

# Syndrome neurologique postpaludisme compliquant un paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Madagascar

## Post-malaria neurological syndrome complicating a *Plasmodium falciparum* malaria in Madagascar

R.A. Rakotoarivelo · S.H. Razafimahefa · R. Andrianasolo · F.H. Fandresena · M.M.O. Razanamparany · M.J.D. Randria · F. Rapelanoro Rabenja

Reçu le 14 juin 2011 ; accepté le 22 septembre 2011  
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Le syndrome neurologique postpaludisme (SNPP) est une complication rare du paludisme. Il survient habituellement après un paludisme grave. Nous rapportons un cas de SNPP compliquant un paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez un patient malgache. La prise en charge du SNPP est complètement différente d'un accès palustre. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).**

**Mots clés** Paludisme simple · *Plasmodium falciparum* · Syndrome neurologique postpaludisme · Hôpital · Antananarivo · Madagascar · Océan Indien

**Abstract** Post-malaria neurological syndrome is a rare complication of malaria. Typically, it occurs in case of severe malaria. Here we report a case in a Malagasy patient presenting a non-severe *Plasmodium falciparum* malaria complicated by post-malaria neurological syndrome. The management of such a syndrome is radically different from non-severe malaria. No specific treatment is needed. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).**

R.A. Rakotoarivelo (✉) · R. Andrianasolo · F.H. Fandresena · M.M.O. Razanamparany · M.J.D. Randria  
Service des maladies infectieuses,  
hôpital Joseph-Raseta-Befelatanana,  
CHU d'Antananarivo, 101, Antananarivo, Madagascar  
e-mail : rakotoarivelo.rivo@yahoo.fr

S.H. Razafimahefa  
Service de gastroentérologie, hôpital Joseph-Raseta-Befelatanana,  
CHU d'Antananarivo, 101, Antananarivo, Madagascar

F. Rapelanoro Rabenja  
Service de rhumatodermatologie,  
hôpital Joseph-Raseta-Befelatanana,  
CHU d'Antananarivo, 101, Antananarivo, Madagascar

**Keywords** Non-severe malaria · *Plasmodium falciparum* · Post-malaria neurological syndrome · Hospital · Antananarivo · Madagascar · Indian Ocean

## Introduction

Le syndrome neurologique postpaludisme (SNPP) est défini par la survenue d'un syndrome neurologique ou psychiatrique plusieurs jours ou semaines après un accès palustre à *Plasmodium falciparum* traité et guéri [6]. Il constitue une complication rare du paludisme. Son incidence est de 0,8 à 1,7 pour 1 000 cas de paludisme [6]. Le risque de survenue d'un SNPP est 300 fois plus élevé au cours d'un paludisme grave que lors d'un paludisme simple [6].

Nous rapportons un cas de SNPP compliquant un paludisme simple à *P. falciparum* chez un patient malgache.

## Observation

Un adolescent de 16 ans, habitant à Antananarivo depuis sa naissance, sans antécédents particuliers, a été admis dans le service des maladies infectieuses pour une fièvre à 39,5 °C, des céphalées et des vomissements évoluant depuis sept jours. Il revenait d'un séjour de trois semaines à Toamasina, deux semaines auparavant. À l'entrée, le patient était obnubilé avec un score de Glasgow à 13/15. Le reste de l'examen clinique était sans particularité. Le test de diagnostic rapide du paludisme, CareStart™ Malaria HRP2/pLDH Combo (AccessBio, Inc.) était positif en pLDH et en HRP2. La goutte épaisse/frottis mince était positive à *P. falciparum* avec une parasitémie à 0,87 %. L'hémogramme montrait une hémoglobulinémie à 114 g/l et des plaquettes à 63 G/l. La créatininémie et la bilirubinémie étaient normales. Il existait une cytololyse hépatique modérée (ALAT à 3,5 fois la

normale et ASAT à quatre fois la normale) et un syndrome inflammatoire avec une protéine C réactive (CRP) à 93 mg/l. Les hémocultures étaient négatives.

Le patient a reçu de la quinine injectable à la dose de 1 800 mg/j, après une dose de charge de 1 200 mg. À j3, il était apyrétique et ne vomissait plus. Son traitement par la quinine a été relayé par une association d'artésunate–amodiaquine par voie orale pendant trois jours. Il est sorti de l'hôpital à j7.

À j9 de la sortie de l'hôpital, soit à j23 du début de la maladie, il a été réhospitalisé pour des tremblements d'attitude et une confusion évoluant depuis deux jours. Il restait apyrétique avec un état hémodynamique correct et stable. À l'arrivée, il a présenté une crise convulsive généralisée. L'examen clinique retrouvait un syndrome cérébelleux avec une dysmétrie à l'épreuve doigt-nez, un élargissement du polygone de sustentation à la marche, une abasie et une asynergie. Il n'y avait ni déficit neurologique focalisé ni nystagmus. Le fond d'œil était normal. Le test de diagnostic rapide du paludisme, CareStart™ Malaria HRP2/pLDH Combo (AccessBio, Inc.) était positif en HRP2 seulement. La goutte épaisse et le frottis mince revenaient négatifs. L'hémo-gramme, la CRP, la créatininémie et les transaminasémies étaient normaux. La sérologie VIH était négative. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) retrouvait une méningite lymphocytaire normoglycorachique (leucocytes à 31 éléments/mm<sup>3</sup> dont 98 % de lymphocytes et protéinorachie à 2 g/l). La culture bactérienne et la recherche des antigènes solubles (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) étaient négatives. L'électroencéphalogramme et le scanner cérébral n'ont pas pu être réalisés. Le diagnostic de SNPP était retenu. Un traitement uniquement symptomatique de la crise convulsive par diazépam a été proposé. L'évolution a été favorable avec une disparition de tous les symptômes neurologiques en dix jours.

## Discussion

Dans cette observation, diverses maladies n'ont pas pu être éliminées telles que la fièvre de la vallée de Rift, la tuberculose et l'infection herpétique. Mais, devant cette méningo-encéphalite lymphocytaire apyrétique dont l'évolution était spontanément favorable et sans séquelles, compliquant un paludisme simple à *P. falciparum*, le diagnostic d'un SNPP a été retenu. Plusieurs formes cliniques de complications neuropsychiatriques après un accès palustre ont été rapportées dans la littérature. Une ataxie cérébrale retardée a été décrite par Senanayake en 1987 [10]. Puis, Nguyen et al. [6] ont utilisé en 1996 pour la première fois le terme « syndrome neurologique postpaludisme ». Schnorf et al. [9] ont proposé en 1998 de classer le SNPP en trois sous-types :

- une encéphalopathie localisée au cervelet, à l'origine de l'ataxie cérébelleuse isolée ou des tremblements d'attitude ;
- une encéphalopathie diffuse, mais non sévère, à l'origine d'une confusion, avec ou sans crise convulsive ;
- une encéphalopathie sévère à l'origine d'une aphasie, d'une myoclonie généralisée, d'une ataxie cérébelleuse, de déficits neurologiques et de tremblements d'attitude, ressemblant à une encéphalomyélite aiguë disséminée et répondant à la corticothérapie.

Le cas de notre patient se situe dans le deuxième sous-type de cette classification, avec la présence de convulsions, d'une confusion, d'une ataxie cérébelleuse et de tremblements d'attitude. Une méningite lymphocytaire, présente ici, est rencontrée dans 36 % des cas selon Nguyen et al. [6]. L'IRM cérébrale est habituellement normale [2,4,7,9,11] ou peut montrer un hypersignal non spécifique [1]. Elle peut révéler plus rarement la présence d'une ou de plusieurs lésions de la substance blanche supra- ou infratentorielle, parfois très étendue(s), comme au cours d'une encéphalomyélite aiguë disséminée [5,9].

La physiopathologie du SNPP n'est pas encore élucidée. Des hypothèses ont été avancées invoquant le rôle des antipaludiques et de la réaction immunitaire. Nguyen et al. [6] ont été les premiers à évoquer le rôle possible de la méfloquine comme inducteur de SNPP. Cette hypothèse a été récusée par des auteurs qui ont rapporté des SNPP survenant chez des patients traités par divers antipaludiques et n'ayant pas reçu de méfloquine [7,10], comme le nôtre. La présence du délai d'apparition des symptômes de 10 à 60 jours, généralement dans les deux mois qui suivent un accès palustre [1,2,4,5,7,9–11], plaide en faveur d'un mécanisme immunitaire. La concentration des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL 2 et IL 6) est augmentée dans le sang et le LCR au cours du paludisme grave, même après l'élimination de *P. falciparum* [11]. Cette situation est rencontrée aussi chez des patients présentant un SNPP et régresse après administration des corticoïdes [11]. Un SNPP consécutif à un paludisme simple est beaucoup plus rare [2,6]. Nguyen et al. [6] ont rapporté un cas sur 22 SNPP suite à un paludisme simple, et Forestier et al. [2] un cas de SNPP à j23 d'une rechute d'un paludisme simple. La persistance de l'antigène HRP2 spécifique de *P. falciparum*, qui reste détectable jusqu'à plus de quatre semaines de l'éradication des parasites [3], pourrait entretenir la réaction immunitaire. On peut supposer qu'une réponse inflammatoire importante prolongée, au cours d'un paludisme simple ou grave ou d'une rechute [2], est à l'origine du SNPP. De plus, le SNPP semble plus fréquent chez les sujets non immunisés ou semi-immunisés [7]. Tel était le cas de notre patient. À Antananarivo, la population n'a pas d'immunité, car la transmission du paludisme est très faible et saisonnière [8]. Cela peut expliquer que la majorité des cas de SNPP observés viennent des pays asiatiques, où le

paludisme est souvent hypoendémique, ou survienne chez des voyageurs de zones non endémiques. L'absence de cas rapportés chez des personnes vivant en Afrique continentale, une zone hyperendémique, confirme-t-elle cette hypothèse ou témoigne-t-elle que cette entité y est sous-diagnostiquée ou toujours prise pour un neuropaludisme ?

## Conclusion

Le SNPP doit être connu des cliniciens en Afrique où le paludisme sévit de façon endémique. Il faut y penser devant un tableau neurologique ou psychiatrique survenant dans les suites d'un accès palustre, après avoir éliminé une rechute ou un échec thérapeutique. Le traitement antipaludique n'est pas nécessaire, et un traitement seulement symptomatique est suffisant. Cette situation est difficile à gérer en contexte africain où le neuropaludisme reste une hantise et où la sensibilité et la spécificité de la goutte épaisse semblent peu satisfaisantes sur le terrain.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Falchook GS, Malone CM, Upton S, Shandera WX (2003) Post-malaria neurological syndrome after treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in the United States. Clin Infect Dis 37(2):e22–4. Epub 2003 Jul 7
2. Forestier E, Labe A, Raffinot D, et al (2011) Syndrome neurologique postpaludisme compliquant une rechute d'accès palustre à *Plasmodium falciparum* initialement traité par atovaquone–proguanil. Med Mal Infect 41(1):41–3
3. Kyabayinze DJ, Tibenderana JK, Odong GW, et al (2008) Operational accuracy and comparative persistent antigenicity of HRP2 rapid diagnostic tests for *Plasmodium falciparum* malaria in a hyperendemic region of Uganda. Malaria J 7(221)
4. Mizuno Y, Kato Y, Kanagawa S, et al (2006) A case of post-malaria neurological syndrome in Japan. J Infect Chemother 12(6):399–401
5. Mohsen AH, McKendrick MW, Schmid ML, et al (2000) Post-malaria neurological syndrome: a case of acute disseminated encephalomyelitis? J Neurol Neurosurg Psychiatry 68(3):388–9
6. Nguyen TH, Day NP, Ly VC, et al (1996) Post-malaria neurological syndrome. Lancet 348(9032):917–21
7. Prendki V, Elzière C, Durand R, et al (2008) Post-malaria neurological syndrome – Two cases in patients of African origin. Am J Trop Med Hyg 78(5):699–701
8. Rabarijaona LP, Arieu F, Matra R, et al (2006) Low autochthonous urban malaria in Antananarivo (Madagascar). Malar J 5(27)
9. Schnorf H, Diserens K, Schnyder H, et al (1998) Corticosteroid-responsive postmalaria encephalopathy characterized by motor aphasia, myoclonus, and postural tremor. Arch Neurol 55:417–20
10. Senanayake N (1987) Delayed cerebellar ataxia: a new complication of *falciparum* malaria? Br Med J (Clin Res Ed) 294(6582):1253–4
11. Zambito Marsala S, Ferracci F, Cecotti L, et al (2006) Post-malaria neurological syndrome: clinical and laboratory findings in one patient. Neurol Sci 27(6):442–4