

Méningo-encéphalite primitive à amibes libres : 1^{er} cas observé à Madagascar.

M. C. Jaffar-Bandjee (1)*, J. L. Alessandri (2), B. Molet (3), J. Clouzeau (4), L. Jacquemot (2), S. Sampéris (2) & JC Saly (1)

(1) Laboratoire de biologie, Centre hospitalier départemental Félix-Guyon Saint-Denis, La Réunion, France.

(2) Service de réanimation néo-natale, Centre hospitalier départemental Félix-Guyon Saint-Denis, La Réunion, France.

(3) Institut de parasitologie de Strasbourg, France.

(4) Service de pédiatrie, Centre hospitalier Saovinandriana, Madagascar.

*Correspondance : M. C. Jaffar-Bandjee Tel: 02 62 90 53 30, fax: 02 62 90 50 54. E-mail: mcjaffar@chd-fguyon.fr

Manuscrit n° 2590. "Clinique". Reçu le 12 août 2003. Accepté le 8 février 2004.

Summary: Primary amebic meningoencephalitis: 1st case observed in Madagascar.

The primary amebic meningoencephalitis is an acute suppurative infection that involves both the brain and the meninges. It is caused by *Naegleria fowleri* and is a very rare and fulminating condition, so far nearly always fatal. We report the first case in the area of Southern part of Indian Ocean that occurred in a 7-year old French boy living in Madagascar. It is assumed that the disease was contracted by swimming in warm fresh water in a lake of the Madagascar east coast. Clinical signs began 10-12 days after exposure, associating headache, vomiting and pyrexia (39-40°C). Upon admission in a Madagascar hospital, the patient was started on antibiotics, that did not control the disease and soon presented with a loss of consciousness and a delirium. He was transferred to Reunion island (Centre Hospitalier Départemental Félix-Guyon), where the diagnosis of primary amebic meningoencephalitis was confirmed. Therefore, he was started on high-dose of intraspinal amphotericin B, IV amphotericin B lipid complex and tetracycline. He developed myocarditis, diabetes insipidus, deep coma and subsequently died a week later. The diagnosis of amebic meningoencephalitis was based on:

- the cerebrospinal fluid examination that confirmed the diagnosis of purulent meningitis: 420 leucocytes (76% polynuclears, 14% lymphocytes), 90 red blood cells, and showed 50 ameboid trophozoites per 100 leucocytes, approximately 20 µm in size.

- the flagellate transformation test in distilled water showed two anterior flagellas that confirmed the genus *Naegleria*.

Résumé:

La méningo-encéphalite primitive (MEAP) à amibes libres est une atteinte neurologique rare, mais gravissime, due à des amibes telluriques du groupe *Limax*. Nous rapportons le premier cas dans la région des Mascareignes de l'Océan Indien chez un petit Français de 7 ans habitant à Madagascar. L'origine de la contamination serait probablement une baignade dans les eaux douces d'un lac sur la côte est de Madagascar.

Les troubles débutent 10-12 jours plus tard avec maux de tête, vomissements, fièvre à 39-40 °C. L'enfant est hospitalisé à l'Hôpital d'Antananarivo. Devant la persistance des signes cliniques malgré le traitement antibiotique, l'enfant est rapatrié au Centre hospitalier départemental de La Réunion où le diagnostic de MEAP est aussitôt porté (soit 6 jours après le début des signes). Malgré le traitement par amphotéricine IV, amphotéricine B liposomale et tétracycline, l'enfant décède une semaine plus tard dans un tableau de coma avec atteinte du tronc, de diabète insipide et de myocardite. Le diagnostic a été établi sur:

- l'examen direct du LCR qui a montré: une méningite purulente (420 leucocytes: 76 % polynucléaires, 14 % lymphocytes, 10 % monocytes et 90 hématies) et la présence d'amibes mobiles (50 pour 100 leucocytes) bien visibles en contraste de phase et mesurant environ 20 µm;

- le test de transformation flagellaire en eau distillée (apparition de 2 flagelles antérieurs en 48 heures) a confirmé le genre *Naegleria*.

**primary amebic meningitidis
Naegleria fowleri
free-living ameba
Limax
bathe
hospital
Madagascar
Indian Ocean**

**méningo-encéphalite
Naegleria fowleri
amibe libre
Limax
baignade
hôpital
Madagascar
Océan Indien**

Introduction

La méningo-encéphalite amibienne primitive (MEAP) est une atteinte neurologique rare mais grave, due à des amibes telluriques libres du groupe *Limax*. La première

publication a été rapportée par FOWLER et CARTER en 1965 en Australie (9), puis des cas ont été décrits aux États-Unis et en Tchécoslovaquie (1, 13). Contrairement aux amibes libres des genres *Acanthamoeba* et *Balamuthia* (3, 14) qui, généralement, atteignent les sujets immunodéprimés, celles du

genre *Naegleria*, en l'occurrence l'espèce *fowleri*, concernent des sujets immunocompétents en bonne santé. Ces amibes vivent dans des eaux douces dont la température dépasse 25 °C. Après pénétration par voie nasale favorisée par une baignade, ces parasites provoquent des lésions méningo-cérébrales suppuratives ou oculaires graves (1, 6, 13).

Ces amibes libres sont de distribution ubiquitaire. Des cas de MEAP ont été rapportés dans toutes les parties du monde, tant en zone tropicale que tempérée (19). De 1965 à 1998, environ 350 ont été recensés. La majorité de ces cas étaient mortels (2, 10, 17) ; quelques rares guérisons ont été rapportées à ce jour, environ une dizaine (4, 12, 14, 20). Des cas ont été recensés en Afrique: Nigeria, Zambie, Afrique du Sud (11, 16). Nous rapportons le premier cas dans la région de l'archipel des Mascareignes de l'Océan Indien.

Observation

Un garçon de 7 ans, d'origine métropolitaine et vivant à Madagascar depuis plus de 5 ans, présente depuis 2 jours des céphalées, des vomissements et une fièvre à 39-40 °C; il est traité à la maison par paracétamol et cotrimoxazole. Devant l'absence d'amélioration, il est vu par le médecin-traitant qui découvre une raideur de la nuque, une obnubilation et un nystagmus. L'enfant est alors hospitalisé à l'hôpital d'Antananarivo. Il s'agit de l'aîné d'une fratrie de quatre enfants en bonne santé. Comme antécédents personnels, on note une adénoïdectomie et une paracentèse.

A J0, à l'examen clinique, l'enfant présente un état de déshydratation marqué, une photophobie, une obnubilation et un signe de Kernig. Une ponction lombaire ramène un liquide trouble, avec 150 hématies/mm³, 1 000 leucocytes/mm³ (70 % de polynucléaires, 30 % de lymphocytes), une hyperprotéinorachie à 1,82 gr/l et une hypoglycorachie à 0,60 mmol/l. L'examen direct revient négatif, de même que la recherche des antigènes solubles (pneumocoque, méningocoque A et C, *Haemophilus*). La numération montre une leucocytose à 13 000 giga/l avec prédominance de polynucléaires. La CRP est à 150 mg/l. Devant les résultats de la ponction lombaire, une antibiothérapie à visée antipneumococcique est instaurée (ceftriaxone 2 gr/j et gentamicine 80 mg/j). L'évolution est défavorable, avec à J1 l'apparition d'épisodes de plafonnement du regard. A J2, le tableau se complique de vomissements sanglants, de nouveaux épisodes de plafonnement du regard et de l'apparition d'un diabète insipide (hyponatrémie à 121 mmol/l, hypokaliémie à 2,5 mmol/l); l'enfant est alors évacué sur le Centre hospitalier départemental Félix Guyon à Saint-Denis de La Réunion. A son arrivée dans le service de réanimation pédiatrique, l'examen clinique montre une obnubilation importante, une mydriase réactive, une nuque raide et des mouvements cloniques du membre supérieur droit. Un cathéter central est posé et l'enfant est intubé et ventilé. Une tomodynamométrie cérébrale est réalisée, ne montre rien d'anormal, pas de signe d'abcès ni d'hémorragie. A J3, une ponction lombaire est réalisée, retrouvant la méningite purulente (90 hématies, 420 leucocytes, 76 % de polynucléaires, 14 % de lymphocytes, 10 % de monocytes), mais surtout, à l'examen direct, on voit la présence d'amibes mobiles, nombreuses: 50 pour 100 leucocytes. L'examen biochimique retrouve l'hyperprotéinorachie à 3,16 gr/l et l'hypoglycorachie à 1,4 mmol/l ainsi qu'un hypochlorurorachie à 83 mmol/l et une augmentation de l'acide lactique à 16,2 mmol/l. Un traitement associant l'amphotéricine B à fortes doses en intraveineux et en intra-thécal et de la vibramycine est commencé. Le patient présente ensuite des clonies de la tête et du membre supérieur gauche, des mouvements saccadés en flexion des doigts; traités par phénobarbital et clonazépam. Un premier EEG est réalisé, montrant quelques complexes en temporal gauche, sans périodicité. A J4, l'évolution est émaillée de complications cardiaques: pointes de

tachycardie à 180-200/mn et hypotension à 55/20, d'une hypothermie et d'une septicémie nosocomiale à *Klebsiella oxytoca* présentant une β -lactamase à spectre élargi, pour laquelle on ajoute au traitement de l'imipénème et de la gentamicine. Un deuxième EEG revient très pathologique, très aggravé, quasi plat, il ne subsiste en amplitude maximale que quelques ondes lentes temporales gauches. A J5, le malade est en coma de stade IV. Une deuxième tomodynamométrie est réalisée à J9 qui montre une œdème cérébral diffus avec engagement transtentorial et une hémorragie méningée, et le patient décède.

Diagnostic biologique

Le diagnostic a été posé sur la présence des amibes sur l'état frais du liquide céphalo-rachidien, à l'examen direct et en contraste de phase. Il s'agit de trophozoïtes de 15-30 μ m, très mobiles, avec un cytoplasme granuleux. Les pseudopodes sont caractéristiques, en forme de bulles, comme des mouvements éruptifs simultanément dans toutes les directions, donnant l'impression d'un bouillonnement (5). A la coloration par le May-Grünwald-Giemsa, le noyau unique est rose et le cytoplasme vésiculeux est bleu (photos 1 et 2).

Photo 1.

Forme végétative d'amibe libre colorée par le May-Grunwald-Giemsa (Grossissement X 1000) dans le LCR.

Vegetative form of free-living ameba colored with May-Grunwald-Giemsa (magnification X 1000) in CSF.

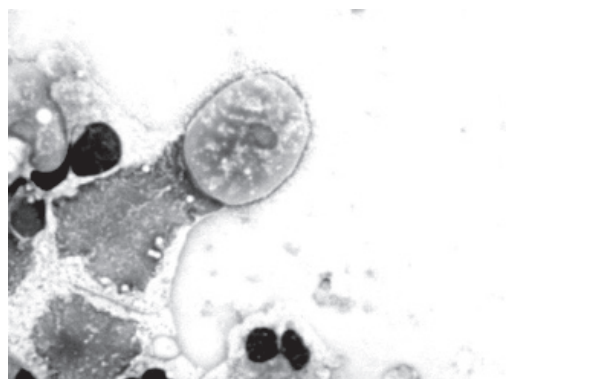
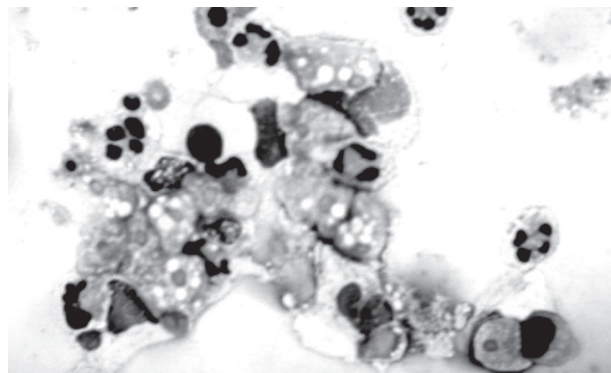


Photo 2.

Forme végétative d'amibe libre colorée par le May-Grunwald-Giemsa (Grossissement X 400) dans le LCR.

Vegetative form of free-living ameba colored with May-Grunwald-Giemsa (magnification X 400) in CSF.



Mais la principale caractéristique qui différencie le genre *Naegleria* du genre *Acanthamoeba* est l'aptitude des *Naegleria* à se transformer dans certaines conditions en formes munies de flagelles à l'extrémité antérieure de l'amibe. Effectivement, en conditions nutritionnelles pauvres (eau distillée), après

une incubation de 2 jours, nous avons observé la transformation du trophozoïte en forme flagellée. La forme flagellée est elliptique ou en forme de poire et comporte 2 flagelles à son extrémité antérieure (15). Des essais de cultures ont été réalisés par le Docteur MOLLET de l'Institut de parasitologie de Strasbourg sur le LCR, une dizaine de jours plus tard, mais sans succès.

Discussion

À l'interrogatoire des parents, on retrouve une dizaine de baignades en piscine, en lagon, et surtout dans un lac d'eau douce stagnante où l'eau était particulièrement chaude (lac Ampitabé sur la côte est de Madagascar). C'est bien probablement les baignades dans ce lac qui ont été à l'origine de l'infestation. En effet, l'eau douce représente le milieu naturel des amibes libres. La présence de température élevée, de particules organiques, de bactéries, de nutriments, sont autant de facteurs favorisant la croissance et la multiplication de ces protozoaires (1, 13, 19).

Comme dans la majorité des cas décrits, notre observation retrouve les caractéristiques épidémiologiques des MEAP: garçon de 7 ans s'étant baigné dans une eau douce chaude et stagnante. On peut néanmoins évoquer des facteurs favorisants, sinon de prédisposition. En effet, des quatre enfants de la fratrie qui s'étaient baignés, seul l'aîné a été infesté. On peut souligner dans ses antécédents deux interventions concernant la sphère ORL, une adénoïdectomie et une paracentèse qui peuvent représenter des facteurs favorisant la porte d'entrée. Certains auteurs ont démontré le rôle de l'immunité humorale (7, 8). En effet, les populations développent une immunité biologiquement décelable; vu la rareté des cas rapportés en dépit d'une exposition apparemment généralisée, cette immunité semble bien efficace. Dans notre cas, de façon inexplicée, nous avons observé une lymphopénie à 600/mm³ et une protéinémie à 47 gr/l à l'entrée du patient au CHD, alors que la numération initiale à Madagascar 2 jours plus tôt montrait un taux de lymphocytes autour de 1500/mm³. Le rapport CD4/CD8 était normal, à 3,13. Ces constatations laissent supposer une anomalie dans la réponse de l'immunité humorale, possiblement en rapport avec l'adénoïdectomie et la paracentèse.

Le traitement n'est que symptomatique. Les molécules les plus efficaces, du moins sur le plan expérimental, restent l'amphotéricine B par voies intraveineuse et intrathécale, ainsi que la rifampicine, les tétracyclines, le miconazole (18).

Naegleria fowleri a été isolée dans l'eau des piscines publiques, des établissements thermaux, des sources d'eau chaude naturelle, des mares chauffées par le soleil, et même de l'eau du robinet.

La prophylaxie est basée sur l'évitement des bains en eaux douces dont la qualité sanitaire est douteuse et sur la surveillance des piscines; cette surveillance implique l'élimination des matières organiques, le renouvellement de l'eau, le nettoyage fréquent des bords et du fond, et surtout, le maintien d'une chloration suffisante. Les amibes libres ainsi que les formes kystiques sont sensibles à l'eau de Javel. La valeur réglementaire en France du taux de chlore dans les piscines est de 0,2 à 0,5 mg/l à la sortie des bassins (1, 3).

D'un point de vue de santé publique, il est aujourd'hui difficile de faire état des facteurs épidémiologiques, du fait de la rareté de la maladie, malgré la distribution ubiquitaire du parasite. Les cas sont probablement sous-estimés. Il est donc important d'attirer l'attention des médecins et des biologistes sur la qualité de l'examen direct de tout LCR devant une méningite ou une méningo-encéphalite, en particulier devant un LCR à liquide purulent qui ne pousse pas sur les milieux habituels.

Références bibliographiques

1. BARD D & LAMBROZO J – Les méningo-encéphalites et encéphalites à amibes libres. *Méd Mal Infect*, 1992, **22**, 698-705.
2. BARNETT ND, KAPLAN AM, HOPKIN RJ, SAUBOLLE MA & RUDINSKY MF – Primary amoebic meningoencephalitis with *Naegleria fowleri* clinical review. *Pediatr Neurol*, 1996, **15**, 230-234.
3. BOUREE P – Méningo-encéphalite primitive amibienne. *Rev Prat*, 1996, **10**, 17-19.
4. BROWN RL – Successful treatment of primary amoebic meningoencephalitis. *Arch Intern Med*, 1992, **152**, 1330-1331.
5. CIUREA-VAN SAANEN – Etude morphologique au microscope optique à contraste de phase de 15 espèces d'amibes libres du groupe *Limax*. *Méd Mal Infect*, 1982, **12**, 397-403.
6. DE JONCKHEERE JF, VANDIJCK P & VAN DE VOORDE H – The effect of thermal pollution on the distribution of *Naegleria fowleri*. *J Hyg*, 1975, **75**, 7-13.
7. DUBRAY BL, WILHELM WE & JENNINGS BR – Serology of *Naegleria fowleri* and *Naegleria lovaniensis* in a hospital survey. *J Protozool*, 1987, **34**, 322-327.
8. FERRANTE A & ROWAN-KELLY B – The role of antibody in immunity against experimental *Naegleria meningoencephalitis*. *Immunology*, 1988, **64**, 241-244.
9. FOWLER M & CARTER RF – Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp. A preliminary report. *Br Med J*, 1965, **2**, 740-742.
10. HANNISCH W & HALLAGAN LF – Primary amoebic meningoencephalitis: A review of the clinical literature. *Wilderness Environ Med*, 1997, **8**, 211-213.
11. LAWANDE RV, MACFARLANE JT, WEIR WR & AWUNOR-RENNER C – A case of primary amoebic meningoencephalitis in a Nigerian farmer. *Am J Trop Med Hyg*, 1980, **29**, 21-25.
12. LOSCHIAVO F, VENTURA-SPAGNOLO T, SESSA E & BRAMANTI P – Acute primary meningoencephalitis from *entamoeba Naegleria fowleri*. Report of a clinical case with a favourable outcome. *Acta Neurol*, 1993, **15**, 333-340.
13. MARTINEZ AJ & VISVESVARE GS – Free-living, amphizoic and opportunistic amoebas. *Brain Pathol*, 1997, **7**, 583-98.
14. MOORE MB, CULLEY JP, LUCKENBACH MB, GELENDER H, NEWTON C *et al.* – *Acanthamoeba* keratitis associated with soft contact lenses. *Am J Ophthalmol*, 1985, **100**, 396-403.
15. PUSSARD M – Morphology of free-living amoebas. Importance and principles of study. *Ann Soc Belg Méd Trop*, 1974, **54**, 249-257.
16. SCHOEMAN CJ, VAN DER VYVER AE & VISVESVARA GS – Primary amoebic meningo-encephalitis in Southern Africa. *J Infect*, 1993, **26**, 211-214.
17. SUGITA Y, FUJII T, HAYASHI I, AOKI T, YOKOYAMA T *et al.* – Primary amoebic meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*: an autopsy case in Japan. *Pathol Int*, 1999, **49**, 468-470.
18. TIEWCHAROEN S, JUNNU V & CHINABUT P – *In vitro* effect of antifungal drugs on pathogenic *Naegleria* spp. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2002, **3**, 38-41.
19. VISVESVARA GS & STEHR-GREEN – Epidemiology of free-living amoeba infections. *J Protozool*, 1990, **37**, 255-335.
20. WANG A, KAY R, POON WS & NG HK – Successful treatment of amoebic meningoencephalitis in a Chinese living in Hong Kong. *Clin Neurol Neurosurg*, 1993, **95**, 249-252.