'agit principalement de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou non.

Défaillance respiratoire

Différentes étiologies peuvent expliquer la défaillance respiratoire au cours du paludisme à *P. falciparum* : pneumopathie d'inhalation en cas de troubles de conscience, pneumonie

aiguë bactérienne communautaire concomitante, pneumonie associée aux soins, dysfonction ventriculaire gauche, œdème pulmonaire lésionnel [51]. Les traitements adéquats (antibiotiques, diurétiques...) doivent être mis en œuvre selon les étiologies retrouvées. La prise en charge spécifique des cas les plus sévères suit les recommandations du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) [52], en particulier une stratégie de remplissage vasculaire conservatrice ou restrictive. L'hypercapnie permissive doit être évitée, particulièrement en présence d'un œdème cérébral. Lors d'une hypoxémie réfractaire à la prise en charge habituelle, les techniques d'oxygénation extracorporelle (ECMO) ont été utilisées dans quelques cas et sont à discuter au cas par cas [53].

Autres défaillances

Une insuffisance rénale oligoanurique qui persiste après réhydratation est fréquente avec *P. falciparum* (mais aussi avec *P. knowlesi*, voire *P. vivax*) et peut nécessiter la mise en place d'une épuration extrarénale séquentielle ou continue.

Au cours du paludisme grave, il n'existe pas de seuils transfusionnels spécifiques. En cas d'anémie ou de thrombopénie, on applique donc les recommandations en vigueur. Durant le paludisme grave, la coagulation est activée, mais la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est rare. En cas d'hémorragie associée à une CIVD, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée.

En dehors des spécificités liées au traitement par AS ou quinine, la surveillance en réanimation ne présente pas de particularité, en sachant néanmoins que durant les 72 premières heures de traitement l'évolution est particulièrement imprévisible, notamment au plan neurologique.

Place des antibiotiques et des traitements adjuvants

Antibiotiques spécifiques

Chez l'adulte, l'utilisation de la doxycycline (ou de la clindamycine chez la femme enceinte ou l'enfant) en association à AS + quinine pourrait être proposée en cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à l'AS (retour de zones d'Asie du Sud-Est) [2]. En dehors de cette situation rare en France, les antibiotiques à action antiparasitaire n'ont pas d'intérêt [2], d'autant plus qu'ils sont parasitostatiques et qu'ils agissent lentement. Enfin, leur intérêt est encore amoindri par l'utilisation de l'AS qui exerce une parasitocidie et une inhibition de la cytoadhérence tellement rapides que l'effet de l'antibiotique survient trop tard pour être efficace [4].

Autres traitements adjuvants

Il n'existe actuellement pas d'argument qui justifie l'utilisation de l'exsanguinotransfusion (EST) dans le paludisme grave d'importation, d'autant plus que le traitement de référence par l'AS est très rapidement parasitocide sur toutes les formes parasitaires. L'idée, séduisante en théorie, de diminuer rapidement par une séance d'EST les parasites circulants n'a jamais fait la preuve de son intérêt en pratique clinique [2,4,54,55]. Par ailleurs, si la technologie de l'EST est mal maîtrisée, des accidents sont possibles. Cette technique devrait donc être abandonnée.

Une corticothérapie à forte dose dans un but anti-œdémateux et/ou anti-inflammatoire n'est pas recommandée [2,4,56].

Aucun des nombreux traitements adjuvants anciens ou plus récents, souvent séduisants en théorie ou au plan expérimental, n'a fait la preuve de son efficacité clinique [2,4,56,57]. D'autres molécules sont à venir, notamment au cours du neuropaludisme [58]. Enfin, une étude récente suggère que la composition du microbiote intestinal pourrait moduler la gravité du paludisme, ce qui pourrait à l'avenir représenter un intérêt thérapeutique (modulateurs de la flore digestive) [59].

Conclusion

Le paludisme d'importation reste d'actualité en France. Chaque clinicien doit connaître, savoir évoquer cette infection et savoir qu'il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Au cours du paludisme grave d'importation, le

Points clés à retenir

- En France, le paludisme grave d'importation concerne 12 à 14 % des accès palustres et implique majoritairement *P. falciparum*, et beaucoup plus rarement les quatre autres espèces.
- La définition du paludisme grave d'importation de l'adulte est adaptée à un contexte de soin européen (Tableau 1).
- La prise en charge du paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle doit être menée initialement en réanimation.
- Le traitement curatif du paludisme grave d'importation repose maintenant sur l'AS IV (Tableau 2), qui doit être débuté le plus rapidement possible. La quinine IV reste d'actualité dans quelques circonstances.
- La réanimation symptomatique reste primordiale, notamment au cours des formes les plus graves.
- Aucun traitement adjuvant (incluant l'EST) n'a jusqu'ici fait la preuve de son efficacité clinique

progrès thérapeutique primordial est l'AS IV qui est supérieur à la quinine dans tous les cas. Enfin, et particulièrement au cours des formes les plus sévères, la réanimation symptomatique reste cruciale. C'est en améliorant l'ensemble des composantes de la prise en charge que nous arriverons à diminuer la mortalité du paludisme d'importation [2,4].

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Tatem AJ, Jia P, Ordanovich D, Falkner M, Huang Z, Howes R, Hay SI, Gething PW, Smith DL, (2017) The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infect Dis* 17: 98–107
- Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société française de médecine des armées, Société française de parasitologie, Société française de pédiatrie, Société française de médecine des voyages, Société de pathologie exotique, Société de réanimation de langue française, (2018) Management and prevention of imported malaria (Revision 2017 of the 2007 Recommendations for clinical practice). *Med Mal Infect* (In Press)
- Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société française de médecine des armées, Société française de parasitologie, Société française de pédiatrie, Société de médecine des voyages, Société de pathologie exotique, Société de réanimation de langue française, (2008) Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria (Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference). *Med Mal Infect* 38: 68–117 (Long text in French)
- World Health Organization, (2014) Severe malaria. *Trop Med Int Health* 19: 7–131
- Kurth F, Develoux M, Mechain M, Malvy D, Clerinx J, Antinori S, Gjørup IE, Gascon J, Mørch K, Nicastrì E, Ramharter M, Bartoloni A, Visser L, Rolling T, Zanger P, Calleri G, Salas-Coronas J, Nielsen H, Just-Nübling G, Neumayr A, Hachfeld A, Schmid ML, Antonini P, Lingscheid T, Kern P, Kapaun A, da Cunha JS, Pongratz P, Soriano-Arandes A, Schunk M, Suttorp N, Hatz C, Zoller T, (2017) Severe malaria in Europe: an 8-year multicentre observational study. *Malar J* 16: 57
- Bruneel F, Tubach F, Mira JP, Houze S, Gibot S, Huisse MG, Megarbane B, Choquet C, Corne P, Peytel E, Villers D, Camus C, Bouchaud O, Caumes E, Girard PM, Simon F, Kalloumeh A, Roy C, Durand R, Le Bras J, Matheron S, Wolff M; PALUREA Study Group, (2016) Imported *falciparum* malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. *Intensive Care Med* 42: 1588–1596
- Roussel C, Caumes E, Thellier M, Ndour PA, Buffet PA, Jauréguiberry S, (2017) Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications. *J Travel Med* 24(2)
- Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E, Camus C, Schortgen F, Azoulay E, Cohen Y, Georges H, Meybeck A, Hyvernât H, Trouillet JL, Frenoy E, Nicolet L, Roy C, Durand R, Le Bras J, Wolff M ; Severe Imported Malaria in Adults (SIMA) Study Group, (2010) Severe imported *falciparum* malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 5: e13236
- Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos JP, Durand R, Le Bras J, Régnier B, Vachon F, (2003) The clinical spectrum of severe imported *falciparum* malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 684–689
- Mühlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjørup I, Coulaud JP, Clerinx J, Puente S, Burchard G, Gascon J, Grobusch MP, Weitzel T, Zoller T, Kollaritsch H, Beran J, Iversen J, Hatz C, Schmid ML, Björkman A, Fleischer K, Bisoffi Z, Guggemos W, Knobloch J, Matteelli A, Schulze MH, Laferl H, Kapaun A, McWhinney P, Lopez-Velez R, Fätkenheuer G, Kern P, Zieger BW, Kotlowski A, Fry G, Cuadros J, Myrvang B, TropNetEurop, Surveillance importierter Infektionen in Deutschland Surveillance Networks, (2003) Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of *falciparum* malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis* 36: 990–995
- Checkley AM, Smith A, Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini PL, Whitty CJ, (2012) Risk factors for mortality from imported *falciparum* malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ* 344: e2116
- Kurth F, Develoux M, Mechain M, Clerinx J, Antinori S, Gjørup IE, Gascon J, Mørch K, Nicastrì E, Ramharter M, Bartoloni A, Visser L, Rolling T, Zanger P, Calleri G, Salas-Coronas J, Nielsen H, Just-Nübling G, Neumayr A, Hachfeld A, Schmid ML, Antonini P, Pongratz P, Kern P, Saraiva da Cunha J, Soriano-Arandes A, Schunk M, Suttorp N, Hatz C, Zoller T; TropNet Severe Malaria Investigator Group, (2015) Intravenous artesunate reduces parasite clearance time, duration of intensive care, and hospital treatment in patients with severe malaria in Europe: The TropNet Severe Malaria Study. *Clin Infect Dis* 61: 1441–1444
- Jauréguiberry S, Ndour PA, Roussel C, Ader F, Safeukui I, Nguyen M, Biligui S, Ciceron L, Mouri O, Kendjo E, Bricaire F, Vray M, Angoulvant A, Mayaux J, Haldar K, Mazier D, Danis M, Caumes E, Thellier M, Buffet P, French Artesunate Working Group, (2014) Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood* 124: 167–175
- Zoller T, Junghans T, Kapaun A, Gjørup I, Richter J, Hugo-Persson M, Mørch K, Foroutan B, Suttorp N, Yürek S, Flick H, (2011) Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis* 17: 771–777
- Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, Bierman WF, Clerinx J, van Veldhuizen CK, de Vries PJ, (2012) Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J* 11: 102
- Rolling T, Wichmann D, Schmiedel S, Burchard GD, Kluge S, Cramer JP (2013) Artesunate versus quinine in the treatment of severe imported malaria: comparative analysis of adverse events focussing on delayed haemolysis. *Malar J* 12: 241
- Marks ME, Armstrong M, Suvári MM, Batson S, Whitty CJM, Chiodini PL, Bellinghan G, Doherty JF, (2013) Severe imported *falciparum* malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases. *London BMC Infect Dis* 13: 118
- Santos LC, Abreu CF, Xerinda SM, Tavares M, Lucas R, Sarmiento AC, (2012) Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases. *Malar J* 11: 96
- Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J, Danis M, Fontanet A, Durand R, French National Reference Centers for Imported and Autochthonous Malaria Epidemiology and Chemosensitivity Network, (2007) Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 13: 883–888

20. Twomey PS, Smith BL, McDermott C, Novitt-Moreno A, McCarthy W, Kachur SP, Arguin PM, (2015) Intravenous artesunate for the treatment of severe and complicated malaria in the United States: clinical use under an investigational new drug protocol. *Ann Intern Med* 163: 498–506
21. Jauréguiberry S, Thellier M, Ndour PA, Ader F, Roussel C, Sonnevile R, Mayaux J, Matheron S, Angoulvant A, Wyplosz B, Rapp C, Pistone T, Lebrun-Vignes B, Kendjo E, Danis M, Houzé S, Bricaire F, Mazier D, Buffet P, Caumes E; French Artesunate Working Group, (2015) Delayed-onset hemolytic anemia in patients with travel-associated severe malaria treated with artesunate, France, 2011–2013. *Emerg Infect Dis* 21: 804–812
22. Marks M, Armstrong M, Walker D, Doherty T, (2014) Imported *falciparum* malaria among adults requiring intensive care: analysis of the literature. *Malar J* 13: 79
23. Seringe E, Thellier M, Fontanet A, Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Kendjo E, Houze S, Le Bras J, Danis M, Durand R; French National Reference Center for Imported Malaria Study Group, (2011) Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 17: 807–813
24. Khuu D, Eberhard ML, Bristow BN, Javanbakht M, Ash LR, Shafir SC, Sorvillo FJ, (2017) Malaria-related hospitalizations in the United States, 2000–2014. *Am J Trop Med Hyg* 97: 213–221
25. Wyss K, Wängdahl A, Vesterlund M, Hammar U, Dashi S, Nauler P, Färnert A, (2017) Obesity and diabetes as risk factors for severe *Plasmodium falciparum* malaria: results from a Swedish nationwide study. *Clin Infect Dis* 65: 949–958
26. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhaut P; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology, (2012) Management of imported malaria in Europe. *Malar J* 11: 328
27. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC, (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315: 762–774
28. White NJ, (1997) Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1413
29. Miller RS, Li Q, Cantilena LR, Leary KJ, Saviolakis GA, Melendez V, Smith B, Weina PJ, (2012) Pharmacokinetic profiles of artesunate following multiple intravenous doses of 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: phase 1b study. *Malar J* 11: 255
30. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG, (2012) Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005967
31. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) Group, (2005) Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial. *Lancet* 366: 717–725
32. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, Bojang K, Olaosebikan R, Anunobi N, Maitland K, Kivaya E, Agbenyega T, Nguah SB, Evans J, Gesase S, Kahabuka C, Mtove G, Nadjim B, Deen J, Mwanga-Amumpaire J, Nansumba M, Karema C, Umulisa N, Uwimana A, Mokuolu OA, Adedoyin OT, Johnson WB, Tshefu AK, Onyamboko MA, Sakulthaew T, Ngum WP, Silamut K, Stepniewska K, Woodrow CJ, Bethell D, Wills B, Oneko M, Peto TE, von Seidlein L, Day NP, White NJ; AQUAMAT group, (2010) Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 376: 1647–1657
33. Efferth T, Kaina B, (2010) Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 40: 405–421
34. Rosenthal PJ, (2008) Artesunate for the treatment of severe *falciparum* malaria. *N Engl J Med* 358: 1829–1836
35. HCSP, (2013) Avis relatif à la place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant [Internet]. [cited 2017 Aug 23]. Available from: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/telecharger/hcspa20130201_palugraveartesunate.pdf
36. Giao PT, Binh TQ, Kager PA, Long HP, Van Thang N, Van Nam N, de Vries PJ, (2001) Artemisinin for treatment of uncomplicated *falciparum* malaria: is there a place for monotherapy? *Am J Trop Med Hyg* 65: 690–695
37. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, Anderson JM, Mao S, Sam B, Sopha C, Chuor CM, Nguon C, Sovannaroeth S, Pukrittayakamee S, Jittamala P, Chotivanich K, Chutasmit K, Suchatsoonthorn C, Runchaoren R, Hien TT, Thuy-Nhien NT, Thanh NV, Phu NH, Htut Y, Han KT, Aye KH, Mokuolu OA, Olaosebikan RR, Folaranmi OO, Mayxay M, Khanthavong M, Hongvanthong B, Newton PN, Onyamboko MA, Fanello CI, Tshefu AK, Mishra N, Valecha N, Phyoo AP, Nosten F, Yi P, Tripura R, Borrmann S, Bashraheil M, Peshu J, Faiz MA, Ghose A, Hossain MA, Samad R, Rahman MR, Hasan MM, Islam A, Miotto O, Amato R, MacInnis B, Stalker J, Kwiatkowski DP, Bozdech Z, Jeeyapant A, Cheah PY, Sakulthaew T, Chalk J, Intharabut B, Silamut K, Lee SJ, Vihokhern B, Kunasol C, Imwong M, Tarning J, Taylor WJ, Yeung S, Woodrow CJ, Flegg JA, Das D, Smith J, Venkatesan M, Plowe CV, Stepniewska K, Guerin PJ, Dondorp AM, Day NP, White NJ, Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC), (2014) Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 371: 411–423
38. Lu F, Culleton R, Zhang M, Ramaprasad A, von Seidlein L, Zhou H, Zhu G, Tang J, Liu Y, Wang W, Cao Y, Xu S, Gu Y, Li J, Zhang C, Gao Q, Menard D, Pain A, Yang H, Zhang Q, Cao J, (2017) Emergence of indigenous artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa. *N Engl J Med* 376: 991–993
39. Maude RJ, Barkhof F, Hassan MU, Ghose A, Hossain A, Abul Faiz M, Choudhury E, Rashid R, Abu Sayeed A, Charunwatthana P, Plewes K, Kingston H, Maude RR, Silamut K, Day NP, White NJ, Dondorp AM, (2014) Magnetic resonance imaging of the brain in adults with severe *falciparum* malaria. *Malar J* 13:177
40. Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, Potchen MJ, Milner DA, Muwalo FW, Birbeck GL, Bradley WG, Fox LL, Glover SJ, Hammond CA, Heydenman RS, Chilingulo CA, Molyneux ME, Taylor TE, (2015) Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 372: 1126–1137
41. Potchen MJ, Kampondeni SD, Seydel KB, Birbeck GL, Hammond CA, Bradley WG, DeMarco JK, Glover SJ, Ugorji JO, Latourette MT, Siebert JE, Molyneux ME, Taylor TE, (2012) Acute brain MRI findings in 120 Malawian children with cerebral malaria: new insights into an ancient disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 1740–1746
42. Laurent V, Bruneel F, (2017) Neuropaludisme : de la physiopathologie à la clinique. *Lettre du Neurologue XXI*: 152–157
43. Maude RJ, Beare NAV, Abu Sayeed A, Chang CC, Charunwatthana P, Faiz MA, Hossain A, Yunus EB, Hoque MG, Hasan MU, White NJ, Day NP, Dondorp AM, (2009) The spectrum of retinopathy in adults with *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 665–671
44. Abu Sayeed A, Maude RJ, Hasan MU, Mohammed N, Hoque MG, Dondorp AM, Faiz MA, (2011) Malarial retinopathy in Bangladeshi adults. *Am J Trop Med Hyg* 84: 141–147

45. Crawley J, Waruiru C, Mithwani S, Mwangi I, Watkins W, Ouma D, Winstanley P, Peto T, Marsh K, (2000) Effect of phenobarbital on seizure frequency and mortality in childhood cerebral malaria: a randomised, controlled intervention study. *Lancet* 355: 701–706
46. Hanson J, Lam SWK, Mahanta KC, Pattnaik R, Alam S, Mohanty S, Hasan MU, Hossain A, Charunwatthana P, Chotivanich K, Maude RJ, Kingston H, Day NP, Mishra S, White NJ, Dondorp AM (2012) Relative contributions of macrovascular and microvascular dysfunction to disease severity in *falciparum* malaria. *J Infect Dis* 206: 571–579
47. Hanson J, Lam SWK, Alam S, Pattnaik R, Mahanta KC, Uddin Hasan M, Mohanty S, Mishra S, Cohen S, Day N, White N, Dondorp A, (2013) The reliability of the physical examination to guide fluid therapy in adults with severe *falciparum* malaria: an observational study. *Malar J* 12: 348
48. Hanson JP, Lam SWK, Mohanty S, Alam S, Pattnaik R, Mahanta KC, Hasan MU, Charunwatthana P, Mishra SK, Day NP, White NJ, Dondorp AM, (2013) Fluid resuscitation of adults with severe *falciparum* malaria: effects on Acid-base status, renal function, and extravascular lung water. *Crit Care Med* 41: 972–981
49. Bruneel F, Gachot B, Timsit JF, Wolff M, Bédos JP, Régnier B, Vachon F, (1997) Shock complicating severe *falciparum* malaria in European adults. *Intensive Care Med* 23: 698–701
50. Herr J, Mehrfar P, Schmiedel S, Wichmann D, Brattig NW, Burchard GD, Cramer JP, (2011) Reduced cardiac output in imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J* 10: 160
51. Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH, White NJ, Dondorp AM, (2012) Respiratory manifestations of malaria. *Chest* 142: 492–505
52. Matthay MA, McAuley DF, Ware LB, (2017) Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med* 5: 524–534
53. Alves C, Chen JT, Patel N, Abrams D, Figueiredo P, Santos L, Sarmiento A, Paiva JA, Bacchetta M, Wilgus ML, Roncon-Albuquerque R Jr, Brodie D, (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome in severe malaria. *Malar J* 12: 306
54. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL, (2002) Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 34: 1192–1198
55. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM, (2013) Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. *Clin Infect Dis* 57: 923–928
56. John CC, Kutamba E, Mugarura K, Opoka RO, (2010) Adjunctive therapy for cerebral malaria and other severe forms of *Plasmodium falciparum* malaria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8: 997–1008
57. Higgins SJ, Kain KC, Liles WC, (2011) Immunopathogenesis of *falciparum* malaria: implications for adjunctive therapy in the management of severe and cerebral malaria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9: 803–819
58. Brooks HM, Hawkes MT, (2017) Repurposing pharmaceuticals as neuroprotective agents for cerebral malaria. *Curr Clin Pharmacol* 12: 62–72 [ahead of print]
59. Villarino NF, LeCleir GR, Denny JE, Dearth SP, Harding CL, Sloan SS, Gribble JL, Campagna SR, Wilhelm SW, Schmidt NW, (2016) Composition of the gut microbiota modulates the severity of malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: 2235–2240