
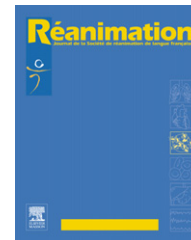




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Syndrome neurologique post-paludisme

Post-malaria neurological syndrome

V. Prendki^{a,*}, C. Elzière^b, A. Hamdi^c, R. Durand^d,
Y. Cohen^c, O. Bouchaud^a

^a Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Avicenne, AP-HP, 93000 Bobigny, France

^b Service de neurologie, hôpital Avicenne, Bobigny, France

^c Service de réanimation, hôpital Avicenne, Bobigny, France

^d Service de parasitologie, hôpital Avicenne, Bobigny, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

MOTS CLÉS

Paludisme ;
Syndrome
neurologique
post-paludisme ;
Migrants d'origine
africaine

KEYWORDS

Malaria;
Post-malaria
neurological
syndrome;
African ethnicity

Résumé L'existence du syndrome neurologique post-paludisme (SNPP), défini comme une encéphalopathie post-infectieuse survenant dans les deux mois qui suivent une infection à *Plasmodium falciparum*, est toujours débattue. Nous décrivons ici deux cas de SNPP chez des patients originaires d'Afrique, mais nés et vivant en France. Les deux ont présenté un accès palustre à *Pl. falciparum* compliqué, suivi d'un SNPP. Il s'agit des premiers cas de SNPP décrits chez des patients français et migrants originaires d'Afrique.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Post-malaria neurological syndrome (PMNS) defined by a post-infective encephalopathy occurring within two months after an episode of *Plasmodium falciparum* infection is still a debated entity. We describe two cases of PMNS in two patients of African origin, born and living in France. Both patients had severe *Pl. falciparum* infection, followed by PMNS. They recovered with no sequelae. These are the first-reported cases of PMNS in patients of African ethnicity and living in France.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le syndrome neurologique post-paludisme (SNPP) peut survenir chez des patients ayant complètement guéri d'un accès palustre à *Plasmodium falciparum*. Il s'agit d'un syndrome rare, de présentation protéiforme et dont la physiopathologie n'est pas expliquée à l'heure actuelle [1].

Nous décrivons deux cas de SNPP survenus chez deux jeunes adultes nés en France et migrants africains de deuxième génération, sans aucun antécédent. Ces deux patients ont présenté une crise convulsive généralisée associée à une méningoencéphalite lymphocytaire, quelques jours après un accès palustre sévère à *Pl. falciparum*. Une rechute de l'accès palustre était formellement éliminée et les patients ont guéri de façon spontanée.

Le premier patient est un homme de 19 ans né et vivant en France mais originaire de Côte d'Ivoire. Il consulte

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : virginie.prendki@avc.aphp.fr (V. Prendki).

aux urgences pour fièvre, toux et céphalées au retour d'un voyage en Afrique à l'occasion duquel il n'a pas pris de chimioprophylaxie antipalustre. Au cinquième jour est diagnostiqué un accès palustre à *Pl. falciparum* sur un frottis-goutte épaisse avec une parasitémie à 2,5%. En raison d'une insuffisance rénale aiguë, de troubles de la vigilance et d'une détresse respiratoire, il est transféré en réanimation où il est intubé, ventilé, traité par quinine intraveineuse et transfusé. La clairance parasitaire est de six jours, la quinine est arrêtée à j12, le patient est extubé à j14 et sort de l'hôpital à j17. À j63, il se plaint de vertiges et de troubles de l'humeur, et présente une crise convulsive généralisée qui le conduit en réanimation, où il est intubé en raison d'un score de Glasgow à 6. La température est de 39 °C, l'ionogramme sanguin et le bilan hépatique sont normaux et on trouve un syndrome inflammatoire avec une CRP à 163 mg/l. Le frottis-goutte épaisse est réalisé à plusieurs reprises et est négatif. La ponction lombaire (PL) montre huit éléments par μL , la protéinorachie est de 0,38 g/l et la glycorachie de 3,7 mM/l et les cultures envoyées en bactériologie, mycobactériologie et mycologie sont négatives. Le dépistage VIH est négatif ainsi que les hémocultures, l'examen bactériologique des selles, des urines et le bilan auto-immun. Le scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) cérébrale sont normaux et l'électroencéphalogramme (EEG) montre des ondes lentes compatibles avec une encéphalopathie. En raison d'une fièvre persistante, une seconde PL est effectuée un jour plus tard et montre 31 globules rouges par μL et 76 éléments avec 100% de lymphocytes, une protéinorachie à 0,52 g/l et une glycorachie à 4,1 mM/l ainsi qu'une culture stérile. La recherche de virus de la famille herpès et celle de *Mycobacterium tuberculosis* par PCR sont négatives. Cependant, le patient est initialement traité en suspicion d'une méningoencéphalite herpétique par aciclovir à la dose de 15 mg/kg chaque huit heures. Il est extubé à j70 et revient à son état neurologique antérieur à j87.

Le second patient est un homme âgé de 17 ans, également né et vivant en France. Il est originaire de Gambie où il s'est rendu en vacances sans prendre de chimioprophylaxie antipalustre. Il consulte aux urgences dix jours après son retour pour fièvre et troubles du comportement. Un neuropaludisme est diagnostiqué avec une parasitémie à 9%, diminuant rapidement sous quinine intraveineuse, avec une clairance parasitaire de quatre jours. Il rentre à domicile à j11 mais est réhospitalisé à j18 pour fièvre et confusion. L'examen clinique trouve une température à 39 °C mais pas de signe de localisation neurologique. Les résultats biochimiques sont normaux, la CRP est à 9 mg/l, la PL montre cinq éléments par μL , une protéinorachie à 0,96 g/l et une glycorachie à 3,5 mM/l et la culture est stérile. Le scanner cérébral est normal. Malgré un frottis-goutte épaisse initialement négatif, confirmé ultérieurement par un parasitologue senior, le patient est initialement mis sous quinine intraveineuse par le médecin de garde et est transféré en réanimation. Il présente des troubles de conscience, une crise convulsive généralisée et est intubé à j19. Une seconde PL montre 630 hématies par μL , 26 éléments dont 91% de lymphocytes, une protéinorachie à 1,88 g/l, une glycorachie normale, une culture stérile. La PCR à la recherche d'herpèsvirus dans le LCR est négative. Le test VIH est négatif.

L'EEG montre des signes d'encéphalite sans signe de comitialité et l'IRM cérébrale est normale. Le patient est traité par aciclovir pendant trois semaines. Lors de son extubation à j26, il présente quelques troubles du comportement qui disparaissent à j30.

Le SNPP est défini par la survenue d'un syndrome confusionnel aigu, de crises d'épilepsie ou d'autres signes neurologiques ou psychiatriques dans les deux mois qui suivent un accès palustre à *Pl. falciparum* traité et guéri [1]. Le SNPP peut avoir plusieurs présentations cliniques et est décrit pour la première fois dans la littérature sous la forme d'une ataxie cérébelleuse retardée au Sri Lanka en 1984. Cette ataxie, rapportée à plusieurs reprises depuis [2–6], est une atteinte cérébelleuse isolée qui disparaît complètement en trois mois [3]. Plus tard, d'autres présentations cliniques de SNPP sont décrites, comme l'encéphalomyélite [7] ou l'encéphalopathie [8], avec différents degrés de sévérité. La seule étude prospective, concernant le SNPP est réalisée au Vietnam, en donne la définition et décrit 22 patients, 19 adultes et trois enfants, avec des signes neurologiques ou psychiatriques dans les deux mois qui suivent un accès palustre à *Pl. falciparum* guéri, sur un total de 18 124 patients: l'incidence totale dans cette étude est de 0,7 à 1,8 cas pour 1000 [1]. Schnorf et al. [7] ont proposé en 1998 de classer le SNPP en trois sous-types :

- l'encéphalopathie localisée au cervelet, à l'origine de l'ataxie cérébelleuse précédemment citée ;
- l'encéphalopathie diffuse mais non sévère, à l'origine d'une confusion, avec ou sans crise d'épilepsie ;
- une encéphalopathie sévère, ressemblant à une encéphalomyélite aiguë disséminée (Adem), et répondant à la corticothérapie [8,9].

Les limites entre SNPP et Adem ne sont pas très claires. L'Adem est définie comme une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, précédée par une infection bactérienne, virale ou une vaccination et est aussi décrite après un accès palustre à *Pl. falciparum* [10,11]. Ses caractéristiques radiologiques sont la présence d'une ou plusieurs lésions de la substance blanche supra- ou infra-tentorielle, parfois très étendues. Au contraire, dans le SNPP, l'IRM cérébrale peut être normale [12] ou montrer un hypersignal aspécifique [13]. Un autre type de présentation clinique du SNPP est une manifestation neuropsychiatrique [13,14]. Dans l'étude de Nguyen et al. [1], 68% des patients atteints de SNPP présentent un syndrome confusionnel aigu et 27% des convulsions généralisées [1], le LCR montre une pléiocytose (supérieure à 5 éléments/ μL) avec une prédominance lymphocytaire dans 36% des cas et une hyperprotéinorachie (supérieure à 50 mg/dl) dans 59% des cas. La durée moyenne du syndrome est de 60 heures.

La présentation clinique de nos deux patients était celle du second sous-type de la classification de Schnorf et al. Dans les deux cas, on retrouvait une crise convulsive généralisée, nécessitant une intubation et une sédation, mais également une amélioration spontanée, sans corticothérapie. Aucune cause étiologique à l'inflammation systémique et du LCR n'était retrouvée et le traitement empirique

par aciclovir débuté en raison du tableau clinique associé à une méningoencéphalite lymphocytaire n'expliquait probablement pas la rapide amélioration des patients, d'autant plus qu'il n'y avait aucun autre critère diagnostique pour une méningoencéphalite herpétique. La pathogenèse du SNPP est inconnue à l'heure actuelle. Il n'y a probablement pas de lésion structurale du système nerveux central étant donné la régression rapide et complète du tableau clinique [1]. L'explication physiopathologique la plus plausible pourrait être une médiation immunologique, d'autant plus que les corticoïdes semblent efficaces [9]. En effet, une étude montre une activation immunologique chez des patients atteints d'ataxie cérébelleuse post-paludisme, avec des concentrations cytokiniques élevées initialement et qui diminuent après corticothérapie [4,11]. Cependant, il manque toujours des preuves pour étayer l'hypothèse des anticorps [15]. Le SNPP a été associé à l'utilisation de la méfloquine dans l'étude de Nguyen et al. [1], où l'on conclut qu'il ne faut pas utiliser la méfloquine après le traitement d'un accès palustre sévère. Cette hypothèse semble invalidée par plusieurs articles et par nos deux cas puisque aucun des deux patients n'a pris de chimio prophylaxie antipalustre. Enfin, tous les cas de SNPP rapportés dans la littérature jusqu'à présent sont survenus généralement chez des patients n'ayant pas d'immunité ou ayant une semi-immunité, (contexte de paludisme importé chez des voyageurs non-immuns [11] ou dans des régions où le paludisme est hypoendémique [1]). Il y a très peu de cas rapportés de SNPP chez des patients d'origine africaine [12,15,16]. Nos deux patients étaient de jeunes adultes n'ayant aucune immunité vis-à-vis du *Plasmodium*, malgré leur origine africaine, puisqu'il s'agissait de migrants de seconde génération.

En conclusion, le SNPP doit être absolument différencié de la rechute d'un accès palustre. Dans le SNPP, il existe un intervalle de temps entre la guérison de l'accès palustre et le début des signes cliniques neurologiques et le frottis-goutte épaisse est négatif. Dans les cas non graves, un traitement symptomatique semble suffisant, avec une évolution spontanément favorable, mais dans les cas sévères, les corticoïdes semblent avoir une indication afin de limiter l'inflammation cérébrale. Les cliniciens devraient mieux connaître le SNPP afin de réaliser les investigations nécessaires et d'explorer la pathogenèse de ce syndrome, ses caractéristiques cliniques et sa relation avec les autres syndromes neurologiques post-infectieux, tels que l'Adem.

Références

- [1] Nguyen TH, Day NP, Ly VC, Waller D, Nguyen HP, Bethell DB, et al. Post-malaria neurological syndrome. *Lancet* 1996;348:917–21.
- [2] Kochar DK, Kumawat BL, Kochar SK, Bajija HN, Maurya RK. Delayed cerebellar ataxia, a complication of *Plasmodium falciparum* malaria. *J Assoc Physicians India* 1996;44:686–8.
- [3] Senanayake N, de Silva HJ. Delayed cerebellar ataxia complicating falciparum malaria: A clinical study of 74 patients. *J Neurol* 1994;241:456–9.
- [4] De Silva HJ. Delayed cerebellar ataxia: A new complication of falciparum malaria? *Br Med J* 1987;294:1612.
- [5] Senanayake N. Delayed cerebellar ataxia: A new complication of falciparum malaria? *Br Med J* 1987;294:1253–4.
- [6] Dey AB, Trikha I, Banerjee M, Jain R, Nagarkar KM. Acute disseminated encephalomyelitis—another cause of post malaria cerebellar ataxia. *J Assoc Physicians India* 2001;49:756–8.
- [7] Schnorf H, Diserens K, Schnyder H, Chofflon M, Loutan L, Chaves V, et al. Corticosteroid-responsive postmalaria encephalopathy characterized by motor aphasia, myoclonus, and postural tremor. *Arch Neurol* 1998;55:417–20.
- [8] Lawn SD, Flanagan KL, Wright SG, Doherty TF, Godfrey-Faussett P. Postmalaria neurological syndrome: Two cases from Gambia. *Clin Infect Dis* 2003;36:e29–31.
- [9] Mohsen AH, McKendrick MW, Schmid ML, Green ST, Hadjivassiliou M, Romanowski C. Postmalaria neurological syndrome: A case of acute disseminated encephalomyelitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;68:388–9.
- [10] De Silva HJ, Hoang P, Dalton H, de Silva NR, Jewell DP, Peiris JB. Immune activation during cerebellar dysfunction following *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:129–31.
- [11] Zambito Marsala S, Ferracci F, Cecotti L, Gentile M, Conte F, Candeago RM, et al. Post-malaria neurological syndrome: Clinical and laboratory findings in one patient. *Neurol Sci* 2006;27:442–4.
- [12] Falchook GS, Malone CM, Upton S, Shandera WX. Postmalaria neurological syndrome after treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;37:e22–4.
- [13] Malviya G, Sinha MK, Bhattacharya SK. Post-malarial neuropsychiatric syndrome. *J Assoc Physicians India* 2005;53:227.
- [14] De Silva HJ, de Silva NR, Snook JA. Delayed cerebellar ataxia following falciparum malaria: Lack of evidence for antibody mediation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:608.
- [15] Abdulla MN, Sokrab TE, Zaidan ZA, Siddig HE, Ali ME. Post-malarial cerebellar ataxia in adult Sudanese patients. *East Afr Med J* 1997;74:570–2.
- [16] Idris MN, Sokrab TE. Post malaria cerebellar ataxia and ocular flutter: Report of two cases. *East Afr Med J* 1999;76:417–8.