

PARTIE IV

Neuropaludisme

67

Physiopathologie du neuropaludisme

R.LAROCHE, P. HOVETTE, P. GODON, J.E. TOUZE

HIA, Laveran, Marseille, France.

La physiopathologie du neuropaludisme, secondaire au parasitisme par *P. falciparum*, n'est pas toujours clairement élucidée en l'absence de modèle animal transposable à la pathologie humaine.

Mécanismes principaux

Les constatations anatomiques nécropsiques ne montrent pas de corrélation anatomo-clinique nette et si la séquestration des hématies parasitées prédomine dans les capillaires cérébraux, elle est également présente dans les autres viscères.

Dans les formes létales, le décès survient le plus souvent dans un tableau de défaillance polyviscérale.

La première hypothèse émise est celle d'une **réduction du flux sanguin capillaire** cérébral due à la moindre déformabilité des hématies parasitées (phénomène du *Sludge*) induisant une **anoxie cérébrale**. Vient ensuite la théorie de **l'augmentation de la perméabilité capillaire** basée sur des constatations nécropsiques de Rigdon et des travaux de Maegaith et Fletcher [1-2]. Ces auteurs démontrèrent une augmentation de la perméabilité capillaire par l'épreuve de l'albumine marquée chez le singe rhésus, réversible sous hydrocortisone, chloroquine et mépacrine. L'altération de la barrière hémato-encéphalique est suivie d'un œdème cérébral et d'une hémococoncentration locale responsable du *Sludge*.

Divers arguments vont à l'encontre de ces théories :

- le singe rhésus infecté par *P. knowlesi* est un mauvais modèle présentant rarement un coma,
- le rapport albuminémie / albuminorachie est normal,
- la pression du LCR est habituellement normale,
- la tomодensitométrie cérébrale ne visualise pas d'œdème,
- les corticoïdes ont un effet délétère.

Deux hypothèses sont aujourd'hui plus spécialement étayées

La théorie mécanique : elle privilégie le rôle majeur de l'obstruction des capillaires cérébraux par les hématies parasitées retrouvées tant en microscopie électronique qu'en immunocytochimie et complète l'explication rhéologique du *Sludge*. Cette théorie mécanique met l'accent sur le phénomène de **cytoadhérence des hématies parasitées**.

Les globules rouges parasitées (GRP) par des formes âgées de *P. falciparum* (trophoïtes âgés, schizontes ou rosaces) développent à leur surface des protubérances appelées *Knobs*. Ce sont des protéines malariques à potentiel antigénique (HRP1, EMP1, EMP2). Véritables ponts cellulaires, ils entraîneraient la liaison des GRP aux hématies non parasitées (rosettes) et aux récepteurs spécifiques des endothélocytes (protéines CD 36, thrombospondine, ICAM1).

La cytoadhérence dépendrait donc de la formation de rosettes (GR sains + GRP) et de l'adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales (*Knobs* et récepteurs endothéliaux). Elle serait responsable de la réduction du flux cérébral.

La théorie immunologique : mal établie, elle repose sur l'expérimentation animale.

La réponse immune dans le paludisme fait intervenir l'immunité humorale et cellulaire et l'activation du complément mais les lésions de vascularite attendues sont exceptionnellement retrouvées chez les patients décédés d'accès pernicieux. La ciclosporine A, les corticoïdes sont d'ailleurs sans effet.

Le rôle des cytokines (INF, TNF, IL2) fait l'objet de nombreux travaux :

- des taux de TNF α élevés sont corrélés à une surmortalité et aux manifestations neurologiques ;
- le TNF alpha multiplierait les récepteurs endothéliaux (ICAM1) aux hématies parasitées provoquant la cytoadhérence ;
- d'autres cytokines interviendraient dans le neuropaludisme mais la difficulté de leur dosage (brièveté de leur demi-vie de quelques minutes), leurs interactions, rendent difficiles l'interprétation des données recueillies.

Facteurs aggravants, défaillance polyviscérale

En dehors de ces facteurs mécaniques et immunologiques, d'autres atteintes viscérales jouent un rôle majeur dans la mortalité des formes graves du paludisme à *P. falciparum* :

L'hypoglycémie est responsable de troubles de la conscience, de convulsions, de coma. Son association aux séquelles neurologiques est significative. En Thaïlande elle est retrouvée dans 8 % du APP de l'adulte ; en Gambie et au Malawi : 26 % et 36 % des accès pernicieux de l'enfant s'accompagnent d'hypoglycémie.

Divers mécanismes sont invoqués (hyperinsulinisme induit par la quinine, altération de la néoglycogénèse hépatique, augmentation des besoins locaux en glucose...).

L'anémie est corrélée à une surmortalité et à une plus grande fréquence des séquelles neurologiques chez l'enfant. Elle répond à des mécanismes intriqués : hémolyse parasitaire, hémolyse auto-immune, dysmyélopoïèse, séquestration splénique et capillaire.

La thrombopénie est de nature immunologique et la coagulation intraveineuse disséminée (CIVD) est exceptionnelle.

L'ictère est lié à l'hémolyse et à l'insuffisance hépatique secondaire à la réduction du flux splanchnique.

Un syndrome de malabsorption peut être rattaché à cette même réduction du flux splanchnique, bien que le rôle d'endotoxines bactériennes et des cytokines soit probable.

L'insuffisance rénale est multifactorielle : nécrose tubulaire aiguë, néphropathie ischémique par réduction du flux sanguin cortical, hémoglobinurie, acidose métabolique, déshydratation...

L'œdème pulmonaire est dû à une surcharge hydrique liée à une réhydratation intempestive ou œdème lésionnel et à une augmentation de la perméabilité capillaire sous l'effet d'endotoxines et de cytokines.

Conclusion

L'accès pernicieux palustre, longtemps considéré comme une simple érythrocytopathie, relève de mécanismes complexes, intriqués, incomplètement élucidés.

Le rôle des cellules endothéliales où intervient le rôle des cellules de l'immunité (lymphocyte T4, macrophage, "cascade" de cytokines).

L'approche physiopathologique actuelle montre l'inutilité des corticoïdes à visée anti-œdème cérébral et ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles, d'une "immunothérapie antipernicieuse". C'est une voie de recherche où des anticorps spécifiques (antirécepteurs endothéliaux, anti-rosettes, anti-cytokines) seraient capables d'inhiber ou de lever la séquestration capillaire des hématies parasitées.

Références

1. Maegaith B.G., Fletcher A. (1972). The pathogenesis of mammalian malaria. *Adv Parasitol* ; 10 : 49-75.
2. Rigdon R.H. (1942). Pathological lesions in the brain in malaria. *South Med J* ; 37:687-694.

68

Mécanismes cellulaires d'induction du Tumor Necrosis Factor par *Plasmodium falciparum*

S. PICOT*, F. PEYRON**, J.P. VUILLEZ***, G. BARBE***, A. DONADILLE*, P. AMBROISE-THOMAS*

* URA 1344 CNRS, Grenoble, France.

** Université Claude-Bernard, Lyon, France.

*** Hôpital Michallon, Grenoble, France.

La pathologie observée au cours du neuropaludisme est due en partie à l'action de médiateurs endogènes de la réponse immunitaire sécrétés par l'hôte sous l'influence du parasite. Ces médiateurs peuvent avoir des effets délétères lorsqu'ils sont sécrétés en trop grande quantité ou de façon inappropriée. Le Tumor Necrosis Factor (TNF) semble impliqué dans la physiopathologie du neuropaludisme. En effet, des résultats obtenus *in vivo* et *in vitro* permettent de supposer que sa surproduction est un des éléments clés du déterminisme des complications cérébrales du paludisme. Nous avons mis en évidence le rôle joué par certains antigènes solubles de *Plasmodium falciparum* dans l'induction de la sécrétion de TNF. Le but de cette étude était d'analyser les mécanismes cellulaires régissant la production de TNF *in vitro*, après stimulation par des antigènes parasitaires.

Matériel et méthodes

Des monocytes ont été isolés à partir de sang provenant de donneurs sains n'ayant jamais séjourné en zone d'endémie palustre, par centrifugation sur gradient de Ficoll. Les macrophages ont été recueillis par adhésion après incubation une nuit à 37° C, puis sti-

mulés soit par du LPS, soit par un surnageant de culture de *Plasmodium falciparum* dont le pouvoir TNF inducteur avait été vérifié. Une pré-incubation a été réalisée à l'aide de divers inhibiteurs métaboliques de façon à mettre en évidence les mécanismes impliqués dans la transduction du signal. Réactifs : 1-(5-isoquinolinylsulfonyl)-2-méthyl-piperazine (H7) (1-100 μ M), N-(6-amino-hexyl)-5-isoquinolinesulfonamide (W7) (5-500 μ M), calcium ionophore A-23187 (5-500nM), indométhacine (1-100 μ M), ibuprofen (1-100 μ M), polymyxine b (0, 1-10 μ g / ml), toxine cholérique (0, 1-100ng / ml), cycloheximide (0, 1-10 μ M), staurosporine (1-100 μ M). Les principales voies métaboliques explorées par ces produits sont schématisées dans la Figure 1. Le TNF a été dosé par ImmunoRadioMetric Assay (IRMA Medgenix, Fleurus, Belgium) dans le surnageant de culture 18 heures après stimulation par les antigènes de *Plasmodium falciparum*.

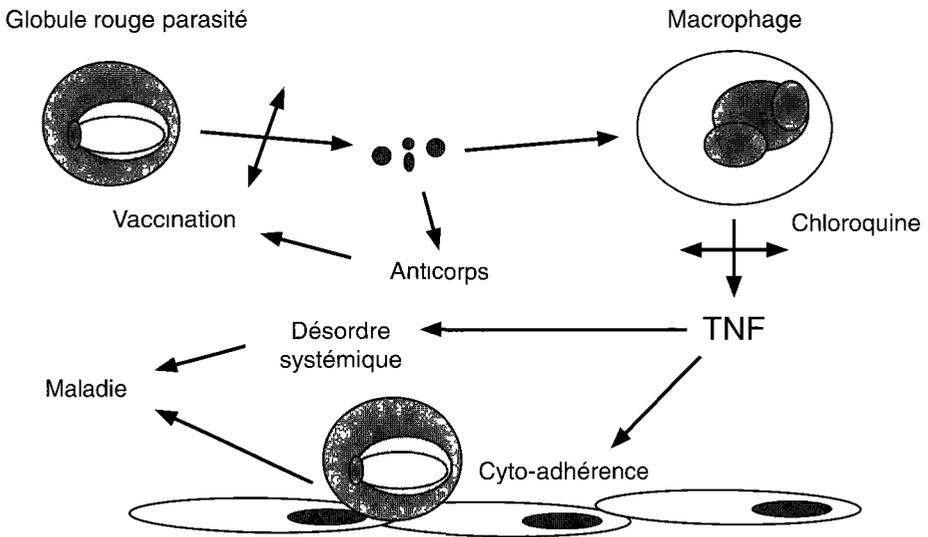


Figure 1. Représentation schématique des diverses possibilités pour interrompre la surproduction de TNF au cours de l'accès palustre.

Résultats

Les résultats que nous présentons décrivent les mécanismes de stimulation des macrophages par les antigènes parasitaires par comparaison avec le lipopolysaccharide. Pour chaque expérience, les macrophages ont été pré-incubés avec des doses croissantes d'inhibiteurs, puis stimulés. Les pourcentages de sécrétion de TNF représentent la comparaison du taux obtenu par rapport à un témoin stimulé sans inhibiteur.

L'indométhacine inhibe la sécrétion de TNF induite par les antigènes parasitaires à l'inverse de celle induite par le LPS. Cependant, cet effet n'est pas confirmé par l'emploi de l'ibuprofène, autre inhibiteur de la cyclo-oxygénase. Le H7 inhibiteur des protéine

kinases sérine / thréonine inhibe de la même façon la sécrétion induite par le LPS et les antigènes parasitaires (l'hyperstimulation observée avec les antigènes pour la dose médiane de H7 est aberrante et n'a pas été retrouvée lors d'essais ultérieurs). En revanche, l'effet de W7, autre inhibiteur des protéine kinases sérine / thréonine semble moins important quel que soit le stimulant utilisé, mais l'inhibition existe aux doses élevées. La toxine cholérique inhibe la sécrétion de TNF de façon identique pour les deux stimulants alors que le calcium ionophore n'intervient pas. La polymyxine b inhibe uniquement la réponse induite par le LPS.

Discussion

L'induction de la sécrétion de TNF par les antigènes de *Plasmodium falciparum* semble faire intervenir plusieurs mécanismes dont certains sont différents de ceux connus pour la transduction du signal induit par le LPS (Figure 2).

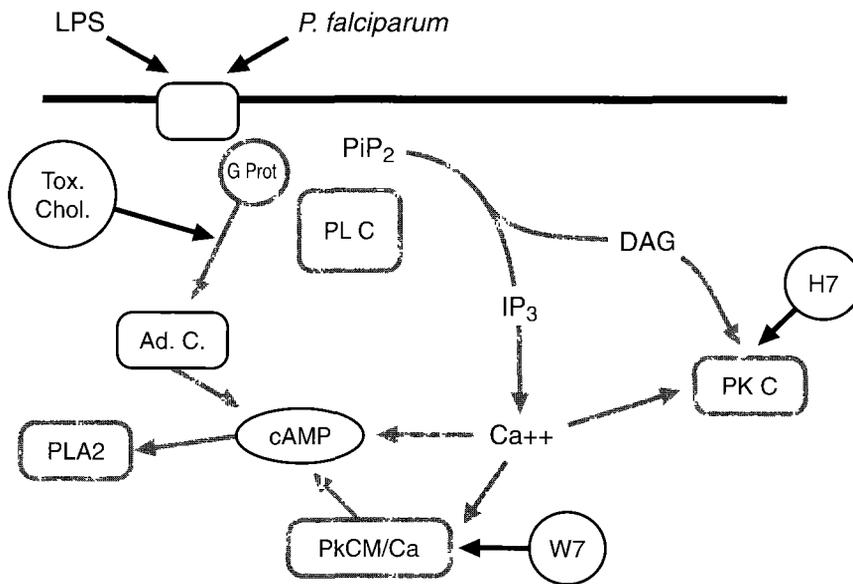


Figure 2. Représentation schématique des voies de transmission du signal explorées, avec le point d'impact de certains inhibiteurs. Abréviations : LPS : lipopolysaccharide ; Tox. chol. : toxine cholérique ; G. Prot. : protéine G, sous-unité alpha ; PiP₂ : phospho-inositol diphosphate ; PLC : phospholipase C ; Ad. C. : adenylate cyclase ; PLA2 : phospholipase A2 ; cAMP : AMP cyclique ; DAG : diacyl-glycérol ; PKC : protéine kinase C ; PkCM/Ca : protéine kynase calmoduline/calcium dépendante.

L'inhibition induite par la toxine cholérique met en évidence l'implication probable d'une G protéine. Les protéine kinases semblent jouer un rôle important dans la mesure où H7 (inhibiteur de la PKC) et W7 (inhibiteur de la Ca / Calmoduline-PK) bloquent la

sécrétion de TNF. L'absence d'efficacité du calcium ionophore dans notre système ne remet pas en cause le rôle du calcium en tant que messager intracellulaire. En effet, l'augmentation de la concentration intracellulaire du calcium n'est pas suffisante pour induire une sécrétion alors que l'inhibition de la calmoduline diminue cette réponse. Cela laisse supposer que la transduction du signal se fait par l'association du système calcium-calmoduline et de la protéine kinase C. Cependant, il est probable que d'autres seconds messagers soient impliqués. Notamment le rôle de la cyclo-oxygénase n'a pu être déterminé avec précision ; pourtant il a été démontré que les prostaglandines ont un rôle régulateur sur la sécrétion de TNF. De même, le rôle de la phospholipase C n'a pas encore été exploré. L'étude de ces diverses voies métaboliques se heurte au manque de spécificité des inhibiteurs métaboliques les plus classiques et à l'intrication profonde de ces voies de transmission du signal.

Perspectives

Une meilleure connaissance des mécanismes cellulaires impliqués dans la régulation de la sécrétion de TNF au cours du paludisme doit permettre d'intervenir sur cet aspect de la relation hôte / parasite. La prévention de la surproduction de TNF pourrait réaliser une prophylaxie de la gravité de la maladie plutôt que de la maladie elle-même. Pour ce faire, plusieurs directions sont actuellement explorées et elles sont schématisées dans la Figure 1. Certains des antigènes parasitaires induisant la surproduction de TNF ont été caractérisés et pourraient faire l'objet soit d'un vaccin anti-maladie par opposition au vaccin anti-parasite selon le concept développé par Playfair, soit d'une sérothérapie. Par ailleurs, nous avons récemment mis en évidence l'action inhibitrice de la chloroquine sur la sécrétion de TNF, indépendamment de la chimiosensibilité de la souche. Ce mécanisme, s'il se confirmait *in vivo*, pourrait représenter une nouvelle prophylaxie de la gravité du paludisme, même en zone de résistance.

69

Paludisme cérébral. Etude morphopathologique

J.R. ARAUJO*, F. DUARTE**, C.M. AVILA**, A.V. OLIVEIRA**

* *Universidade Federal Fluminense, Niterio, Brésil.*

** *Federal University, Rio de Janeiro, Brésil.*

Le paludisme est un des plus importants problèmes de santé publique au Brésil, particulièrement dans la région d'Amazonie où on estime à environ 938 736 le total des cas en 1990/91.

La morbidité et la mortalité du paludisme sont causées en premier lieu par *Plasmodium falciparum* et l'atteinte du système nerveux central est d'une importance majeure. Le but de cette étude est de réaliser un examen neuropathologique des principales altérations du système nerveux central à l'autopsie de 14 patients, provenant pour la plupart de la région d'Amazonie, et de déterminer la topographie des lésions, leur intensité et les mécanismes pathogéniques.

Matériel et méthodes

Quatorze cas présentaient une forme aiguë neurologique de paludisme à *Plasmodium falciparum* avec coma et décès en peu de jours. Après autopsie, le cerveau était fixé dans 10 % de formol et inclus dans la paraffine pour l'étude microscopique. Les lames étaient colorées par l'hématoxyline éosine, le luxol bleu rapide, le PAS et une imprégnation argentophile selon la méthode de Hirano-Zimmerman. L'âge, le sexe et les signes cliniques sont rapportés dans le Tableau I. Les anomalies histopathologiques macroscopiques et microscopiques sont rapportées dans les Tableaux II et III.

Tableau I. Paludisme cérébral. Anomalies cliniques.

Cas n°	Sexe	Age	Origine	Durée de la maladie	Signes cliniques	Signes neurologiques
1	M	12 ans	Angola	15 jours	fièvre, myalgie, vomissements, choc	crises, stupeur, coma
2	F	25 ans	Amazonie	14 jours	fièvre, myalgie, atteinte rénale	migraine, confusion, stupeur, coma
3	F	19 ans	Angola	7 jours	fièvre, jaunisse, myalgie, atteinte rénale	confusion, stupeur
4	F	6 mois	Amazonie			
5	M	30 ans	Amazonie	5 jours	fièvre, jaunisse	crises, raideur de la nuque, coma
6	M	35 ans	Amazonie	1 mois	fièvre, jaunisse, vomissements, hémorragies, atteinte rénale	coma
7	M	28 ans	Amazonie			
8	M	8 ans	Amazonie		anémie, toxémie	coma
9	M	36 ans	Amazonie			
10	M	19 ans	Amazonie			
11	M	21 ans	Amazonie	9 jours	vomissements jaunisse, fièvre, myalgie, douleurs abdominales	migraines, agitation,
12	F	17 ans	Amazonie	14 jours	fièvre, anémie, hémorragies	migraines, crises confusionnelles, coma
13	M	11 ans	Amazonie		coagulation intravasculaire disséminée	
14	M	28 ans	Amazonie		jaunisse, hépatosplénomégalie	

Tableau II. Paludisme cérébral. Anomalies macroscopiques.

Cas n°	Congestion	Hémorragies pétéchiales (léptoméninges)	Cédème cérébral	Paleur (substance grise)	Hémorragies purpuriques (substance blanche)
1	+	+	++	+	++
2	+	+++	+	+	+++
3	++	+	+	+	++
4	++	+	++	+	+
5	+++	++	+++	+	++
6	+	+	+++	+	+
7	+	+	+	+	+
8	++	+++	++	+	+++
9	++	+	+	+	+

10	+++	+	+	+	+
11	+++	+	+++	+	+
12	+++	+	+	+	+
13	+++	+	+++	+	+
14	+++	++	++	+	+++
+ Moyen		++ Modéré	+++ Marqué		

Tableau III. Paludisme cérébral. Anomalies microscopiques.

Cas n°	Congestion vasculaire	Lésions endothéliales	Parasite vasculaire	Parasite tissulaire	Hémorragies	Œdème	Infiltration péri-vasculaire de mononucléaires	Démyélinisation périvasculaire	Nodules de Durck
1	+++	+	+++	+	+++	+	+	+	+
2	++	+	++	+++	+++	+	+	+++	+
3	+++	+	+	++	+	+	+	+	+
4	++	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+++	+	+++	+++	+++	+	+	+	++
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+++	+	+++	+	+	+	+	++	+
9	+	++	+	+	+	+	+	+	+
10	++	+	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	++	+	++	+++	++	+	+	+	++
13	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14	++	+	++	+	+	+	+	++	+
+ Moyen		++ Modéré	+++ Marqué						

Commentaires et conclusion

Les lésions préférentielles concernent les vaisseaux, en particulier dans la substance blanche où elles sont hémorragiques ; il existe une démyélinisation, quelques nécroses et un œdème avec une infiltration de mononucléaires ; ces lésions sont caractéristiques de la vasculomyélinopathie.

70

Potentiels évoqués somesthésiques dans le neuropaludisme. Une étude préliminaire

D.K. KOCHAR, R.K. MAKKAR

Medical College, Bikaner, Inde.

Il existe peu de travaux concernant l'étude de la conduction nerveuse dans les nerfs et la moelle épinière des patients atteints de neuropaludisme ; cette conduction est dépendante du statut des axones et des gaines de myéline. Toute interruption dans les fibres due à un oedème ou à une lésion peut modifier les paramètres électrophysiologiques. En raison des lésions immunologiques et histopathologiques de la substance blanche et de la présence de nodules hémorragiques et de granulomes chez ces patients, nous avons décidé de réaliser une étude neurophysiologique pendant l'affection.

Patients et méthodes

L'étude actuelle a été conduite chez 10 patients adultes atteints de neuropaludisme et chez 10 sujets témoins appariés sur le sexe et l'âge.

Le diagnostic de paludisme cérébral a été confirmé par la goutte épaisse attestant la présence de *Plasmodium falciparum* dans une préparation de sang périphérique, immédiatement après l'admission du patient à l'hôpital PBM de Bikaner en Inde. Tous les patients présentaient des antécédents d'hyperthermie et de troubles de la vigilance. Il existait également des antécédents de convulsions chez quelques patients. Un appareil

automatisé à 4 canaux Multibasis-OTE-Biomedica a été utilisé pour l'analyse des potentiels évoqués somesthésiques (PES). Les électrodes ont été posées au coude, au point d'Erb, au niveau de la colonne cervicale en C7 et au niveau du cortex pariétal contralatéral (correspondant aux points C3 ou C4 du système international 10-20) [6]. Des références céphaliques et non céphaliques ont été utilisées respectivement pour l'analyse des PES du scalp et des PES spinaux. Une électrode de masse a été posée au niveau de l'avant-bras. Le nerf médian a été stimulé par un courant rectangulaire de 0,1 ms, toutes les 0,2 s pendant 500 coups. Au moins deux moyennages furent effectués pour confirmer la reproductibilité des résultats. La bande passante était réglée entre 10 et 5 000 Hz.

Les données recueillies sont les latences absolues des ondes N9, N13 et N20 ; les latences interpics entre le coude et N9, N9 et N13, N13 et N20 ; ainsi que la morphologie et la dispersion des différents pics. Les résultats situés en dehors des valeurs moyennes des témoins plus ou moins 3 déviations standards ont été considérés comme anormaux [4].

Résultats

Des anomalies ont été retrouvées chez 8 patients (80 %). La plus fréquente était l'allongement de la latence interpic N13-N20, c'est-à-dire le temps de conduction centrale (moyenne des témoins 6,97 ms +/- 3 déviations standard). Les latences interpics N9-N13 et coude-N9 étaient normales chez tous les patients (Tableau I). Les latences de l'onde N20 étaient allongées chez 8 patients (80 %) (valeur moyenne 20 ms +/- 3 déviations standard) ; les valeurs des latences de N13 et N9 étaient dans les limites de la normale.

Sur le plan de la morphologie, l'onde 9 était polyphasique et parfois dispersée chez 6 patients (60 %). L'onde N13 était absente chez 4 patients (40 %) et l'onde N20 parfois dispersée ou subdivisée en plusieurs ondes chez 4 patients (40 %). Le potentiel d'action au coude était normal chez tous les patients.

Discussion

Au total, ces observations sont en faveur de variations électrophysiologiques. Le profil le plus fréquemment retrouvé était l'allongement de la latence N20, l'allongement de l'interpic N13-N20 et une distorsion et un élargissement des ondes N9 et N20.

Les études histopathologiques réalisées sur le matériel autopsique reflètent seulement les modifications de la maladie à un stade sévère. Les études électrophysiologiques peuvent fournir du vivant du patient suffisamment de données pour révéler des lésions de la substance blanche.

Le temps de conduction au niveau des voies sensibles peut être divisé en deux parties : latence périphérique et latence centrale. La latence périphérique correspond à la conduction du premier motoneurone au niveau du nerf sensitif périphérique, c'est-à-dire entre le site stimulé et l'entrée dans la moelle épinière. La latence centrale étudie la conduction médullaire le long du segment restant de la première afférence jusqu'aux noyaux des colonnes dorsales, et le relais à travers le système lemniscal puis les fibres thalamocorticales à travers au moins 3 synapses [12]. Ces voies périphériques et centrales reflètent l'intégrité des fibres dans la portion proximale du nerf, dans la moelle épinière et jusqu'aux connexions thalamocorticales.

Tableau I. Signes cliniques et paramètres électrophysiologiques chez 10 patients atteints de paludisme cérébral

Paramètres patients	Histoire et examen clinique				Latences absolues				Latences			
	F	CA	IR	C	TS	Coude	N9	N13	N20	E bw - 19	N9 - N13	N13
22 M, F	+	+	+	+	+	3.3	9.05	13.26	<u>24.26</u>	5.75	4.21	<u>11.0</u>
35 H, F	+	+	+	-	-	3.22	10.10	13.83	<u>25.46</u>	6.88	3.73	<u>11.6</u>
32 H, M	+	-	+	-	+	3.16	8.78	N.V.	<u>25.90</u>	5.62	?	?
30 H, F	+	+	-	+	+	3.34	9.30	13.75	<u>25.33</u>	5.96	4.45	<u>11.5</u>
45 H, M	+	-	-	-	+	4.0	9.21	13.34	<u>24.95</u>	5.21	4.13	<u>11.6</u>
53 H, M	+	-	+	-	+	3.62	9.64	N.V.	19.84	5.02	?	?
38 H, M	+	+	+	+	-	3.46	9.48	13.38	<u>24.20</u>	6.20	3.90	<u>10.8</u>
46 H, F	+	-	-	-	+	3.85	9.52	13.82	<u>25.02</u>	5.67	4.30	<u>11.2</u>
33 H, F	+	+	-	-	+	3.93	9.25	N.V.	<u>23.80</u>	5.32	?	?
50 H, M	+	+	-	+	-	3.42	9.85	N.V.	22.90	6.13	?	?
Normal n°	10	6	5	4	7	10			8			6
%	100	60	50	40	70	100			80			60
+ 3 S.D.						3.24+	9.84+	13.06 +	20.00+	6.52 +/-	3.35 +	6.9
						0.87	1.83	1.95	3.21	1.85	3.18	3.0

Abréviations : NV : non vérifiable, F. : fièvre, CA. : comportement anormal, IR. : irritabilité, C. : convulsions, TS : trouble de la sensibilité.

Dans cette étude, les latences interpics coude-N9 et N9-N13 normales reflètent une conduction normale dans les voies périphériques. La présence de l'allongement de la latence N20 et de l'allongement de l'interlatence N13-N20 (c'est-à-dire le temps de conduction centrale) est due à un retard dans l'influx sensitif dans sa conduction entre les noyaux de la colonne dorsale et le cortex pariétal. Une conclusion définitive ne peut être tirée concernant le site précis des lésions ; il peut siéger sur les voies médullaires ou au niveau du cortex cérébral lui-même. La présence d'une latence N20 retardée et une dispersion des réponses corticales est en faveur d'une anomalie corticale. Cela est probablement dû à de vastes lésions de la substance blanche observées chez ces patients avec dépôt d'immunocomplexes. Des observations semblables ont été faites chez les patients ayant des ischémies cérébrales [14].

Boonpucknavig *et al.* [1] ont réalisé des études en immunofluorescence et les ont comparées avec des études histopathologiques. L'examen macroscopique du cerveau montre un œdème, une congestion et des hémorragies pétéchiales au niveau de la substance blanche du cerveau et du cervelet. Les études en immunofluorescence montrent des dépôts importants d'antigènes de *P. falciparum*, d'IgG et de fibrine au niveau des vaisseaux cérébraux associés à des hémorragies dans la substance blanche du cerveau et du cervelet et la présence d'érythrocytes parasités dans les vaisseaux cérébraux. Les études en immunofluorescence ont également démontré le dépôt extra-vasculaire d'un antigène *P. falciparum* granuleux associé à des lésions aiguës inflammatoires.

Ces observations corroborent nos résultats et il est probable que l'allongement de la conduction sensitive soit secondaire à l'allongement du temps de conduction centrale au niveau du cortex cérébral lui-même.

Des projections thalamocorticales multiples mais indépendantes sont le plus souvent acceptées comme les générateurs neuronaux de l'onde N20 [2, 7, 16]. Dans cette étude, l'onde N20 est souvent dispersée, retardée et divisée en plusieurs ondes. Des résultats similaires ont été observés chez les patients présentant un coma [10, 11]. Devant la constatation d'un temps de conduction centrale prolongé et la présence de granulomes multiples dans la substance blanche du cerveau comme l'ont décrit Boonpucknavig *et al.* [1], il est probable que la différenciation de l'influx sensitif au niveau des projections thalamocorticales et la conduction centrale perturbée au niveau de la substance blanche cérébrale soient responsables des anomalies morphologiques de l'onde N20. Néanmoins, il a été montré par plusieurs auteurs que la morphologie et la dispersion des PES sont difficiles à évaluer de façon numérique. Malgré ces difficultés, ces paramètres peuvent être considérés anormaux de façon qualitative car ils peuvent montrer d'importantes anomalies sans allongement de latence ou réduction d'amplitude.

De plus, la relative corrélation linéaire entre perte axonale et amplitude du potentiel d'action retrouvée dans les lésions des nerfs périphériques n'est pas observée au niveau du système nerveux central où les interactions permettent une perte considérable de neurones ou d'axones alors qu'il existe une importante réduction d'amplitude des PES [6].

En ce qui concerne l'origine des potentiels évoqués somesthésiques spinaux, des mécanismes complexes ont été avancés. Ils incluent des générateurs neuronaux fixes (synapses dans le noyau de relais), des changements dans la résistance ou l'impédance du volume conducteur au niveau des sites de départ des axones et l'orientation anatomique de l'influx nerveux conduit [5, 13, 14]. Les générateurs présumés pour les potentiels évoqués somesthésiques spinaux incluent l'entrée dans le plexus brachial au niveau de l'épaule (N9 et P9), l'entrée dans la moelle épinière cervicale au niveau du cou (N11

et P11), la volée ascendante dans les colonnes dorsales avec une contribution possible des interneurons dorsaux (N13 et P13) et l'entrée dans le lemniscus médian au niveau du foramen magnum (N14 et P14). Les noyaux de relais sont responsables seulement de la génération de P13. Ces divers facteurs ont une importance pratique pour l'interprétation clinique car l'absence ou l'allongement d'un potentiel de champ lointain donné ne peut refléter l'atteinte d'un générateur neuronal spécifique. Certaines anomalies des potentiels évoqués somesthésiques peuvent également résulter de changements au niveau des tissus de soutien et non des voies de conduction sensitive elles-mêmes [12].

L'enregistrement des potentiels évoqués est meilleur en utilisant un montage céphalique bipolaire et un montage référentiel qui permet d'éliminer le bruit de fond et d'enregistrer des potentiels de champ lointain de meilleure qualité [6].

Dans cette étude, N13 n'était pas enregistrable chez 4 patients. Même en utilisant des montages combinés, il est possible que les potentiels de champ lointain ne soient pas enregistrables chez 30 % des sujets normaux. Néanmoins, en considérant les lésions élargies de la substance blanche, cela peut être expliqué par des mécanismes neuronaux. Diverses études ont montré dans la sclérose en plaques que les anomalies électrophysiologiques peuvent prendre plusieurs formes, incluant l'allongement ou l'absence d'une composante ou une morphologie altérée. Notamment, une anomalie fréquemment enregistrée est la perte de l'onde N13 au niveau cervical avec des ondes corticales préservées [3, 5, 8, 9, 15]. En raison de ces constatations, l'absence de N13 pourrait être due aux lésions de la substance blanche au niveau de la moelle épinière de ces patients.

Il est important de noter, lorsque des montages combinés sont utilisés pour l'analyse des potentiels évoqués somesthésiques, que deux types de pics peuvent être observés (un potentiel représentant une décharge neuronale fixe et un stationnaire représentant une dépolarisation axonale lors de la conduction). Parfois ces pics peuvent se séparer en segments séquentiels courts sur les voies de conduction cérébrale résultant en des pics dispersés, mais ce mécanisme seul ne tient pas compte des potentiels stationnaires dérivés des volées ascendantes sur une grande longueur des voies afférentes qui explique probablement l'onde N9 biphasique chez quelques sujets normaux. Le générateur neuronal probable de N9 est l'altération brutale dans le flux due au volume de conduction (l'épaule) quand la volée sensitive atteint le plexus brachial [12]. De plus, l'explication probable de l'onde N9 dispersée et polyphasique est la perturbation du volume de conduction de l'influx sensitif (peut-être due à l'œdème dans les tissus de soutien) à son entrée dans le plexus brachial, qui est en rapport anatomique étroit.

En conséquence, les observations importantes de cette étude sont un temps de conduction central anormal et des latences anormales de l'onde N20 ainsi que des changements dans la configuration et dans la dispersion des ondes N9 et N20. Il est impossible d'élucider complètement les mécanismes pathogéniques sous-jacents de ces modifications électrophysiologiques mais, en revoyant la littérature, il est possible de conclure qu'il existe dans le neuropaludisme une période, peut-être temporaire, pendant laquelle on constate des retards dans la conduction nerveuse au niveau cérébral, dus aux lésions de la substance blanche et aux changements dans les volumes de conduction au niveau des rapports anatomiques et responsable de la distorsion des pics les plus précoces. Toutefois l'étude devra être poursuivie en étudiant un plus grand nombre de patients pendant et après la maladie en utilisant des potentiels évoqués multimodaux avant qu'une conclusion spécifique ne soit donnée.

Références

1. Boonpucknavig V., Boonpucknavig S., Udomsangpetch R., Nitiyanant P. (1990). An immunofluorescence study of cerebral malaria : a correlation with histopathology. *Arch Pathol Lab Med* ; 114 (10) : 1020.
2. Cracco R.Q., Anziska B.J., Cracco J.B., *et al.* (1982). Short latency somatosensory evoked potentials to median and peroneal nerve stimulation ; studies in normal subjects and patients with neurological disease. *An NY Acad Sci* ; 338 : 412.
3. Davis S.L., Aminoff M.J., Pamitch H.S. (1985). Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* ; 35 : 359.
4. Desmedt J.E., Huy N.T., Carmeliet J. (1983). Unexpected latency shifts of the stationary P9 somatosensory evoked potential far field with changes in shoulder position. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 56 : 623.
5. Dorfman L.J., Bosley T.M., Cummons K.L. (1987). Electrophysiological localization of central somatosensory lesion in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 44 : 742.
6. Eisen A., Aminoff M.J. (1986). Somatosensory evoked potentials. In : Aminoff M.J., ed. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Ed. 2. Churchill Livingstone, New York pp. 535-572.
7. Eisen A., Roberts K., Low M., *et al.* (1984). Questions regarding the sequential neural generator theory of the somatosensory evoked potentials raised by digital filtering. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 59 : 388.
8. Eisen A., Stewart J., Nudleman K., Cosgrove J.B.R. (1979). Short latency somatosensory responses in multiple sclerosis. *Neurology* ; 29 : 827.
9. Ganes T. (1980). Somatosensory evoked potentials and central afferent conduction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 43 : 949.
10. Greenberg R.P., Becker D.P., Miller J.D., Mayer D.J. (1977). Evaluation of brain function in severe human head trauma with multimodality evoked potentials. Localization of brain dysfunction and correlation with post traumatic neurological condition. *J Neurosurg* ; 47 : 163.
11. Hume A.L., Gant B.R. (1981). Central somatosensory conduction after head injury. *Ann Neurol* ; 10 : 411.
12. Kimura J. (1989). Somatosensory and motor evoked potentials. In : Kimura J., ed. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle : principles and practice*. 2nd Ed. F.A. Davis, Philadelphia pp. 375-426.
13. Kimura J., Mitsudome A., Yamada T., Dickins Q.S. (1984). Stationary peaks from a moving source in far field recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 58 : 351.
14. Symon L., Hargadine J., Zawirski M., Branston N. (1979). Central conduction time as an index of ischemia in subarachnoid hæmorrhage. *J Neurol Sci* ; 44 : 95.
15. Trojaborg W., Peterson E. (1979). Visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 42 : 323.
16. Yamada T., Kayamori R., Kimura J., Beck D.O. (1984). Topography of somatosensory evoked potentials after stimulation of the median nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ; 59 : 29.

71

Paludisme viscéral évolutif à *Plasmodium falciparum*.

Incidence neuropsychiatrique chez des migrants européens résidant en Afrique

H. FELIX, C. KATLAMA, M. ROSENHEIM, F. CHIEZE, M. DANIS, M. GENTILINI

CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Soixante-cinq observations de paludisme viscéral évolutif (PVE) ont été étudiées entre 1983 et 1990 chez des expatriés, vivant en Afrique.

Patients

Les 65 patients tous expatriés ont été examinés en 7 ans après un rapatriement sanitaire, au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation dans le Département de Parasitologie et des Maladies Tropicales du CHU Pitié-Salpêtrière (Service du Professeur Gentilini).

Les critères du PVE retenus dans cette étude sont :

- épidémiologiques : longs séjours (> 6 mois jusqu'à 40 ans) en zone d'endémie évoluant avec la progression des chloroquinorésistances,
- cliniques : antécédents plus ou moins lointains d'accès, prises d'antimalariques, état subfébrile, atteinte de l'état général avec asthénie globale constante marquée ; longue latence entre le début des troubles et le diagnostic ; splénomégalie inconstante,
- biologiques : parasitémie faible ou absente ; anémie constante < 10 g Hgb ; syn-

drome inflammatoire très important et taux d'anticorps spécifiques très élevés,

- thérapeutiques : efficacité spectaculaire de la méfloquine à posologie normale étalée dans le temps ou de la quinine à dose suffisante (10 à 15 jours).

Tous les malades revenaient de zones africaines d'endémie palustre à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant ou multirésistant. Tous, impaludés au fil des ans, ont présenté des accès plus ou moins anciens et ont toujours reçu des antimalariques, soit en prévention, soit en traitement, soit à leur demande.

Il s'agissait de 15 femmes et 50 hommes âgés de 18 à 76 ans dont 50 % de plus de 50 ans ayant une durée totale de séjour 9 fois de 6 à 12 mois, 11 fois de 1 à 10 ans, 42 fois supérieure à 10 ans dont 13 fois de 30 ans à 56 ans.

Le diagnostic de PVE était souvent méconnu ou tardif.

Résultats

Clinique

L'atteinte de l'état général est évidente, la perte de poids habituelle. Une température sub-fébrile et irrégulière accompagnée de signes fonctionnels divers (digestifs, dyspnée, céphalées, paresthésies) n'est pas évocatrice. La splénomégalie absente dans la moitié des cas est modérée. Le seul symptôme constant et sur lequel insistent les malades est l'asthénie. Elle s'est installée progressivement au cours des mois, voire des années, ne s'améliorant pas avec le repos ou le sommeil. Cette asthénie est globale, physique, musculaire avec difficultés à l'effort, mais surtout intellectuelle avec atteinte des possibilités de travailler, de se concentrer, de fixer son attention : "vivre dans un brouillard", "être à côté des réalités". Des troubles caractériels ou relationnels l'accompagnent volontiers et l'entourage les constate. L'évolution est progressive. La latence entre un début négligé et l'évolution des troubles constatés lors de la consultation peut avoir été prolongée au point d'imposer le diagnostic d'un état astheno-dépressif ou d'une affection psychiatrique.

Ces éléments cliniques peu évocateurs sont donc sources de difficultés diagnostiques, si l'on ne tient pas compte du contexte épidémiologique.

Chez 12 malades, une expression neuro-psychique dominait le tableau clinique : 2 fois accident neurologique révélateur, 4 fois rapatriement sanitaire pour décompensation psychique, 4 fois syndrome asthénodépressif sévère et traité sans succès, 1 fois diagnostic hésitant entre neuro-syphilis et maladie de Horton, 1 fois syndrome méningé.

Les malades présentant de telles manifestations psychiques ne diffèrent en rien des autres, tant sur le plan épidémiologique, que clinique et biologique, le recrutement étant le même :

- 4 femmes et 8 hommes âgés de 27 à 74 ans dont 7 de plus de 50 ans, pour des durées de séjour 2 fois de 6 mois à 1 an, 5 fois de 2 à 20 ans, 5 fois supérieures à 20 ans. Les pays d'origine étaient 8 fois l'Afrique Centrale, 2 fois Madagascar, 2 fois l'Afrique de l'Ouest ;

- 6 avaient été rapatriés sanitaires dans notre service ;
- 3 hospitalisés dans d'autres hôpitaux puis adressés dans notre service ;
- 3 vus à notre consultation, dont 2 après traitements insuffisants.

Les motifs d'hospitalisation ou de consultation sont :

- 2 fois après 1 an et 2 ans d'hospitalisation et consultations pour affection hématologique, anémie et dysmyéloplasie ;

- 1 fois au décours d'un traumatisme crânien avec polyfractures, après coma initial ;
- 3 fois rapatriement sanitaire pour troubles neuro-psychiques, avec 2 fois participation éthylique ;
- 2 fois au décours d'une méningite lymphocytaire ;
- 3 fois consultation pour atteinte de l'état général et état asthéo-dépressif traité sans succès.

La latence entre le début des troubles ou l'épisode révélateur et le diagnostic a été de 3 mois à 2 ans. Chez tous les patients, l'interrogatoire et l'examen retrouvaient les signes cliniques déjà décrits, en particulier l'atteinte de l'état général et l'asthénie. L'importance de cette asthénie spontanément décrite par ces malades et son incidence directe sur la capacité à vivre dominaient le tableau clinique, 3 malades en outre avaient été rapatriés pour "décompensation psychique" ; agitation et conduite d'opposition avec mutisme, confusion et ralentissement de l'idéation puis prédélirium, syndrome dépressif ne cédant pas au traitement. Chez les patients avec troubles psychiques, 2 fois seulement un diagnostic de paludisme avait été retenu et un traitement institué, soit 10 diagnostics méconnus, dont 9 chez des malades ayant été hospitalisés. Chez tous l'anémie était constante de 6,8 à 10 g Hgb/ml chez les 10 non traités, 11 et 12 g chez les 2 autres. La VS était toujours > 60 et 3 fois > 100. Les immunoglobulines G et surtout M, les gamma globulines étaient constamment élevées. L'anémie et le syndrome inflammatoire étaient évidents. La recherche des parasites par frottis et goutte épaisse a été 9 fois positive pour 11 recherches, les 2 autres malades ayant été traités. A noter que chez les 2 malades atteints de "myéلودysplasie" de très rares gamétocytes avaient été vus dans le médullogramme sans qu'on en ait tenu compte. La confirmation séro-immunologique montrait des taux extrêmement élevés > 16200 et 7 fois > 48600.

Biologique

L'anémie constante lors de la première consultation en général inférieure à 10 g-Hgb/ml de 6,8 à 12 g chez nos 65 malades, une leucopénie modérée et inconstante et des plaquettes dans les limites normales. Le syndrome inflammatoire avec en premier lieu une vitesse de sédimentation toujours supérieure à 50. L'augmentation très importante des globulines IgG et surtout IgM.

La mise en évidence de *P. falciparum* dans le frottis et la goutte épaisse est difficile. La parasitémie est faible (inférieure à 1%) ou absente, soit décapitée par les prises antérieures d'antimalariques, soit insuffisante pour être décelée, peut-être par séquestration des hématies parasitées : 29 positifs et 22 négatifs chez 51 de nos malades non traités.

En revanche, l'étude séro-immunologique des anticorps en immunofluorescence avec présence d'arcs spécifiques de *P. falciparum* en électrosynérèse met toujours en évidence des taux extrêmement élevés.

Thérapeutique

Tous les malades ont été traités et le critère thérapeutique a confirmé le bien-fondé du rôle direct du PVE dans l'étiologie de ces tableaux cliniques :

- 1 par la chloroquine 100 mg x 45 jours,
- 1 par quinine 1g x 15 jours,
- 10 par méfloquine à dose thérapeutique 1,25 à 1,50 g en 2-3 prises en un jour ou

mieux étalée (0,5 - 3 fois), puis 250 mg une fois par semaine x4. Dose totale selon le poids de 1,75 à 2 g avec une tolérance parfaite.

L'amélioration clinique est manifeste en 10 à 15 jours avec récupération totale en un mois. L'anémie est corrigée en 30 à 60 jours et le syndrome inflammatoire en 3 mois environ.

Une observation nous paraît très intéressante : sujet hypertendu de 74 ans résidant depuis 40 ans à Madagascar. Apparition d'une diplopie et diagnostic de méningite lymphocytaire. Rapatrié sanitaire. Au vu d'un taux d'anticorps élevé dans le sang et le LCR, le diagnostic de neurosyphilis est proposé. Au vu d'un syndrome inflammatoire très important (VS 65, anémie à 9 g), le diagnostic de maladie de Horton est proposé. Il n'est pas pratiqué de recherche parasitologique directe mais en séro-immunologie IF à 48 600 et 4 arcs spécifiques. Il est prescrit 100 mg de chloroquine/j pendant 45 jours. Deux mois, après tout est rentré dans l'ordre : Hgb à 16 g. VS à 25 et récupération totale de l'état général.

Discussion

D'ordre épidémiologique

Les séjours en zone d'endémie étaient très prolongés, ce qui implique une assimilation aux conditions de vie locales et l'acquisition d'une semi-immunité non négligeable. L'analyse de l'ordre chronologique de survenue des cas de PVE selon les pays de séjour montre une concordance avec l'apparition des résistances aux amino4-quinoléines (Afrique de l'Est (1983-1984), puis Afrique Centrale (1985-1988) et Madagascar (1987), enfin Afrique de l'Ouest côtière (1988), puis sub-sahélienne [2,4].

L'année 1988 avec 34 cas a été le sommet épidémiologique de cette évolution, avec régression en 1989 et 1990 sans que les conditions de recrutement des malades aient changé : une meilleure connaissance du PVE et surtout l'abandon de la chloroquine au profit de la quinine et surtout de la méfloquine, puis de l'halofantrine peuvent expliquer la régression actuelle du nombre des cas.

D'ordre clinique

Les signes cliniques n'ont rien en commun avec ce qu'on est en droit d'attendre d'un paludisme puisqu'il n'y a pas d'accès. On ne retrouvera leur existence que lors de l'interrogatoire, plus ou moins anciens et plus ou moins traités [1,2,5,6]. Par contre, ils sont directement liés à l'anémie et au grand syndrome inflammatoire immunitaire que les examens biologiques mettront en évidence. Cette association d'une anémie importante et d'un syndrome inflammatoire majeur doit imposer la recherche d'un paludisme au retour d'une zone d'endémie. L'élévation toujours très élevée du taux des anticorps est un argument définitif pour le diagnostic qui exige un traitement adapté.

D'ordre diagnostique

Les critères exposés devraient être suffisants pour ne pas méconnaître un PVE. Cependant le fait de reprendre en détail 65 dossiers nous a valu quelques surprises riches d'enseignements et de leçons d'humilité. Sur 65 malades, 26 ont été hospitalisés, soit

dans notre service (18), soit dans d'autres hôpitaux (8) : 10 fois seulement la probabilité du paludisme avait été évoquée avec 2 fois un traitement inadapté.

Les diagnostics faussement suspectés étaient : affection hématologique (9), hépatique (6 dont 2 fois hémochromatose), neuropsychiques (5), infectiologie (4).

La latence entre le début des troubles et le diagnostic, si elle est difficile à apprécier, se situe de 6 mois à 2 ans.

En revanche, les 39 malades vus en consultation ne posaient guère de difficultés, notre attention étant en éveil depuis l'observation des premiers cas.

Si les orientations hématologiques restent les premières causes d'erreurs (9/23), les expressions neuropsychiques (5/23) ne sont pas négligeables.

D'ordre pathologique

La place de l'anémie et son constant maintien par les hématozoaires peut expliquer à elle seule les manifestations du PVE, l'atteinte de l'état général, l'asthénie et leurs conséquences.

Les préoccupations entraînées par les "syndromes de fatigue chronique" généreusement attribués aux affections virales, virus d'Epstein-Barr en particulier, et aux états inflammatoires d'origines diverses ont donné lieu à quelques controverses et tentatives d'explication. Toute réaction immunitaire peut déclencher et entretenir une fatigue. Lorsque la réponse immune n'est pas terminée par l'élimination de l'antigène on assiste à une persistance et une aggravation de ces syndromes tels "dépressions larvées", "syndromes de conversion", c'est-à-dire relevant avant tout de la sphère psychologique ou psychiatrique. On évoque les brucelloses, les maladies inflammatoires classiques et les affections virales, mais rarement le paludisme.

La réponse immune essaierait vainement d'éliminer un antigène encore inconnu. La régulation entre les cellules responsables (macrophages, lymphocytes B et T) se fait par l'intermédiaire des cytokines.

On connaît l'importance du facteur de nécrose tumorale (TNF) et de sa sécrétion excessive lors des accès palustres pernicieux. On suggère comme dans d'autres agressions une synthèse accrue des interleukines et du PAF (expliquant la thrombopénie lors des accès).

Ces mécanismes interviennent lors des accès palustres notamment graves et peuvent favoriser l'inhibition du développement du parasite au niveau sanguin et hépatique, augmenter la séquestration des hématies parasitées [1].

Qu'en est-il dans la PVE où la parasitémie extériorisée est faible, mais constamment entretenue ? Dans un travail limite [3] sur 10 observations l'IL-6 n'est pas corrélée à l'élévation des IGG et IGM et le TNF reste normal.

La conclusion est que la physiopathologie du PVE demande à être étudiée.

Si la réponse immunitaire intervient dans les syndromes de fatigue chronique et les syndromes inflammatoires biologiques, le PVE nous paraît l'expression caricaturale de cette conception pathogénique.

Références

1. Charmot G., Coulaud J.P. (1988). Les formes atypiques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chimiorésistant observées en France. *Med Mal Infect* ; 2 : 52-56.
2. Danis M., Rosenheim M., Gentilini M. (1987). Evolution de la chimiorésistance des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* d'origine africaine dans un hôpital parisien. *Bul Soc Path Exo* ; 80 : 490-96.
3. Gravey A., Gandilhou F., Vuillez J.P., Fagaro C., Ringwald P., Mojou M. (1991). Paludisme viscéral évolutif chez des expatriés (10 observations). Symposium International sur le paludisme. Marseille. (à paraître *Med Trop*).
4. Le Bras J., Ringwald P. (1989). Situation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989. *Med Trop* ; 50, 1 : 21-26.
5. Sansonetti P.J., Spinosi L., Dupont B., Lapresle C., Charmot G. (1986). Accès palustres à *Plasmodium falciparum* à parasitémie faible ou nulle au retour de régions d'endémie de résistance aux amino-4-quinoléines. *Presse Med* ; 15, 27:1264-1266.
6. Wirima J.J., Harries A.D. (1987). Absence of fever in non-immune patients developing *falciparum* malaria. *BMJ* ; 295 : 913.

72

Protocole pour l'étude des séquelles du neuropaludisme chez les enfants de l'Equateur

M.E. CRUZ, I. CRUZ, H. IZURIETA

Centre d'Investigation et d'Entraînement en Sciences Neurologiques, Quito, Equateur.

La prévalence du paludisme a considérablement augmenté au cours des dernières années, surtout dans les pays les plus démunis. Une de ses complications, la plus meurtrière, est l'atteinte cérébrale, qui est présente dans 8 % à 30 % des cas selon les études [1,2,5,10]. Même si la plupart des enfants avec atteinte cérébrale ne présentent pas de séquelles évidentes, au moins 10 % d'entre eux ont présenté des troubles neurologiques lors de leur sortie de l'hôpital [8,10]. Des séquelles neurologiques majeures ont été rapportées au Sénégal [3,7] au Malawi [8,10] en Gambie, au Kenya [11]. Une excellente étude résume toute la variété des séquelles publiées [10]. Des séquelles mineures pourraient probablement être plus fréquentes. Des études prospectives, avec des contrôles adéquats, sont indispensables pour définir la véritable fréquence et la sévérité de ces complications [4].

Le protocole présenté ici se propose d'étudier la fréquence des séquelles à long terme chez les enfants âgés de 0 à 15 ans révolus, en y associant l'étude des facteurs de risque du pronostic.

L'analyse de l'importance de ces facteurs de risque pourrait fournir des indications pour la mise en place de stratégies de surveillance, de prévention et de contrôle des séquelles du neuropaludisme par l'intermédiaire des soins de santé primaire.

Ce protocole a été élaboré pour l'Equateur mais l'utilisation d'un protocole standard permettrait la comparaison des résultats entre tous les pays et les institutions concernés, et l'élaboration de politiques de santé publique communes.

Objectifs de l'investigation

- a - Etudier les séquelles neurologiques et psychologiques chez des enfants ayant survécu au neuropaludisme.
- b - Décrire le tableau clinique, neurologique et psychologique du neuropaludisme chez des enfants qui habitent les régions tropicales de l'Equateur.
- c - Analyser les caractéristiques pronostiques favorisant la survenue des séquelles du neuropaludisme.
- d - Etudier les facteurs de risque prévisibles pour lesdites séquelles.
- e - En se basant sur les résultats obtenus, proposer des stratégies pour prévenir les séquelles du neuropaludisme.
- f - Evaluer le coût-efficacité des stratégies thérapeutiques et de réhabilitation utilisées dans ces cas.

Méthodes

Critères cliniques

Tout patient atteint de paludisme par *Plasmodium falciparum* qui, au cours de la maladie, présente un coma profond non attribuable à une autre cause serait considéré comme atteint de neuropaludisme [9,11]. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont : céphalées, convulsions, affections psychiatriques, signes d'affection extrapyramidale, neuropathies périphériques, signes d'affection de la moelle épinière et signes méningés.

Le coma sera classé selon les critères suivants [II] :

A - Réponse motrice :

- Localisation d'un stimulus douloureux (frottement sur le sternum du patient) 2
- Déplacement du bras vers le stimulus douloureux (pression ferme sur la racine de l'ongle du pouce avec un crayon en position horizontale) 1
- Réponse absente ou non spécifique 0

B- Réponse verbale :

- Pleurs motivés 2
- Gémissements ou pleurs non motivés 1
- Absence de réponse 0

C - Mouvements des yeux :

- Dirigés (suivent le visage de la mère) 1
- Non dirigés 0

Les variables suivantes devront être étudiées. Les variables B et G seront évaluées lors de l'admission et lors de la sortie du patient :

A - Présentation générale :

- âge
- race
- sexe
- délai entre le début de la maladie et l'admission à l'hôpital

B - Présence et durée de :

- convulsions partielles
- convulsions généralisées
- inconscience
- état immunitaire
- examen neurologique initial
- fièvre
- transpiration
- irritabilité
- toux
- nausée
- vomissements
- diarrhée
- frissons
- difficulté pour manger ou boire

C - Examen physique :

- poids
- rythme respiratoire
- température rectale
- splénomégalie
- ictère
- pression artérielle
- réponse pupillaire
- hémorragie rétinienne
- intensité du coma
- taille
- déshydratation
- réflexe cornéen
- hépatomégalie
- pouls
- réactions de posture
- réflexes abdominaux
- œdème papillaire

D - Etat nutritionnel (selon classification de Waterlow)[6].

E - Niveau socio-économique :

- revenu familial
- niveau de scolarité des parents
- logement (brique, laterite, etc.)
- abus et abandon des enfants
- occupation des parents
- niveau de scolarité de l'enfant
- eau et assainissement

F - Laboratoire :

- hématocrite
- NF sanguine
- analyse des urines
- pH sanguin
- glycémie
- parasitémie

G - Traitement :

- médicaments utilisés et dosage

H - Séquelles :

- difficulté à l'apprentissage
- problèmes de comportement
- électroencéphalographie
- potentiels évoqués
- tests psychologiques
- tomodynamométrie
- hémiparésie
- anémie
- ataxie
- aphasie
- surdité
- cécité

(Les séquelles seront évaluées au moment de la sortie de l'hôpital et suivies un mois, six mois, un et deux ans après).

Patients

Seront inclus dans l'étude tous les enfants atteints de malaria due à *Plasmodium falciparum* admis dans les hôpitaux de la Province d'Esmeraldas (nord-ouest de l'Equateur) entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre d'une même année (1992).

Ces enfants seront divisés en deux groupes et étudiés selon une méthode prospective cas-témoins ; les groupes à sélectionner sont :

A - les enfants atteints de neuropaludisme et ayant ou non une séquelle de l'affection.

B - les enfants atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* sans signe neurologique.

L'analyse statistique sera réalisée selon les procédures habituelles pour ce type d'étude en s'appuyant sur des programmes informatiques.

Références

1. Bouth D.M., Giboda M. (1987). Malaria in Kampuchea : clinical course of *falciparum* malaria in Chemin de Fer Hospital, Phnom Pehn, *Folia Parasitol* (Phaha) ; 34, 1:11-18.
2. Chwala L.S., Sidhu G., Sabharwal B.D., Bhatia K.L., Sood A. (1989). Juandice in *Plasmodium falciparum*. *J Assoc Physicians India* ; 37, 6:390-391.
3. Collomb H., Rey M., Nouhouayi A., Petit M. (1967). Les hémiplegies au cours du paludisme aigu. *Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française* ; 12, 4:791-795.
4. Cruz I., Cruz M.E. (1991). Maria cerebral. In : Cruz M.E., ed. *New strategies against malaria*. Quito, *Gráficas Oleas*, pp. 159-179.
5. Gopinathan V.P., Subramanian A.R. (1982). Pernicious syndromes in *Plasmodium* infections. *Mad J Aust* ; 2, 12 : 568-572.
6. Izurieta H., et al. (1990). Enquête état nutritionnel dans la circonscription urbaine d'Abomey. *IUED*, Genève.
7. Lafaix C.H., Nouhouayi A., Rey M. (1970). Cécité consécutive au paludisme cérébral (d'après 7 cas). *Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française* ; 15, 3:423-433.
8. Molineux M.E., Taylor T.E., Wirima J.J., Borgstein A. (1989). Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria : a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med* ; 71, 625:441-459.
9. Newton C.R., Pasvol G., Winstanley P.A., Warrel D.A. (1990). Cerebral malaria : What in unarousable coma ? *Lancet* ; 335, 8687:472.
10. Warrel D.A., et al. (1990). Severe and complicated malaria. *Bull Who* ; 84, 2:1-65.
11. Warrel D.A., Loareesuwan S., Warrel M.J., et al. (1982). Dexamethazone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* ; 306, 6:313-319.

73

Etude clinique et électroencéphalographique de 87 cas de neuropaludisme

V.T. LE, K.A. TRINH, H.M. NGUYEN, T.C. TRAN

CUFP des Professionnels de la Santé, Hochiminh Ville. Vietnam.

L'objectif poursuivi est d'étudier la corrélation entre le tableau clinique de malaria sévère et les anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) pour pouvoir comprendre la pathologie de cette maladie.

Méthodologie

L'étude a été réalisée dans le Département de Neurologie de l'hôpital Cho Ray et le Centre de recherche du paludisme au cours des années 1979, 1983 et 1989. Les 87 malades étaient âgés de 17 à 35 ans (hommes : 71 ; femmes : 16). L'EEG a été enregistré la première fois, 24 heures après l'hospitalisation, la deuxième fois 5 à 7 jours plus tard dans 37 cas seulement ; 37 étaient décédés et 13 autres sortis de l'hôpital avant le deuxième enregistrement ; soit en tout 124 tracés EEG.

Résultats

Formes cliniques : 87 cas ont été étudiés ; ils se répartissaient en forme cérébrale isolée : 54 cas (62,06 %) et forme polyviscérale : 33 cas (37,73 %). Les signes cliniques étaient marqués par des troubles de la conscience, une agitation dans le coma stade I, des

convulsions dans le coma stade I, II et III, une rigidité de décortication dans le coma stade II, une rigidité de décérébration dans le coma stade III.

Comparaisons entre les signes cliniques et électroencéphalographiques

Elles sont effectuées dans les Tableaux I et II.

Tableau I. Comparaisons clinique et électroencéphalographique à l'entrée (87 cas).

Etat de conscience			Anomalies des tracés		
- coma stade I	16 cas	18,39 %	- mineures	10 cas	11,49 %
- coma stade II	39 cas	44,82 %	- moyennes	40 cas	45,97 %
- coma stade III	32 cas	36,78 %	- majeures	37 cas	42,92 %

Tableau II. Comparaisons clinique et électroencéphalographique 5 à 7 jours plus tard (37 cas).

Etat de conscience			Anomalies des tracés		
- normal	23 cas	62,16 %	- normaux	19 cas	51,35 %
- coma stade I	5 cas	15,51 %	- mineures	5 cas	15,51 %
- coma stade II	4 cas	10,81 %	- moyennes	8 cas	21,62 %
- coma stade III	4 cas	10,81 %	- majeures	4 cas	10,81 %
- coma dépassé	1 cas	2,71 %	- isoélectrique	1 cas	2,70 %

Le tableau clinique et les tracés EEG s'améliorent rapidement si sur le premier tracé il n'y a qu'une anomalie mineure ou moyenne ; le tracé ressemble alors à celui d'une perturbation métabolique. Les patients avec tracé révélant des complexes pointe-onde, poly-pointes de hauts voltages ont une mauvaise évolution.

Lorsqu'il y a guérison, les anomalies EEG sont transitoires ; les tracés redeviennent normaux après un court délai ; il n'y a pas de séquelle clinique. Il n'existe pas de corrélations étroites entre les anomalies EEG et les stades de coma I et II.

74

Hyponatrémie dans le paludisme cérébral

R. RUBERTI, M. SAIO

Nairobi Neurological Clinic, Nairobi, Kenya.

La physiopathologie des complications graves du paludisme n' a jamais été expliquée scientifiquement et rationnellement. On ne sait pas encore pourquoi des patients survivent à des infections très graves et pourquoi d'autres avec une maladie prolongée et une parasitémie légère au moment de leur hospitalisation sont atteints, en dépit d'un traitement classique, de complications importantes comme le coma, l'atteinte rénale, l'insuffisance respiratoire provoquant quelquefois la mort.

L'observation d'un cas de paludisme à *P. falciparum* grave nous a fait penser que l'hyponatrémic pouvait jouer un rôle. Le patient, un homme de 40 ans, avait contracté le paludisme deux semaines avant son hospitalisation. Il n'avait pas eu de traitement prophylactique et avait pris deux fois de l'amodiaquine durant cette période. A son admission, il était incohérent, euphorique et subictérique. Le frottis sanguin montrait 0,4 % de *P. falciparum*, l'hémoglobine était à 13,1 g/l, l'urée à 28 mmols/l, le sodium à 125 et le potassium à 4 mmols/l. Bien que les parasites aient disparu au treizième jour, son état mental se détériora. Il devint oligurique à cause d'une atteinte rénale et fut dialysé à trois reprises. Un équilibre soigneux des électrolytes dans la solution de dialyse fut effectué ; cependant il ne normalisa pas ses taux de sodium qui passèrent de 125 à 120 et de 118 à 115 mmols/l. Il récupéra sa fonction rénale deux jours plus tard, mais il demeura confus (10 à l'échelle de Glasgow) avec une insuffisance respiratoire aiguë. Un traitement fut entrepris avec des diurétiques et de l'hydrocortisone. Son état respiratoire s'améliora soudainement ainsi que son niveau de conscience. A notre surprise, on nota que ses niveaux de sodium s'étaient aussi normalisés. La suite de son hospitalisation fut normale.

Après ces constatations, les taux de sodium ont régulièrement été dosés chez tous les patients atteints de paludisme cérébral ; on constata qu'il existait une corrélation entre l'état clinique et la natrémie (Tableau I).

Tableau I. Corrélation entre les taux de sodium et les symptômes chez 10 patients.

Taux de Na (mmols/l)	Nombre de patients 10	Paludisme cérébral		Signes d'œdème au scanner	Insuffisance rénale	*ARDS
		Confusion	Œdème papillaire			
133-122	4	4	2	0	0	1
126-121	4	4	3	1	3 guérisons spontanées 1 dialyse	
120-et au dessus	2	2	2	2	2 dialyses	

* ARDS : syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë

Tableau II. Corrélation entre les taux de sodium et l'amélioration des signes cérébraux sous hydrocortisone.

Patient n°	Taux de sodium			Niveau de conscience	Durée de la maladie		
	à l'admission	2 ^e jour	3 ^e jour				
						Admission	3 ^e jour
1	129	132	136	10	12	12 jours	
2	118	127	132	6	12	19 jours	
3	122	124	134	7	14	10 jours	
4	113	120	131	9	14	24 jours	
5	129	130	134	10	14	11 jours	
6	131	135	134	11	14	7 jours	
7	128	136	136	9	14	6 jours	
8	116	124	132	12	14	14 jours	
9	112	118	140	Fluorohydrocort au 2 ^e jour	5	5	14 jours
10	127	129	134	11	13	11 jours	
11	125	128	131	10	14	7 jours	
12	129	129	134	9	13	10 jours	
13	121	127	132	8	14	11 jours	
14	124	132	130	10	14	6 jours	
15	129	131	139	11	14	7 jours	
16	130	132	130	11	14	10 jours	
17	131	135	134	12	14	7 jours	
18	129	131	134	12	14	8 jours	
19	126	129	131	9	14	12 jours	
20	118	118	141	Fluorohydrocort au 2 ^e jour	4	4	19 jours
21	120	126	131	6	13	11 jours	
22	121*	120	121	5	5	5 jours	
23	130	132	133	11	14	7 jours	
24	115*	120	120	5	3	18 jours	

On remarque sur ce tableau que la durée de la crise est d'autant plus longue que les taux de sodium sont bas.

Il y a eu de nombreuses discussions sur l'intérêt de l'utilisation de la dexaméthasone dans le paludisme cérébral. La plupart des auteurs considèrent que son utilisation n'est pas souhaitable et même dangereuse.

En raison de nos constatations sur l'hyponatrémie, nous avons décidé d'utiliser un minéralo-corticoïde, plutôt qu'un glucocorticoïde comme la dexaméthasone, au cours d'un essai thérapeutique pour corriger l'hyponatrémie chez 24 patients avec un paludisme cérébral (Tableau II). L'hydrocortisone a été injectée par voie intraveineuse à hautes doses (800 à 1600 mg par jour) pendant 3 jours, associée à la quinine ou à la quinidine et à la doxycycline. Dans les 24 cas, le traitement anti-palustre fut un succès, faisant disparaître les parasites dans un délai moyen de 68 heures. La dose d'hydrocortisone était réduite de moitié au deuxième jour et à nouveau de moitié au troisième jour.

Chez 20 patients, cette thérapeutique a provoqué une amélioration de l'état mental et de l'état général. Chez deux patients, il n'y a pas eu d'amélioration, ce qui a coïncidé avec un taux de sodium inchangé ; ils moururent tous les deux. Dans deux autres cas, de la fluorohydrocortisone a été ajoutée, et bien que la normalisation des taux de sodium ait été obtenue les patients moururent.

Nous pensons que l'hydrocortisone est extrêmement utile dans le traitement du paludisme grave. Nous avons actuellement des traitements du paludisme plus efficaces et mieux tolérés. Nous utilisons fréquemment l'halofantrine lorsque l'absorption gastro-intestinale le nécessite. Nous espérons ainsi réduire le risque de thérapeutiques comme la quinine et la quinidine dont la toxicité contribue à une aggravation subite des malades lorsque l'épuration rénale est mauvaise. Cette proposition thérapeutique devrait améliorer le traitement du paludisme dont le but est de débarrasser le patient de ses parasites sans l'aggraver. Nous ne pouvons pas fournir d'explication à nos observations ; nous n'avons pas eu la possibilité de réaliser des études biologiques très précises.

75

Valeur pronostique de la baisse des anticorps antiparasitaires et de l'hypoglycémie au cours du neuropaludisme

A.SAME-EKOBO*, J. NGOGANG*, E. BEDIMO*, J. SCHULTINK**

* *Centre Universitaire des Sciences de la Santé, Yaoundé, Cameroun.*

** *OCEAC, Yaoundé, Cameroun.*

L'exploration du dysfonctionnement de la réponse immunitaire et des perturbations biochimiques au cours des accès palustres a permis des progrès substantiels dans la prise en charge thérapeutique des malades. Une particularité biologique du neuropaludisme en zone d'endémie semble être l'hypoglycémie [15,17] associée ou non à un statut nutritionnel médiocre, et la chute du taux d'anticorps antiparasitaires [9,10]. En zone afro-tropicale ces deux paramètres ont une valeur prédictive élevée de mauvais pronostic [11].

Patients et méthodes

Cette étude ouverte a été réalisée à Yaoundé, foyer de pharmacorésistance élevée aux amino-4-quinoléines [3,8]. Elle inclut 122 enfants âgés de 3 mois à 13 ans, recrutés en urgence pédiatrique à l'Hôpital Central de Yaoundé.

L'échantillon est réparti en 3 groupes en fonction des critères cliniques :

- Les **accès simples** : (34 cas) regroupent les tableaux cliniques sans signes de gravité.
- Les **accès sévères** : (54 cas) associent une température élevée, une altération de

l'état général, des signes digestifs et des troubles de conscience modérés avec ou sans convulsions.

- Les **accès pernicieux** : (34 cas) avec ses trois stades progressifs : somnolence, pré-coma avec ou sans convulsions, coma fébrile, coma "aréactif" [16]. Avant tout traitement il a été réalisé des frottis, des gouttes épaisses, un dosage des anticorps anti-protéine circumsporotique (par la méthode Elisa avec l'antigène R³² tet³²), et un dosage enzymatique de la glycémie par la glucose-oxydase.

Résultats

Clinique

L'analyse des paramètres cliniques a permis d'individualiser la morbidité des accès pernicieux par rapport aux accès sévères et simples, et d'apprécier la mortalité relative dans les trois groupes d'enfants.

Morbidité

Les 34 accès pernicieux peuvent être classés en 3 groupes :

- coma fébrile avec convulsions (19 cas) : les convulsions sont volontiers généralisées, tonico-cloniques et répétitives ; elles précèdent souvent le coma avec un taux de mortalité de 21 % (4 cas) ;

- coma fébrile sans convulsions (10 cas) : le coma est calme, dominé par la symptomatologie fébrile et une certaine hypertonie musculaire chez 2 malades. La mortalité ici est particulièrement élevée (6 cas sur 10) ;

- coma apyrétique (5 cas) : marqué par des convulsions tonico-cloniques avec un décès.

Les 54 accès sévères se caractérisent par une absence de coma dans 45,8 % de cas et la présence d'un état d'obnubilation dans les autres cas, des convulsions fébriles généralisées et des formes fébriles sans convulsion (39 %). La mortalité est de 1 % (2 malades).

Les 34 accès palustres simples sont caractérisés par de la fièvre, des frissons et des myalgies, associés ou non à des troubles digestifs. La mortalité est nulle ; aucun trouble neurologique n'a été observé.

Mortalité

Elle est rapportée dans le Tableau I.

Tableau I. Taux de mortalité et de survie des enfants examinés.

	Accès pernicieux		Accès sévères		Accès simples		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Survie								
Sans séquelle	21	61,77	51	94,44	34	100	106	86,88
Avec séquelle	2	5,88	1	1,85	0	0	3	2,46
Décès	11	32,35	2	3,71	0	0	13	10,66
Total	34	100	54	100	34	100	122	100

La répartition de la mortalité en fonction du temps à partir de l'heure d'hospitalisation révèle que 6 décès sont survenus au cours des 12 premières heures de l'hospitalisation, contre 2 seulement dans les heures suivantes et 2 le jour suivant, soit 10 décès sur 13 pendant les 48 premières heures de la maladie.

Biologie

Les charges parasitaires exprimées en pourcentage d'hématies contenant les éléments asexués de *P. falciparum* varient entre 0,6 % et 50 % pour l'ensemble des 122 enfants. En fonction des groupes, la parasitémie moyenne s'élève à 9,78 % pour les accès pernicieux, contre 7,64 % et 6,53 % respectivement pour les accès sévères et les accès simples. Il est à noter cependant que plus de 20 % des cas de neuropoludisme présentent des parasitémies inférieures à 2 %, et que 7,5 % d'accès sévères contre 11 % d'accès simples voient leurs parasitémies dépasser le seuil de 30 %.

Sur le plan immunologique, parmi les 84 sérums qui ont pu être testés, 13 seulement, soit 15,5 %, contiennent des anticorps protecteurs antisporezoïtiques. Dans le groupe des accès pernicieux la positivité est de 15 % alors qu'elle est de 23,5 % dans le groupe des accès simples. Les titres sérologiques se révèlent aussi plus élevés dans ce groupe que dans le premier.

Rapportés aux données cliniques (Tableau II), ces résultats font apparaître que le taux de séropositivité augmente avec l'âge et que 90 % des enfants ayant des troubles de conscience sont démunis d'anticorps antisporezoïtiques.

Tableau II. Taux de séropositivité à l'anticorps antisporezoïtes.

Titrage des anticorps antisporezoïtes	Accès palustre					
	avec altération de la conscience ⁽¹⁾		sans altération de la conscience ⁽²⁾		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Négatif	45	90	36	76,47	71	84,52
Positif	5	10	8	23,53	13	15,48
Total	50	100	44	100	84	100

(1) : Accès pernicieux + accès sévères

(2) : Accès simples

Biochimie

Les taux de glycémie obtenus dans les différents états considérés ne montrent pas de différence significative entre les valeurs moyennes des trois groupes, mais les taux les plus faibles se retrouvent chez les sujets ayant les accès pernicieux (0,23 g/l) et les accès sévères (0,34 g/l). La répartition des patients normo et hypoglycémiques montre 5 cas d'hypoglycémie inférieure à 0,50 g/l parmi les 34 accès pernicieux, un cas seulement parmi les 54 accès sévères, et une absence d'hypoglycémie parmi les accès palustres simples.

Le taux de mortalité au sein des sujets hypoglycémiques s'est révélé très élevé (50 %) par rapport à celui des patients normoglycémiques (9 %). Par ailleurs, 4 sujets hypoglycémiques sur 6 ont présenté des convulsions, toutefois l'hypoglycémie n'apparaît pas comme un facteur favorisant majeur des convulsions.

Discussion

Les résultats obtenus sur les plans clinique et biologique corroborent les données établies depuis quelques années sur la sévérité de l'hypoglycémie et le déficit d'anticorps protecteurs au cours des accès palustres.

Commentaires concernant les résultats cliniques

La tranche d'âge la plus représentée est celle de 12 à 23 mois, classe la plus affectée par les accès palustres. 72 % de l'ensemble des patients examinés présentent soit un accès pernicieux, soit un accès sévère, et seulement 28 % un accès simple ; cela tient au fait qu'habituellement les accès simples ne sont pas hospitalisés.

Dans le cas particulier de la morbidité du neuropaludisme, les formes fébriles n'apparaissent pas comme spécifiques de l'accès pernicieux car l'hyperthermie associée ou non aux convulsions n'y est pas plus fréquente que dans les autres accès. Cinq cas d'apyrexie (14,7 %) ont même été constatés. Maegraih [6] fait remarquer que le coma s'installe parfois à température normale. En revanche la fréquence des convulsions (70 %) dans les accès pernicieux est nettement supérieure à celle rapportée par Gentilini *et al.*[2] pour qui les convulsions surviennent seulement une fois sur trois en cas d'accès pernicieux.

S'agissant de la mortalité, les taux s'élèvent à 32,5 % ; les taux sont de 60 % dans les comas fébriles sans convulsions, de 21 % dans les comas fébriles convulsifs, et de 20 % dans les comas apyrétiques.

White *et al.* [17] en Gambie ont enregistré 22 % de décès au cours des accès pernicieux chez 15 enfants. La différence n'est pas statistiquement significative avec nos chiffres ($\chi^2 = 0,75$).

Selon l'âge, la mortalité est quatre fois plus élevée parmi les enfants âgés de moins de 3 ans en raison d'une prémunition insuffisante [2, 4].

Commentaires concernant les résultats biologiques

Sur le plan parasitologique, immunologique et biologique, les données obtenues permettent de dégager trois ordres de faits majeurs :

- Tout accès palustre est d'autant plus grave que la parasitémie est élevée ; cependant, contrairement aux données de la littérature [5,16], l'accès pernicieux ne s'accompagne pas toujours de charges parasitaires très élevées ; 20 % de nos patients atteints de neuropaludisme ont en effet des parasitémies inférieures à 2 %.

- Au cours des accès pernicieux, l'hypoglycémie est un indicateur de sévérité de la maladie et doit être considérée comme un signe de mauvais pronostic : taux de mortalité de 50 % parmi les patients hypoglycémiques et de 12 % chez les sujets normo-glycémiques. Il faut toutefois souligner que l'hypoglycémie ne survient que dans 15 % des cas de paludisme cérébral et dans 1 % des cas d'accès sévères. Taylor *et al.* [11]. ont relevé 20 % de cas d'hypoglycémie parmi les accès pernicieux avec cependant parmi eux une mortalité anormalement élevée : 86 % chez les hypoglycémiques contre 10 % parmi les patients normoglycémiques. En revanche White *et al.* [17] observent en Gambie des taux de fréquence d'hypoglycémie très élevés : 60 % au cours des accès pernicieux et 13 % au cours des accès sévères avec des taux de mortalité de 32 % chez les hypoglycémiques, et de 3 % chez les normoglycémiques.

- Les pourcentages des sujets porteurs d'anticorps antisporeozoïtiques et le taux de ces anticorps sont plus faibles chez les sujets atteints de neuropaludisme que chez ceux présentant des accès simples. Cette donnée concorde avec les résultats de Tapchaisri *et al.* [10].

Les personnes victimes d'accès pernicieux ont donc *a priori* été peu exposées aux piqûres d'anophèles et par conséquent peu ou pas prémunies par rapport à celles atteintes d'un accès simple.

Conclusion

L'actualisation des formes pernicieuses de l'accès palustre proposée par Wery [14], Roue [7] et Davis *et al.* [1] a été fondée sur les troubles de conscience, les perturbations hydroélectrolytiques et l'urgence thérapeutique [12,13].

Elle gagnerait à être complétée par trois autres critères biologiques majeurs :

- l'élévation de la parasitémie, qui doit cependant être nuancée car elle apparaît de plus en plus comme un signe infidèle du neuropaludisme,
- l'hypoglycémie, qui est un élément de mauvais pronostic,
- l'absence ou la chute des anticorps antisporeozoïtiques qui accompagnent souvent les accès sévères et traduit une déficience ou le dysfonctionnement du système immunitaire.

Références

1. Davis M., *et al.* (1991). *Paludisme*. Ellipses / Aupelf, Paris.
2. Gentilini M., Duflo B., Davis M., Lagardère B., Richardlenoble D. (1986). *Paludisme. Médecine Tropicale*, 4^e édition, Flammarion, Paris, pp. 81-108.
3. Hengy C., Jambou R., Kouka-Bemba, Le Bras J., Garrigue G. (1988). Surveillance de la chimiorésistance de *P. falciparum* à Yaoundé. Conférence Internationale sur les stratégies de lutte contre les paludismes. Bobo-Dioulasso.
4. Hollingdale M.R., Hogh B., Petersen E., Wirtz R.A., Rjorkmann A. (1989). Age dependent occurrence of protective anti-*plasmodium falciparum* sporozoïtes in a holo-endemic area of Liberia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 83:322-324.
5. Loban K., Polozok E. (1987). *Le paludisme*. Editions Mir, Moscou.
6. Maegraith B.G. (1976). Malaria. In : Adams A., Maegrath B.G., eds. *Clinical Tropical Diseases*. London, 6th Ed.
7. Roue R. (1988). A propos de 110 cas de paludisme d'importation à *P. falciparum*. Assises Intern Afr sur le paludisme. Yaoundé.
8. Sepde Oumarou. (1989). Paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de résistance chez les jeunes enfants. Thèse de doctorat en médecine, Université de Yaoundé.
9. Singwe M. (1988). Transfert d'anticorps anti-protéine circumsporeozoïtaire de *Plasmodium falciparum* de la mère à l'enfant dans la ville de Yaoundé. Thèse de doctorat en médecine, Université de Yaoundé.
10. Tapchaisri P., Asavanich A., Limsuwan S., Tharavanij S., Habinasuta K.T. (1985). Antibodies against malaria sporozoïtes in patients with acute uncomplicated malaria and patients with cerebral malaria. *J Trop Med Hyg* ; 34 (5).
11. Taylor T.E., Molyneux M.E., Wirima J.J., Fletcher K.A., Morris K. (1988). Blood glucose levels in malarian children before and during the administration of intravenous quinine for severe *falciparum* malaria. *N Engl J Med* ; 1040-47.

12. Warrel D.A., Looresuwan S., Warrel M.J. (1982). Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria : a double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* ; 306 : 313-319.
13. Warrel D.A. (1988). *Actualisation des formes pernicieuses de l'accès palustre*. Table Ronde. Assises Intern Afr sur le paludisme, Yaoundé.
14. Wery M. (1988). *Evolution de l'allure du paludisme dans les 10 dernières années*. Assises Intern Afr sur le paludisme, Yaoundé.
15. White N.J., Warrel D.A., Chanthavanich P. (1983). Severe hypoglycaemia and hyperinsulinemia in *falciparum* malaria. *N Engl J Med* ; 309 : 61-66.
16. White N.J. (1986). In : Strickland, G.T., ed. Clinics on tropical medicine and communicable diseases Vol I. : Malaria. London : W.B. Saunders, pp. 55-90.
17. White N.J., Marsh K., Turner R.C. (1987). Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet* ; 1 : 708-711.

76

Effets secondaires neuropsychiques de la méfloquine

P. BOURÉE, F. BELEC, F. BISARO, A. FÉLINE

Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Le paludisme est actuellement une maladie qui pose un énorme problème de santé publique en raison du développement des résistances aux antipaludéens classiques [4]. Parmi les nouvelles molécules actives contre le paludisme chloroquino-résistant, la méfloquine s'est montrée très efficace. Cette quinoléine conjuguée est absorbée rapidement, dès la trentième minute ; sa demi-vie est longue ($13,89 \pm 1,3$ jours). Un taux sérique suffisant est obtenu après la prise des deux premiers comprimés de 250 mg, répétée tous les 8 jours en prophylaxie. Efficace sur tous les *Plasmodium*, elle ne doit être utilisée que contre les souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. Elle peut être à l'origine d'effets secondaires indésirables y compris psychiatriques [20]. L'observation suivante en est un exemple.

Cas clinique

Un patient de 23 ans, sans antécédent particulier, est hospitalisé en psychiatrie pour bouffée délirante. Il avait effectué, le mois précédent, un séjour en Côte-d'Ivoire sous prophylaxie hebdomadaire. Dès le début, il présente une agitation, avec idée de persécution, angoisse et insomnie. Présentant des troubles digestifs avec fièvre, le patient, pen-

sant à un accès palustre, absorbe de la méfloquine à dose curative. Quelques jours après, survient l'épisode psychiatrique. Lors de l'hospitalisation, on observe un syndrome confusionnel avec obnubilation, troubles de la mémoire antérograde, désorientation spatiale, sentiment de persécution et agitation. Mis sous sultopride, les symptômes régressent. Le bilan biologique est normal, en dehors d'une augmentation des transaminases et des créatines phosphokinases à 4 000 U/l (N < 270 U/l) qui se normalisent en une semaine. Les explorations radiographiques sont normales. La méfloquinémie, le 6e jour d'hospitalisation, est à 5 650 mg/ml.

Un mois après cet épisode, le patient présente à nouveau un accès de paludisme confirmé à *Plasmodium falciparum*, traité cette fois par halofantrine sans le moindre incident neuropsychique.

Discussion

Dans la majorité des cas, les effets iatrogènes de la méfloquine sont transitoires et ne nécessitent pas de traitement spécifique.

La plupart des effets secondaires sont d'ordre **digestif**, et évalués à 40 % pour les nausées, 10 % pour les vomissements, et cela essentiellement chez les femmes jeunes [19]. Les **troubles cardio-vasculaires** sont moins fréquents, à type de bradycardie sinusale transitoire [11]. Les troubles **dermatologiques** sont rares, à type de prurit, rash, éruption [7]. Un érythème polymorphe a cependant été rapporté [18]. Les **troubles sanguins** sont exceptionnels : un cas d'agranulocytose a été signalé [8] ou des hypoglycémies [15].

Les **troubles neurologiques** sont variés. Les céphalées sont modérées, apparaissant quelques heures après la prise du produit, avec une fréquence de 13 % à doses curatives [10]. Mais elles ne justifient pas une interruption du traitement. L'asthénie a été observée dans 16 % des cas [12] pendant 24 à 72 heures, entraînant parfois une somnolence. Cette asthénie peut persister pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt du produit [14]. Les vertiges sont très fréquents, de 54 % [12] à 88 % [21] selon les auteurs. Toutefois, ces chiffres paraissent un peu élevés et il n'est pas impossible que la fièvre interfère avec le produit. En effet, une étude plus précise a retrouvé 100 % de vertiges chez les patients fébriles contre 30 % en cas d'absence de fièvre [6]. Des convulsions ont été rapportées aussi bien avec une dose prophylactique [2] que curative [1]. Il pourrait y avoir un effet cumulatif avec la quinine [17]. En outre, la méfloquine pourrait avoir un effet d'inducteur enzymatique diminuant l'efficacité de certains anti-épileptiques [9].

Les **perturbations psychiatriques** ont été signalées dès 1983.

- En Thaïlande, un épisode psychotique est survenu trois semaines après une prise curative de 1g de méfloquine chez un individu sans antécédent et ayant un bilan biologique normal [7]. Mais une psychose aiguë a été également remarquée au cours d'une prophylaxie [3]. Ces troubles ont régressé à l'arrêt du produit.

- Une perte transitoire de mémoire [13], et deux cas d'ictus amnésiques ont été signalés, l'un après la cinquième prise hebdomadaire [5], l'autre après une cure thérapeutique [6]. Ces faits ne sont pas surprenants car la structure de la méfloquine est proche des dérivés halogènes de l'hydroxyquinoléine.

- Chez un patient, un syndrome dépressif s'est aggravé à chaque prise hebdomadaire jusqu'à une tentative de suicide [16].

Dans un enquête rétrospective, portant sur 1,2 millions de personnes ayant pris de la méfloquine à dose prophylactique, et 5 000 à dose curative [20], 60 cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ont été notés, dont 21 dès la première prise et 12 à la troisième prise.

Conclusion

Tout en reconnaissant l'efficacité de la méfloquine dans le paludisme chloroquino-résistant, il ne faut pas oublier la possibilité de survenue d'effets secondaires neuropsychiatriques, quelle que soit la dose absorbée. Il n'a pas été remarqué d'effet dose, mais une accentuation des troubles est certaine avec la prise associée de quinine. Il convient donc d'être prudent chez les sujets ayant des antécédents convulsifs ou psychiatriques.

Références

1. Ajana F., Fortier B., Martinot A., Rouveix B., Camus D. (1990). Prophylaxie par méfloquine et neurotoxicité, à propos d'une observation. *Sem Hôp Paris* ; 66:918-919.
2. Bernard J., Lecamus J., Sarrouy J., Renaudineau J., Galami G., Triflot M., Martin D. (1989). Encéphalopathie toxique à la méfloquine, à propos de trois observations. *Med Arm* ; 17:209-211.
3. Bjorkman A. (1989). Acute psychosis following mefloquine prophylaxis. *Lancet* ; 2:865.
4. Bourée P. (1986). Acquisition nouvelles sur le paludisme. *Infectiologie* ; 11:13-17.
5. Castot A., Garnier R. (1988). Réflexion sur les effets secondaires de la méfloquine. *Conc Med* ; 110:4003.
6. De Souza J.M. (1983). A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. *Bull WHO* ; 61:815-820.
7. Harinasuta T., Bunnag D., Wernsdorfer W.H. (1983). A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Thailand. *Bull WHO* ; 61:291-305.
8. Hennequin C., Bourée P., Halfon P. (1991). Agranulocytosis during treatment with mefloquine. *Lancet* ; 337 : 984.
9. Jallon P. (1988). Use of mefloquine in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 51 : 732.
10. James D., Arthur G., Shanks D., Echeverria P. (1990). Mefloquine prophylaxis. *Lancet* ; 335 : 972.
11. Kofiekue J.M., Ulrich A.M., Rwabwogo-Ateni J., Sheth U.K. (1983). A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic *falciparum* malaria. *Bull WHO* ; 61 : 713-718.
12. Lapierre J., Devant J., Coquelin B., Faurant C., Galal A.A. (1983). Bilan d'une expérience de chimioprophylaxie du paludisme par la méfloquine au Cambodge. *Bull Soc Path Exot* ; 76:357-363.
13. Lapras J., Vighetto A., Trillet M., Garin J.P. (1989). Trouble transitoire de mémoire au décours d'un accès palustre : responsabilité de la méfloquine ? *Presse Med* ; 18 : 776.
14. Leslie C., Patchew M.S., Carlos C., Campbell M.D., Sharyon B., Williams B.S. (1989). Neurologic reaction after a therapeutic dose of mefloquine. *N Engl J Med* ; 321, 20:1415-1416.
15. Philips R.E., Louarzesuwan S., White N.J., et al. (1986). Hypoglycemia and antimalaria drugs : quinidine and release of insulin. *Br Med J* ; 262 : 1319-1321.
16. Rodor F., Bianchi E., Grignon S., Samuelian J.C., Jouglard J. (1990). Manifestations psychiatriques récidivantes lors d'une prophylaxie anti-paludique par méfloquine : à propos d'un cas. *Thérapie* ; 43 : 433-434.

17. Rouveix B., Bricaire F., Michon E., Franssen G., Lebras J., Bernard J., Ajana F., Vienne J.C. (1989). Méfloquine and an acute brain syndrome. *Ann Intern Med* ; 110 : 577-578.
18. Savag J., Bramont C. (1987). Pustulose exanthématique de la méfloquine. *Soc Fr Dermat Syphil* : Nice.
19. Steffen R., Heusser R., Machler R., Bruppacher R., Naef E., Chen D., Hofmann A.M., Somaini B. (1990). Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa : use adverse reactions and efficacy. *Bull WHO* ; 322 : 1752-1753.
20. Struchler D., Handschin J., Kaiser D., Kerr L., Mittelholzer M.C., Reber R., Fernec M. (1990). Neuropsychiatric side effects of mefloquine. *N Engl J Med* ; 322 : 1752-1753.
21. Tin F., Hlaing N., Lasserre R. (1982). Single treatment of *falciparum* malaria with mefloquine : field studies with different dose in semi-immune adulte and children in Burma. *Bull WHO* ; 60 : 913-917.

77

Le paludisme cérébral dans le sud de la Chine

X. W. SONG

Medical College, Jinan University. Guangzhou, Chine.

Le paludisme demeure aujourd'hui une des causes principales des problèmes de santé sous les tropiques. Le paludisme cérébral se manifeste par des modifications de la conscience allant de la somnolence au coma, des crises motrices majeures et une psychose organique associées à une parasitémie. Nous avons réuni 159 cas de paludisme cérébral provenant du sud de la Chine ; l'âge des patients allait de deux mois à 65 ans ; les hommes étaient environ trois fois plus nombreux que les femmes. La maladie était le plus souvent rencontrée de juin à octobre. L'atteinte cérébrale était causée essentiellement par *Plasmodium falciparum* (91,1 %) et par *P. vivax* et *P. malariae* (8,9 %). La lésion neuropathologique majeure est la thrombose des capillaires cérébraux par les globules rouges du sang parasité ; il en résulte un blocage de la microcirculation, une anoxie et une nécrose du tissu cérébral ainsi que des lésions hémorragiques. Le tableau clinique est une fièvre élevée, des frissons, des maux de tête sévères et des désordres mentaux. Auparavant, la quinine et la choroquine étaient utilisées en chimiothérapie. La mortalité était de 30 à 70 % d'après S.F. Zhu. En 1972, un nouvel antimalarique, l'Arteannuin (Artemisinin), a été utilisé dans 141 cas de paludisme cérébral. Depuis que le traitement par l'Arteannuin est associé à de la dexaméthasone et à du dextran 10 000, la mortalité a été réduite à 12,9 % dans les récentes années. L'Arteannuin a une action parasitocide élevée et fait chuter la température plus rapidement que la quinine et la choroquine ; il est en outre efficace contre les parasites résistants. Mais la récurrence de *P. vivax* après traitement à l'Arteannuin est de 20 à 30 % plus fréquente qu'avec la choroquine. Comme l'Arteannuin cristallisé ne se dissout pas bien dans l'eau, il ne peut être donné en injection intraveineuse ; il est généralement prescrit en injection intramusculaire en suspension de 300 mg par jour pendant 3 jours ou donné en suppositoires (0,6 mg, renouvelé 4 heures plus tard, et 0,4 mg dans la matinée du second et troisième jour).

78

Crises d'épilepsie dans le paludisme cérébral

F.J. KIRKHAM, C.R.J.C. NEWTON, P. WINSTANLEY, N. PSHU, K. MARSH

Institute of Child Health, the Wolfson Centre, London. UK.

Le paludisme cérébral est une des causes les plus courantes de coma chez l'enfant où il occasionne une mortalité d'environ 10 % à 20 % qui apparemment serait due à une hernie tentorielle secondaire à une hypertension intracrânienne. Il peut s'accompagner de séquelles ; les plus courantes sont les hémiparésies, les cécités corticales, l'aphasie, l'ataxie ; les convulsions prolongées sont un des facteurs favorisant l'apparition de ces séquelles. Il y a peu d'informations concernant la prévalence et le type clinique des crises d'épilepsie dans le paludisme cérébral.

Parmi les 83 enfants formant le groupe d'étude, 81 ont tous les signes cliniques d'un paludisme cérébral (douleurs non localisées, parasitémie périphérique, autres causes de coma exclues) et 2 ont eu des crises d'épilepsie prolongées dans un contexte de paludisme sévère. 47 (58 %) des 83 qui avaient un paludisme cérébral ont présenté des crises à l'hôpital ; les crises les plus fréquentes étaient partielles cloniques (23 cas), généralisées tonico-cloniques (19 cas), hémicloniques (9 cas), toniques (3 cas) et des absences probables (3 cas).

Un électroencéphalogramme (montage habituel P3-P4 ; occasionnellement F3-P3 ou F4-P4) a été enregistré chez 26 enfants. Il n'y avait pas d'anomalies EEG dans les 2 cas d'absence et les 2 cas de crises toniques. Dans la majorité des crises tonico-cloniques généralisées, les modifications de l'EEG étaient perturbées par des artefacts musculaires. Dans les crises cloniques partielles, il existait une augmentation de l'amplitude des tracés et des pointes ondes. De plus, chez 10 des 26 enfants, des anomalies EEG similaires existaient en l'absence de crises ; ces décharges électriques s'accompagnaient d'une déviation tonique des yeux.

Quatorze enfants (17 %) sont décédés. Les autres ont été suivis pendant deux semaines après leur sortie, lorsque l'examen neurologique était anormal. Huit, (10 % de l'ensemble) ont eu des séquelles (5 cécités corticales associées à des troubles du langage, 1 hémiparésie, 1 diplégie, 1 retard de développement. Un enfant s'est déclaré "moins intelligent".

En conclusion, les crises d'épilepsies partielles sont fréquentes dans le paludisme cérébral ; elles peuvent déterminer une hémiparésie si elles sont très prolongées.