

Neuropaludisme : de la physiopathologie à la clinique

Cerebral malaria: from pathophysiology to clinics

V. Laurent*, F. Bruneel*

Le paludisme est encore une des premières causes infectieuses de mortalité dans les pays d'endémie, avec environ 429 000 décès en 2015 (1). Les accès palustres graves sont en grande majorité liés à *Plasmodium falciparum*, et l'atteinte neurologique ou "neuropaludisme" est très fréquente et fortement liée au pronostic (morbimortalité). Nous insisterons sur les données récentes concernant les plans physiopathologique, clinique et thérapeutique.

Physiopathologie

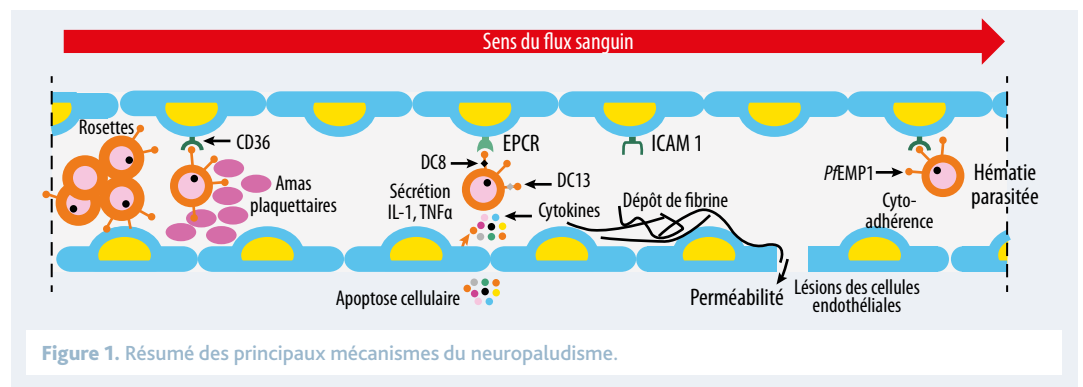
Séquestration

La séquestration au sein des capillaires cérébraux est le mécanisme prépondérant du neuropaludisme. On peut schématiquement la décomposer en plusieurs phénomènes : la cytoadhérence, la formation de rosettes, la formation d'amas plaquettaires (*platelet mediated clumping*) et l'autoagglutination (*figure 1*). La cytoadhérence correspond à l'adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales. La capacité des hématies parasitées à lier des hématies non parasitées conduit à la formation de rosettes. La capacité des hématies parasitées à lier les plaquettes via les récepteurs CD36 ou la sélec-

tine P conduit à la formation d'amas plaquettaires (*clumps*). Les rosettes comme les amas plaquettaires ne sont pas retrouvés dans la circulation sanguine et restent donc séquestrés. La cytoadhérence a lieu principalement dans les capillaires de la microcirculation profonde, notamment cérébrale. La sévérité du neuropaludisme est en partie liée à l'intensité de la séquestration. En effet, les amas d'hématies parasitées ou non réduisent, voire bloquent, le flux sanguin cérébral. Ce phénomène est aggravé par la réduction de la déformabilité des hématies parasitées. La séquestration n'explique pas à elle seule la physiopathologie du neuropaludisme, mais elle est étroitement associée à la réponse immunitaire (2).

Dysfonction endothéliale

La cytoadhérence implique de multiples interactions entre les ligands de l'hématie parasitée et les ligands de l'endothélium, et une recherche intense s'efforce d'identifier ces récepteurs endothéliaux et ces ligands parasitaires. Le principal ligand de la paroi des hématies parasitées est *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane proteïne 1* (PfEMP 1). Il en existe d'autres comme les protéines RIFINs ou CLAG. Les principaux ligands endothéliaux font partie soit



* Service de réanimation, hôpital André-Mignot, Centre hospitalier de Versailles.

Points forts⁺⁺

- » Au cours du paludisme grave, le neuropaludisme est fréquent et responsable d'une morbidité lourde.
- » Les principaux mécanismes impliqués dans la genèse du neuropaludisme sont la séquestration des hématies parasitées dans les capillaires cérébraux, la production excessive de cytokines pro-inflammatoires, les thromboses des microvaisseaux, conduisant à des anomalies de la barrière endothéliale.
- » Le fond d'œil, reflet de la microcirculation cérébrale, qui semble s'imposer en zone d'endémie, doit être évalué au cours du paludisme d'importation.
- » De même, l'imagerie cérébrale, mettant souvent en évidence des anomalies, doit être réalisée en cas de signes neurologiques, dès que le patient est transportable.
- » Le traitement curatif repose actuellement sur l'artésunate i.v. en urgence et en première intention pour tous les patients. Aucun traitement adjuvant n'a à ce jour fait la preuve de son intérêt.

de la superfamille des immunoglobulines (ICAM 1, VCAM 1, PECAM 1), soit des glycoprotéines (CD36, sélectine E, NCAM, CD31).

La liaison ligand-récepteur entraîne une intensification de la séquestration des hématies parasitées, mais aussi une cascade pro-inflammatoire et une réponse procoagulante. PfEMP1 est exprimé à la surface du globule rouge parasité, et environ 60 gènes *var* codent pour cette protéine. Il est probable que PfEMP1 est capable de cibler différents récepteurs, dont l'expression varie selon l'organe, ce qui pourrait expliquer pourquoi certains patients ayant un paludisme développent des atteintes spécifiques d'organes. Il a récemment été démontré qu'un variant particulier de PfEMP1 exprimant les domaines cassettes 8 et 13 était capable de se lier au récepteur endothélial de la protéine C (EPCR) [figure 1] (3). Habituellement, les taux d'EPCR sont bas dans les microvaisseaux cérébraux. Au cours du neuropaludisme, ces taux sont encore plus bas, avec une perte d'EPCR et de thrombomoduline dans les zones de séquestration des hématies parasitées. Or, la présence d'EPCR ainsi que de thrombomoduline est nécessaire pour activer la protéine C et maintenir ainsi la fluidité du sang et la fonction de cytoprotection endothéliale. Cette découverte fait un lien entre la séquestration cérébrale spécifique du parasite via le ligand EPCR et la perte des fonctions anticoagulante et de protection endothéliale de la protéine C (figure 2, p. 154) [4]. Ce mécanisme vient s'associer aux autres. Chaque liaison ligand-récepteur endothélial entraîne une activation endothéliale et plaquettaire, aboutissant à une dysrégulation de la coagulation, une cascade de cytokines pro-inflammatoires, à un blocage de la réponse anti-inflammatoire, pouvant entraîner des lésions focales endothéliales, et des phénomènes d'apoptose cellulaire (figure 1) [5]. À noter que la dysfonction endothéliale survient aussi au cours de l'infection sévère à *Plasmodium vivax* et à *Plasmodium knowlesi*.

Comment expliquer l'œdème cérébral au cours du neuropaludisme ?

L'œdème cérébral est constaté chez plus de 50 % des patients ayant un neuropaludisme, ce qui est

confirmé dans plusieurs études. La cause de cet œdème, qui peut dans les cas les plus sévères entraîner un engagement cérébral et la mort, n'est pas clairement élucidée. Certains arguments suggèrent que la séquestration est responsable de modifications de la barrière hématoencéphalique. L'adhérence des hématies infectées à l'endothélium provoque une cascade d'événements inflammatoires, par sécrétion notamment d'IL-1 et de TNF α , ce qui aboutit à une activation endothéliale, entraînant, entre autres, l'apoptose des cellules de la barrière hématoencéphalique (figure 1). D'autre part, l'interaction entre les hématies infectées et les plaquettes cause des lésions endothéliales par effet cytotoxique direct (5). En parallèle, la réparation endothéliale est déficiente. Par exemple, la perte d'EPCR peut entraîner une fragilité, voire une rupture de la barrière endothéliale susceptible de provoquer un œdème vasogénique (figure 2, p. 154) [4]. L'hypothèse d'une rupture de la barrière hématoencéphalique, soutenue par les lésions hémorragiques mises en évidence au fond d'œil (*cf. infra*), reste cependant débattue. Certaines études ne montrent pas de modification au sein de la barrière hématoencéphalique ou uniquement des lésions très focales ne permettant pas d'expliquer un coma (6).

Par ailleurs, un œdème cytotoxique est possible, résultant de l'incapacité des cellules du tissu cérébral à maintenir leur potentiel de membrane à la suite du blocage de la pompe Na/K ATPase favorisé par l'hypoxie cellulaire. Cela entraînerait une redistribution de l'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire, aboutissant au stade ultime à la mort cellulaire et aux lésions tissulaires. Les lésions ischémiques ou hypoxiques, liées aux effets mécaniques de la séquestration, autant qu'au manque de nutriments "volés" localement par le métabolisme parasitaire, pourraient aussi entraîner un œdème cytotoxique (2). Une augmentation du volume sanguin intracérébral pourrait également être liée à l'importance de la biomasse parasitaire séquestrée, provoquant plus une vasodilatation compensatoire qu'un véritable œdème cérébral (7). En fin de compte, il est possible que ces mécanismes ne soient pas exclusifs. Des études radiologiques par imagerie par résonance magnétique (IRM) sont en cours pour tenter d'élucider ces questions.

Mots-clés

Paludisme
Neuropaludisme
Fond d'œil
Imagerie cérébrale
Artésunate
intraveineux

Highlights

» *During severe malaria, cerebral malaria is strongly associated with mortality and morbidity.*

» *The main mechanisms of cerebral malaria combine sequestration of parasitized red blood cells in brain capillaries, production of cytokines, microvascular thrombosis, resulting in endothelial lesions.*

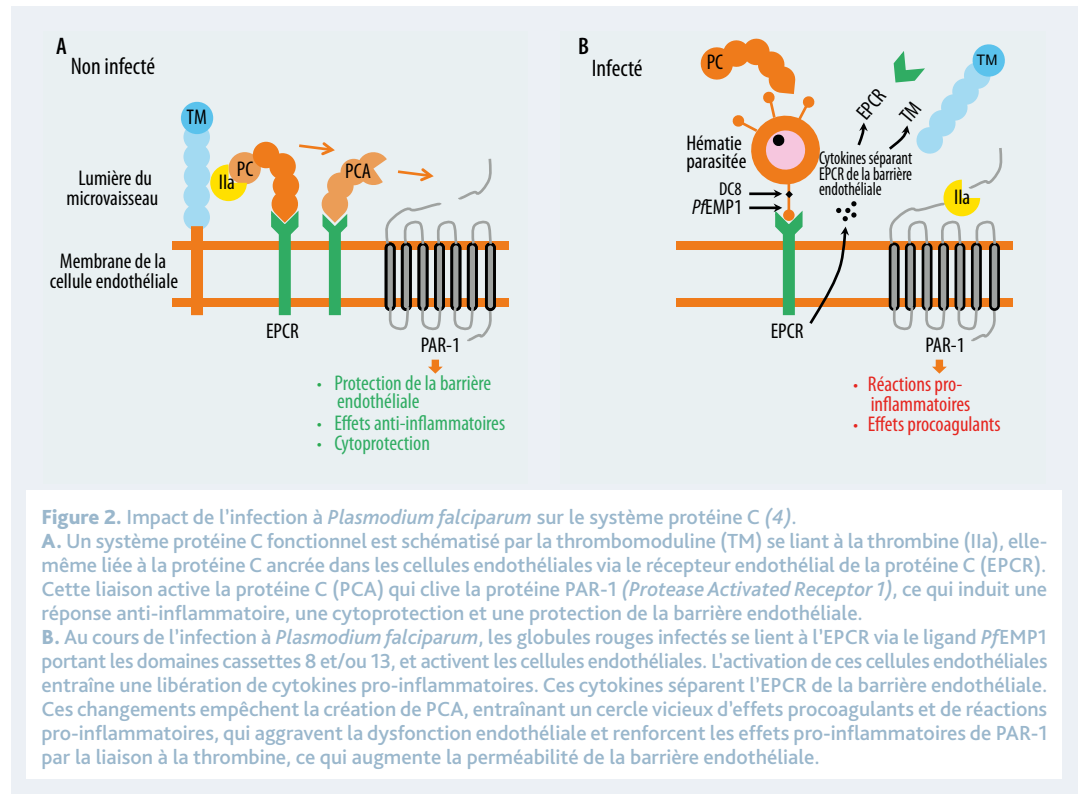
» *Ophthalmoscopy, reflecting the brain microcirculation, is now currently realized in endemic areas, should be assessed during imported malaria.*

» *Likewise, cerebral imaging should be systematically realized in patients with cerebral malaria.*

» *Intravenous artesunate is now firmly established as the treatment of choice for severe malaria all over the world in adults, children and during pregnancy. General care and supportive treatment are crucially important, and supportive treatment of cerebral malaria should be better standardized.*

Keywords

Malaria
Cerebral malaria
Ophthalmoscopy
Brain imaging
Intravenous artesunate



Renouveau du fond d'œil : un reflet clinique de la physiopathologie

En zone d'endémie, le diagnostic de neuropaludisme selon la définition de l'OMS n'est pas facile à établir, car les cas de parasitémie asymptomatiques sont fréquents (8). Les autres signes du neuropaludisme étant aspécifiques, les erreurs de diagnostic sont alors possibles. De par leur origine embryologique commune, la vascularisation de la rétine est un assez bon reflet de la microcirculation cérébrale. L'examen du fond d'œil permettrait de mettre en évidence des anomalies spécifiques à l'atteinte de la microcirculation cérébrale et de participer ainsi au diagnostic de neuropaludisme. Chez des enfants africains ayant un neuropaludisme sévère, une relation claire entre la gravité de la rétinopathie, la gravité du paludisme, la mortalité et la durée du coma a été démontrée (9). Les anomalies observées sont le blanchiment de la rétine, les hémorragies, la décoloration des vaisseaux, un œdème papillaire, et parfois des nodules cotonneux et des exsudats rétinien (10). Le blanchiment rétinien et les changements vasculaires semblent spécifiques du paludisme car ils seraient le reflet de la séquestration d'érythrocytes parasités qui se produit de la même façon dans la microcircu-

lation rétinienne qu'au niveau du cerveau (figure 3) [11]. Enfin, le nombre d'hémorragies rétinien est corrélé au nombre d'hémorragies cérébrales. Environ deux tiers des patients ayant un neuropaludisme ont une rétinopathie, mais certains sujets ayant un paludisme non grave sont aussi susceptibles d'avoir une rétinopathie. Ainsi, si la gravité de la rétinopathie est liée à la gravité du paludisme, elle n'est cependant pas toujours spécifique du neuropaludisme. Cet examen simple devrait donc être proposé en routine au cours du paludisme d'importation, même si le diagnostic de neuropaludisme est plus aisé qu'en zone d'endémie. Le fond d'œil permet également d'identifier une hypertension intracrânienne par la mise en évidence d'un œdème papillaire bilatéral.

Clinique et imagerie cérébrale

Définition du neuropaludisme

La définition du neuropaludisme d'importation chez l'adulte s'inspire de celle de l'OMS qui définit le neuropaludisme comme un paludisme grave associé à un coma – défini par un score de Glasgow (GCS)

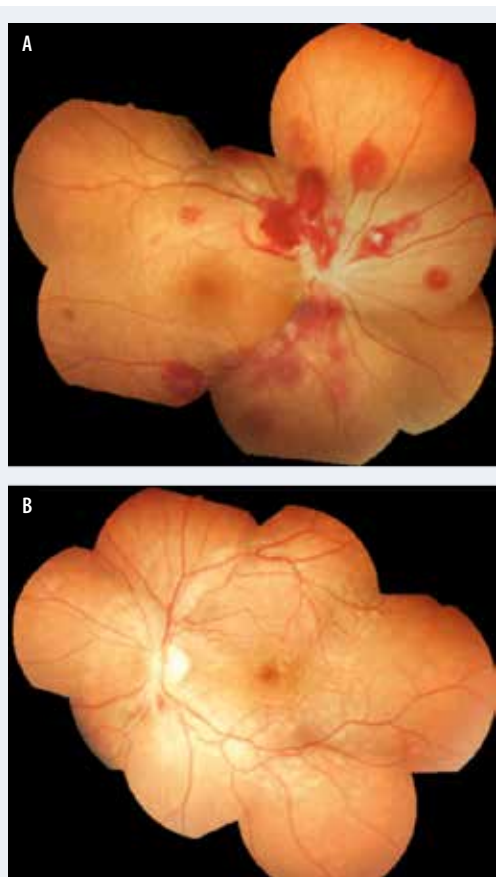


Figure 3. Anomalies du fond d'œil au cours du neuropaludisme (11).

A. Rétine droite d'une femme de 25 ans ayant un paludisme grave se manifestant par une anémie profonde et une confusion. On voit de multiples hémorragies centrées sur des zones blanches et un œdème papillaire important.

B. Blanchiment en mosaïque de la rétine, englobant la macula dans son ensemble et des zones extensives de la rétine périphérique chez un homme de 24 ans ayant un neuropaludisme.

inférieur à 11. Celle du neuropaludisme d'importation de l'adulte est plus large et inclut (**tableau**) :

- obnubilation, confusion, somnolence, prostration;
- coma avec score de Glasgow inférieur à 11;
- convulsions.

Après correction d'une éventuelle hypoglycémie et sans autre cause, ces signes neurologiques doivent être associés à la présence de formes asexuées circulantes de *Plasmodium falciparum*.

En présence d'un ou de plusieurs de ces signes neurologiques, le patient devra donc être hospitalisé dans un milieu de réanimation ou en unité de surveillance continue (USC), selon l'évaluation initiale du réanimateur (13).

Tableau. Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*^{a,b} (12).

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/mn – signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant – PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire – nécessité de drogues vasopressives* et lactates > 2 mmol/l	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hémocrite < 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.
* Noradrénaline ou adrénaline.

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

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

Signes cliniques

◆ Le coma

Il n'est en général pas associé à des signes focaux. Il survient souvent brutalement et peut faire suite à une crise convulsive généralisée, rendant le diagnostic peu aisé. Les pupilles sont normales, avec un réflexe photomoteur préservé; les autres paires crâniennes sont indemnes. En revanche, une divergence dans le regard est fréquente, de même que le bruxisme. Les réflexes ostéotendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis. Les réflexes cutanéoplantaires peuvent être en extension (13).

◆ Les convulsions

Elles sont moins fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant, et leur incidence semble plus élevée en zone d'endémie, aux alentours de 30 %, tandis qu'elle est plus faible au cours du neuropaludisme d'importation, aux alentours de 6 % (14). Dans la nouvelle définition du paludisme grave d'importation de l'adulte, c'est logiquement et par souci

de simplicité que le critère de gravité "convulsions répétées" a été inclus dans le critère "défaillance neurologique" (14).

◆ **Les céphalées**

Elles seraient largement présentes – de 30 à 80 % des cas de paludisme –, mais non spécifiques du neuropaludisme.

◆ **Les autres signes neurologiques**

La somnolence, la prostration, la confusion, les troubles du comportement (agitation) ou de la mémoire, la raideur de la nuque, parfois des signes focaux peuvent notamment être retrouvés. Ils imposent souvent la réalisation d'une imagerie cérébrale et d'autres examens complémentaires selon les contextes (ponction lombaire) à la recherche d'une autre étiologie pouvant expliquer les troubles.

Séquelles neurologiques du neuropaludisme

Si après un neuropaludisme la récupération se fait souvent ad integrum, certains patients pourront présenter des séquelles. Celles-ci sont plus fréquentes et mieux étudiées chez l'enfant, où l'on retrouve de 11 à 25 % de séquelles (spasticité, ataxie, hémiplégie, troubles du langage, cécité, troubles cognitifs, épilepsie). Chez l'adulte, selon les études, on retrouve des taux variant de 0 à 10 %. Dans l'étude SEAQUAMAT, qui a inclus 1 461 patients dont 202 enfants, seuls 0,67 % des patients sont sortis de l'hôpital avec des séquelles neurologiques (psychose, troubles de la mémoire, ataxie cérébelleuse, hémiplégie, rigidité extrapyramidale) [15]. Classé parmi les séquelles, le syndrome neurologique post-malaria (*Post Malaria Neurological Syndrome*) [PMNS] est de physiopathologie incertaine, et plus communément décrit chez l'adulte. Le PMNS est retrouvé à une fréquence maximale de 1,2/1 000 (16). Il correspond à l'apparition de symptômes neurologiques ou psychiatriques survenant dans les 2 mois suivant une infection à *P. falciparum* guérie. En ce sens, le PMNS est différent des séquelles neurologiques stricto sensu, qui compliquent l'évolution d'un paludisme grave avec atteinte neurologique, mais sans intervalle libre.

Imagerie cérébrale

Dorénavant, même en zone d'endémie, l'imagerie devient accessible, et on dispose de quelques études,

avec néanmoins des résultats discordants. Les premières étaient plutôt des études de cas isolés ou des petites séries. Parmi les lésions observées, l'œdème cérébral était retrouvé au plus dans 63 % des cas (17). Par ailleurs étaient rapportées des lésions ischémiques, hémorragiques, bithalamiques, des lésions de la substance blanche ou encore des lésions aspécifiques. En 2014, R.J. Maude et al. (18), dans une étude prospective incluant 43 adultes, dont 72 % étaient dans le coma et 28 % décédés, ont mis en évidence des anomalies à l'IRM dans 79 % des cas, principalement des changements minimes impliquant de nombreuses zones anatomiques, sans différence entre les patients ayant un neuropaludisme et ceux ayant un paludisme grave sans neuropaludisme, et sans différence entre les patients vivants et décédés. Les anomalies retrouvées étaient dans 51 % des cas un œdème cérébral, modéré et diffus, le plus souvent non vasogénique et sans augmentation de la pression intracrânienne. On retrouvait par ailleurs des hypersignaux FLAIR dans 26 % des cas. Une étude réalisée chez 168 enfants africains avec un neuropaludisme a au contraire retrouvé un œdème cérébral sévère chez 84 % des enfants décédés versus 27 % des enfants survivants (19), ce qui suggère que l'œdème cérébral est plus fréquent et plus marqué chez les enfants africains que chez les adultes originaires d'Asie (18). Au cours du neuropaludisme d'importation, les anomalies à l'imagerie cérébrale seraient assez fréquentes et variées : accidents ischémiques, œdème cérébral, hémorragies (20). Ces données plaident pour la réalisation d'une imagerie cérébrale, au mieux par IRM, chez les patients adultes ayant un paludisme grave d'importation avec présence de signe(s) neurologique(s).

Prise en charge thérapeutique

Le neuropaludisme à *Plasmodium falciparum* étant une urgence, le traitement est à instaurer immédiatement. Il repose désormais sur l'artésunate intraveineux (i.v.) chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant (15, 21).

Traitement par artésunate intraveineux

◆ **Rationnel : efficacité et tolérance**

Sur le plan physiopathologique, l'artésunate via son métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA), agit dès le stade des parasites jeunes circulants

en empêchant leur développement (parasitocidie rapide et puissante), mais aussi en inhibant en quelques heures les phénomènes de séquestration. Par ailleurs, ce médicament est mieux toléré, présente moins d'effets indésirables que la quinine, et demeure utilisable en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, sans adaptation de dose. L'artésunate i.v. est donc maintenant recommandé partout en première intention au cours du paludisme grave (12).

La posologie préconisée est de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures pendant 7 jours maximum. Le traitement intraveineux est à poursuivre au minimum durant les 3 premières doses, ou jusqu'à amendement du ou des critère(s) de gravité. Dès lors, si la voie orale est fonctionnelle, on pourra prendre le relais par un ACT (*Artemisinin Combination Therapy*), combinaison d'un dérivé de l'artémisinine et d'un autre antipaludique, pour un traitement complet de 3 jours. L'artésunate est disponible en France sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative à confirmation différée. Compte tenu de l'urgence thérapeutique, le médicament doit être commandé à l'avance et prépositionné à la pharmacie, aux urgences ou en réanimation, afin qu'il soit rapidement disponible. La quinine n'est plus le traitement de première intention. Son usage est réservé à quelques situations : indisponibilité de l'artésunate ou allergie connue à l'artémisinine. Si un traitement par quinine est débuté en raison de l'indisponibilité de l'artésunate, un relais par artésunate reste souhaitable dans les premières 24 heures, mais n'a probablement pas d'intérêt au-delà (12).

Traitements adjuvants et symptomatiques

Il n'existe à ce jour aucun traitement adjuvant ayant fait la preuve en clinique de son efficacité au cours du paludisme grave (exsanguinotransfusion, anti-corps anti-TNF α , chélateurs du fer, pentoxifylline, ciclosporine A, N-acétyl cystéine, érythropoïétine, lévamisole, immunomodulateurs, oxyde nitrique inhalé, L-arginine).

Le traitement symptomatique se décline en fonction des principales défaillances d'organe. Le remplissage

doit être modéré et guidé par l'hémodynamique. Sur le plan neurologique, la prise en charge du coma comprend la recherche d'une hypoglycémie, une intubation orotrachéale précoce, la prévention de l'œdème cérébral et des agressions secondaires, notamment par la correction de toute hyponatémie. Un traitement anticonvulsivant préventif systématique n'est pas recommandé. Le traitement par osmothérapie n'est pas non plus recommandé sauf en sauvetage devant des signes d'engagement cérébral (bolus de mannitol 20 % ou de sérum salé hypertonique). Il est souhaitable de réaliser une imagerie cérébrale (IRM ou scanner) en cas de neuropaludisme, compte tenu de la fréquence des anomalies retrouvées, si le transport ne met pas en danger le patient. Une électroencéphalographie doit être réalisée en cas de convulsions ou de coma mal expliqué à la recherche d'une éventuelle comitialité infraclinique. Une estimation indirecte de la pression intracrânienne, soit par doppler transcrânien, soit par la mesure de l'œdème papillaire, pourrait être intéressante, notamment dans les cas les plus sévères de neuropaludisme. La pose d'un capteur de pression intracrânienne invasive n'est pas recommandée compte tenu de la fréquence de la thrombopénie et du risque hémorragique, mais peut être discutée dans certains cas très particuliers. Enfin, le fond d'œil, qui est un examen simple et peu invasif, doit être proposé pour confirmer sa corrélation avec la gravité du neuropaludisme au cours du paludisme grave d'importation.

Conclusion

Le paludisme reste à ce jour un enjeu majeur de santé publique. Au cours du paludisme grave, et particulièrement en ce qui nous concerne, au cours du paludisme d'importation, l'atteinte neurologique est fréquente et fortement associée à la mortalité, et les patients survivants déplorent assez souvent des séquelles. Le neuropaludisme est donc une thématique prioritaire de recherche, tant fondamentale que clinique, afin de mieux comprendre sa physiopathologie, d'améliorer le diagnostic et la description clinique, et in fine de progresser sur le plan thérapeutique. ■

Références bibliographiques

1. World Health Organization. *World malaria report 2016*. Geneva: 2016. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>
2. Wassmer SC, Grau GE. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front? *Int J Parasitol* 2017;47(2-3):145-52.
3. Turner L, Lavstsen T, Berger SS et al. Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor. *Nature* 2013;498:502-5.
4. Aird WC, Mosnier LO, Fairhurst RM. *Plasmodium falciparum* picks (on) EPCR. *Blood* 2014;123(2):163-7.
5. Wassmer SC, Combes V, Grau GE. Platelets and micro-particles in cerebral malaria: the unusual suspects. *Drug Discov Today Dis Mech* 2011;8:e15-e23.
6. Brown H, Rogerson S, Taylor T et al. Blood-brain barrier function in cerebral malaria in Malawian children. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64(3-4):207-13.
7. Looareesuwan S, Wilairatana P, Krishna S et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. *Clin Infect Dis* 1995;21(2):300-9.
8. World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. 3rd edition. Geneva: 2015.
9. Lewallen S, Bronzan RN, Beare NA, Harding SP, Molyneux ME, Taylor TE. Using malarial retinopathy to improve the classification of children with cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102(11):1089-94.
10. Beare NA, Taylor T, Harding S, Lewallen S, Molyneux ME. Malaria retinopathy: a newly established diagnostic sign in severe malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75(5):790-7.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques (suite de la page 163)

11. Maude RJ, Beare NA, Sayeed AA et al. The spectrum of retinopathy in adults with *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103(7): 665-71.
12. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour des Recommandations 2008 pour la pratique clinique (texte court). *Med Mal Infect* 2017; in press.
13. Newton CR, Warrell DA. Neurological manifestations of *falciparum* malaria. *Ann Neurol* 1998;43(6):695-702.
14. Bruneel F, Tubach F, Corne P et al. Severe imported *falciparum* malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010;5(10):e13236.
15. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9487):717-25.
16. Nguyen TH, Day NP, Ly VC et al. Post-malaria neurological syndrome. *Lancet* 1996;348(9032):917-21.
17. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R et al. Brain swelling and mannitol therapy in adult cerebral malaria: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2011;53(4):349-55.
18. Maude RJ, Barkhof F, Hassan MU et al. Magnetic resonance imaging of the brain in adults with severe *falciparum* malaria. *Malar J* 2014;13:177.
19. Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C et al. Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 2015;372(12):1126-37.
20. Laurent V et al. Cerebral malaria during severe imported malaria in adults: clinical features, prognostic indices and brain imaging. Abstr. P 568, ICAAC 2012, San Francisco.
21. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376(9753):1647-57.