

# PALUDISME

L'étude du paludisme est importante, à la fois pour votre futur exercice de la médecine mais également pour tous ceux qui voyageront en zone d'endémie.

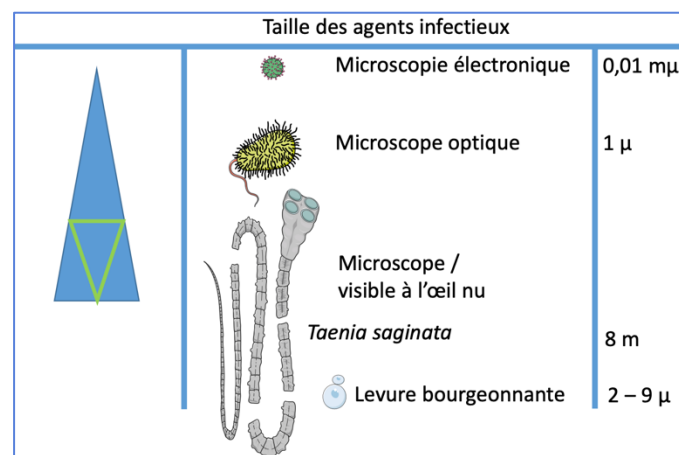
## I - Notions de base

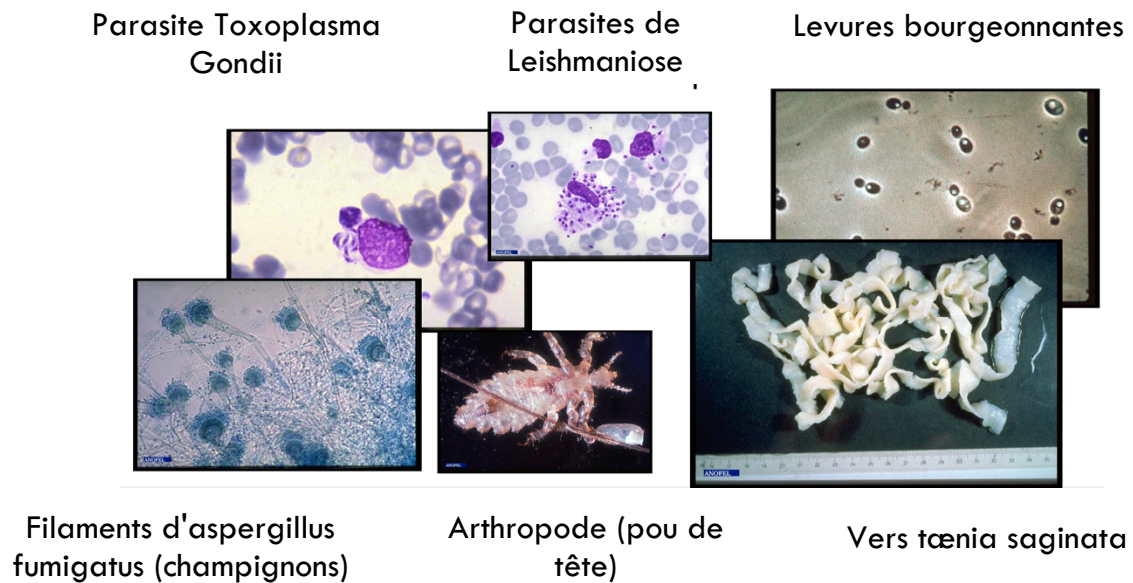
Agents infectieux = microbes = micro-organismes tels que :

- Les virus
- Les bactéries
- Les parasites
- Les champignons

### A) En quoi ces micro-organismes diffèrent-ils les uns des autres ?

Virus	Bactéries	Parasites	Champignons
Micro-organismes <b>extrêmement petits</b> , visibles uniquement en <b>MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE</b> , le plus souvent en utilisant des <b>techniques de biologie moléculaire</b> .	Un peu plus grosses (à peu près <u>1 micromètre</u> ), utilisation de la <b>coloration de Gram</b> et de la <b>MICROSCOPIE OPTIQUE</b> pour les observer.	Très varié : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il existe de très grands parasites comme le <b>vers solitaire ou tœnia saginata</b>, qui peut mesurer jusqu'à <u>plusieurs mètres</u>.</li> <li>- Il existe aussi des <b>petites levures bourgeonnantes</b> (champignons <u>microscopiques</u>) que l'on ne pourra observer qu'au <b>microscope optique</b>.</li> </ul>	



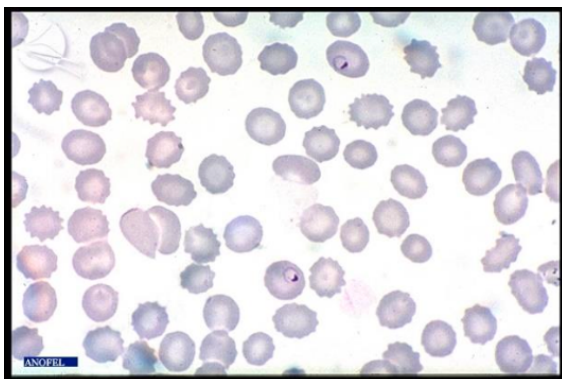


## B) Que sont les parasites ?

+++ Ce sont des animaux ou des champignons qui pendant une partie ou la totalité de leur existence, vivent au dépend d'autres êtres vivants, appelés hôtes +++

→ Il existe des parasites **unicellulaires**, c'est-à-dire constitués d'une seule cellule (*Toxoplasma Gondii* et *Leishmaniose* par exemple). Dans ce cours, on va traiter d'un **protozoaire** (*Plasmodium*). Ce parasite est à l'origine du **Paludisme** (maladie) et se nourrit de **globules rouges** (GR), c'est donc un **hématozoaire**.

→ Il y a également des parasites **pluricellulaires**.



Voici une image de frottis mince : on a étalé les GR et on peut observer des « tâches » = *Plasmodium falciparum*.

Il existe également des champignons **unicellulaires** qu'on appelle **levures** et des champignons **pluricellulaires** ou **filamenteux** (*moisissure d'Aspergillus Fumigatus*).

### C) Qu'est qu'un hôte ?

Il existe **2 types d'hôtes** :

- **L'hôte définitif** = être vivant hébergeant la forme adulte et/ou la forme sexuée d'un parasite.
- **L'hôte intermédiaire** = hôte indispensable pour assurer la maturation ou la multiplication du parasite.

Dans le cas du Paludisme, il y a **3 acteurs** :

1. Le parasite : *Plasmodium*
2. L'hôte définitif : **Anophèle femelle** (= moustique vecteur)
3. L'hôte intermédiaire = **Homme**

## II - Épidémiologie du Paludisme

### A) Quelle est la situation dans le monde ?

En **2020**, on estime qu'il y a eu **241 millions** de cas dans le monde. En **2022**, on a dénombré **627 000 décès** par Paludisme dans le monde (toujours d'actualité en 2023). L'**Afrique** représente **95%** des cas de Paludisme ainsi que **95%** des cas de décès. Malheureusement, les **enfants de moins de 5 ans** représentent, en Afrique, **80% des décès**.

*Vous pouvez retenir que c'est comme si toute la population du Brésil était infectée par le Paludisme (environ 215 millions d'habitants). Et comme si, chaque année, toute la population du Luxembourg mourrait du Paludisme (environ 642 000 habitants).*

La répartition du paludisme et le nombre de décès du paludisme est **très inégal**. Quatre pays comptent pour **la moitié des morts** du paludisme. Ce sont malheureusement les pays les plus pauvres : **Nigéria, République démocratique du Congo, Tanzanie et Mozambique** (pays d'Afrique).

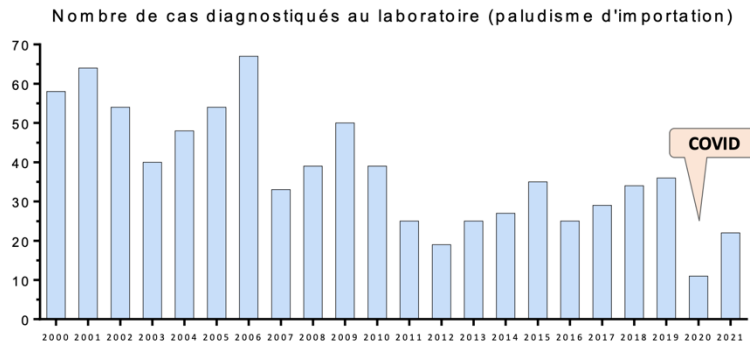
### B) Est-on concerné en France ? OUI

Pas parce qu'on est un pays endémique du paludisme mais parce qu'on a du **paludisme d'importation**. C'est-à-dire des gens qui vont voyager dans le monde, en Afrique notamment et qui vont revenir avec le paludisme. Il est important de faire le diagnostic de ces cas d'importation le plus rapidement possible.

Cela représente environ **4000 à 6000 patients infectés** par le paludisme en France. Parmi eux, on déclare **150 à 300 formes graves** (avec pronostic vital engagé). Et bien que l'on soit en France, où on a accès à un système de soin assez facilement, on compte quand même **20 à 25 morts** du paludisme par an (alors qu'on a tous les moyens, tous les traitements pour soigner ces patients).



### C) Qu'est-ce que ça représente au niveau du CHU de Nice ?



On observe des fluctuations au cours des années, liées aux **campagnes de démoustication** en Afrique. En 2007, la courbe s'infléchit, en raison du grand programme de démoustication mené en Afrique. On observe également une diminution du nombre de cas de paludisme en 2020, au moment de la Pandémie de Covid (baisse des voyages). Actuellement, c'est en train de remonter car en 2022 on a déjà atteint le seuil qu'on avait en 2021.

## III – L'infection par le Paludisme

### A) Les acteurs impliqués

- Nom de la maladie = PALUDISME. Elle est causée par ....
- **Des parasites** dont il existe plusieurs espèces :
  - *Plasmodium falciparum* (que l'on va étudier dans ce cours car c'est celui qui est responsable des formes les plus graves)
  - *Plasmodium knowlesi*
  - *Plasmodium vivax*
  - *Plasmodium ovale*
  - *Plasmodium malaria*
- L'hôte est **l'Homme**
- Le vecteur est le **moustique anophèle femelle**

### B) Les zones d'endémie palustre

Ce parasite est retrouvé dans toute la **zone intertropicale d'Afrique**, en **Amérique du Sud**, en **Asie du Sud-Est** et en **Inde** (= principaux foyers d'endémie à *Plasmodium falciparum*).



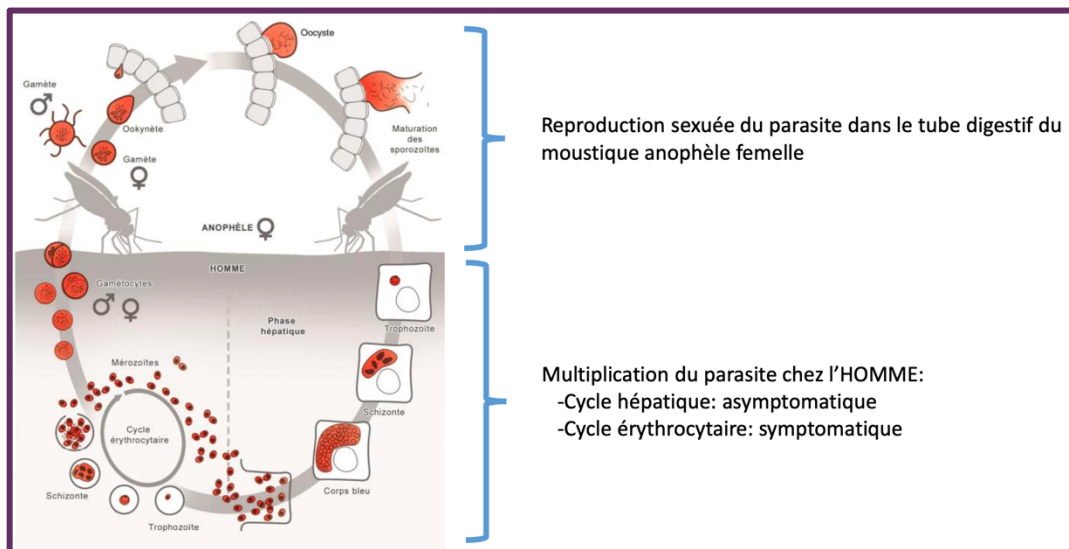
Omicron



### C) Le cycle du parasite *Plasmodium Falciparum*

Ce cycle fait intervenir le **parasite**, **l'hôte définitif** (moustique anophèle femelle) et **l'Homme**. Il y a 2 phases :

- Une phase chez le moustique = **reproduction sexuée** du parasite dans le tube digestif du moustique. C'est pour ça que le moustique est l'hôte définitif.
- L'autre chez l'hôte donc chez l'homme = **multiplication du parasite** avec deux cycles, un **cycle hépatique asymptomatique** (il n'y a pas de symptôme, l'hôte ne sait pas qu'il est infecté) et un **cycle érythrocytaire** donc dans les globules rouges, à l'origine de la **symptomatologie**.

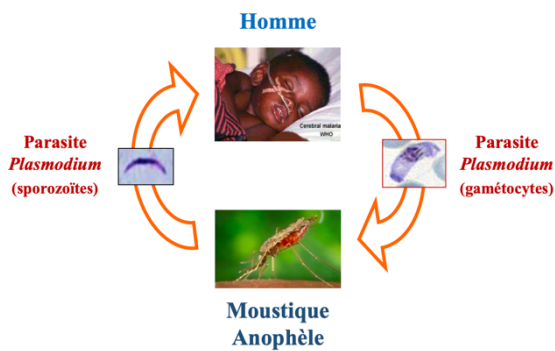


1. Un moustique anophèle femelle infecté **pique une personne**. C'est le début de l'infection par le paludisme. Il y a **injection du parasite** *Plasmodium falciparum* dans la circulation sanguine.
2. Le parasite passe rapidement dans le **foie** et **se multiplie** dans les cellules hépatiques **pendant 7 à 10 jours (+++)**. Cette phase est **ASYMPTOMATIQUE** (il n'y a pas de signe clinique). C'est le **cycle hépatique**.
3. La cellule du foie se désintègre puisqu'elle est pleine de parasites et **libère les parasites dans la circulation sanguine**.
4. A ce moment-là, les parasites **envahissent les globules rouges** (= érythrocytes) et **s'y multiplient jusqu'à l'éclatement** de la cellule. Les parasites envahissent alors d'autres globules rouges, c'est ce que l'on appelle le **cycle érythrocytaire** (se répète en boucle). Les **signes cliniques** (la fièvre notamment) se produisent à chaque fois que les parasites sont libérés et envahissent les cellules sanguines. Ça veut dire que la première fois que le globule rouge éclate, on voit apparaître les **premiers signes cliniques de la pathologie**.
5. Dans certaines des cellules sanguines infectées, des **formes sexuelles du parasite**, appelées **Gamétocytes**, se forment et sont présentes dans la circulation sanguine. Il y a des gamétocytes **males** et des gamétocytes **femelles**.
6. Lorsqu'un **moustique pique un humain infecté**, il **ingère les gamétocytes**, qui **s'accouplent dans le tube digestif** de ce dernier, donnant lieu à des **formes parasitaires infestantes**.



- Ces formes parasitaires infestantes vont ensuite se **déplacer vers les glandes salivaires** du moustique et le cycle de l'infection humaine recommence lorsque le moustique infecté pique une autre personne.

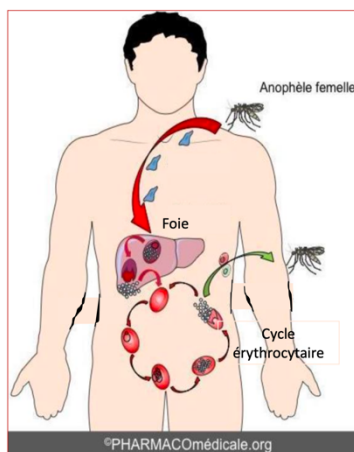
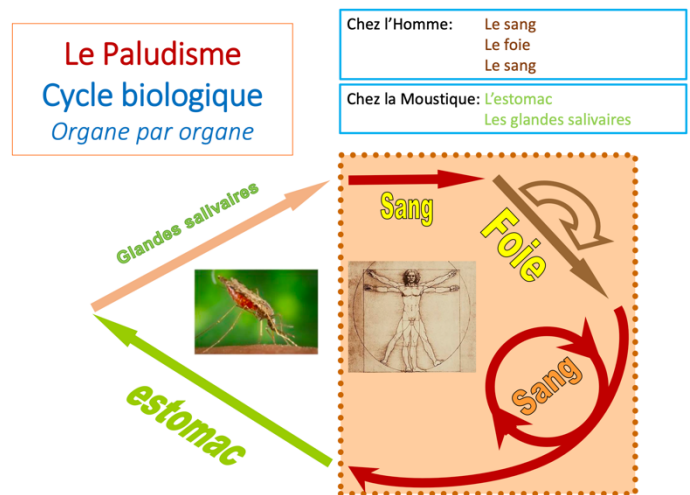
→ **3 acteurs** : l'Homme (hôte intermédiaire), le moustique (hôte définitif) et le parasite.



- L'Homme est infecté. Il a à la fois des formes actives du parasite et des gamétocytes.
- Ces gamétocytes sont récupérés par le moustique anophèle femelle. Il y a reproduction et multiplication dans le tube digestif du moustique.
- Lors de la prochaine piqûre, lorsque le moustique va libérer à la fois sa salive et ses formes parasitaires, il va y avoir infection de l'Homme.

Le même cycle présenté différemment :

- Le sang est infecté
- Les parasites entrent dans le foie, où va se faire la multiplication parasitaire (forme asymptomatique).
- La phase érythrocytaire où les formes parasitaires vont venir infecter d'autres érythrocytes, les lyser et ainsi de suite.
- Au cours de ce cycle érythrocytaire vont se former des gamétocytes qui vont être récupérés par un moustique anophèle femelle. Il y a accouplement du parasite et multiplication dans le tube digestif (dont l'estomac) du moustique.
- Migration de ces parasites vers les glandes salivaires et lors de la piqûre, le parasite va se retrouver dans le sang de l'hôte intermédiaire (Homme).



Encore le même cycle représenté d'une autre manière :

- Le moustique Anophèle femelle pique l'Homme
- La phase hépatique
- La phase érythrocytaire
- Le moustique pique l'hôte infecté (s'infectant lui-même).
- Et ainsi de suite



## IV - Les signes cliniques du paludisme à Plasmodium falciparum : 3 tableaux cliniques

La manifestation clinique du paludisme à *Plasmodium falciparum* peut se traduire par un **accès simple**, un **accès grave** (pouvant se compliquer du décès du patient) ou une forme clinique particulière, appelée **paludisme viscéral évolutif** (non traité cette année).

### A) Accès simple

- **Fièvre isolée** = température interne du corps supérieure à 38 °C
- **Syndrome grippal** = fièvre, frissons, céphalées (maux de tête), douleurs musculaires (= myalgies) et fatigue
- **Syndrome gastroentéritique** = perte d'appétit, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, maux de tête et fatigue.

Ces signes cliniques ne sont **absolument pas spécifiques** (on a tous déjà eu ce genre de symptômes sans être infectés par *Plasmodium falciparum*).

+++ C'est pour ça qu'il est très important d'y penser, à chaque fois qu'un patient présente une fièvre isolée, un syndrome gastroentéritique, et de demander **s'il a voyagé dans une zone d'endémie à Plasmodium falciparum**. Seul l'interrogatoire va permettre d'orienter et de prescrire les bons examens. Dès qu'un médecin suspecte un paludisme, il doit prescrire une **recherche de paludisme en urgence**. Les décès par paludisme sont le plus souvent liés à un retard diagnostique. +++

### B) Accès grave

Le passage de l'accès simple à l'accès grave peut être **extrêmement rapide** (si l'accès simple n'est pas traité à temps). Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est une **urgence diagnostique et thérapeutique +++**. Il faut vraiment savoir y penser, poser le diagnostic et mettre en place un traitement en urgence (même si le patient ne présente qu'un accès simple car l'infection ne se passera pas toute seule et conduira à un accès grave puis au décès).

Il y a **11 critères définissant** un accès grave. **Un seul de ces critères est suffisant pour classer le patient en accès grave.**

N'apprenez pas les critères de l'accès grave dans le détail, retenez simplement qu'il existe des **critères cliniques et des critères biologiques** (il va falloir faire une prise de sang au patient et en fonction des résultats de cette dernière, on verra si le patient est en accès grave ou non).



Tableau 4-1. Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum* #§

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	<b>Défaillance neurologique</b> incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	+++
+++	<b>Défaillance respiratoire</b> incluant : - si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 300 mmHg - si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	<b>Défaillance cardio-circulatoire</b> incluant : - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives* et lactate > 2 mmol/l	++
++	<b>Hémorragie</b> : définition clinique	+
+	<b>Ictère</b> : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	<b>Anémie profonde</b> : hémoglobine < 7 g/dl, hémocrite < 20%	+
+	<b>Hypoglycémie</b> : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	<b>Acidose</b> : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	<b>Hyperlactatémie</b> : > 2 mmol/l ( <i>a fortiori</i> si > 5 mmol/l)	++
++	<b>Hyperparasitémie</b> : > 4% (voir texte long)	+++
++	<b>Insuffisance rénale</b> : créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique

### → Les critères cliniques :

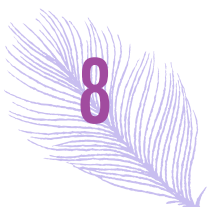
- Signes neurologiques : confusion, obnubilation voire coma
- Défaillance respiratoire : difficulté à respirer, désaturation (la respiration n'est pas suffisamment efficace pour oxygéner correctement le sang)
- Défaillance cardiocirculatoire : pression artérielle basse.
- Signes d'hémorragie clinique
- Ictère : le patient est tout jaune (il existe également des critères biologiques pour affirmer l'ictère)

Les plus fréquents sont les **signes neurologiques**, l'**ictère** puis la **défaillance cardiocirculatoire**.

### → Les critères biologiques :

- Anémie : par destruction des globules rouges (insuffisance de GR, hémoglobine < 7 g/dL).
- Hypoglycémie = pas assez de sucre dans le sang
- Acidose = pH du sang trop acide
- Hyperlactatémie = trop de lactates dans le sang.
- Hyperparasitémie = il y a trop de parasites dans le sang (déjà qu'il ne devrait pas y en avoir). On parle d'**hyperparasitémie** lorsque la parasitémie est > 4% (= signe de gravité).
- Insuffisance rénale = les reins ne sont plus capables de fonctionner normalement.

En cas d'accès grave il faut mettre en place au plus vite des **soins rapprochés continus** (le patient est hospitalisé en service de surveillance continue, voire en unité de soins intensifs). Il faut également mettre rapidement en place un **traitement antipaludéen par voie intraveineuse** (pas d'administration per os).



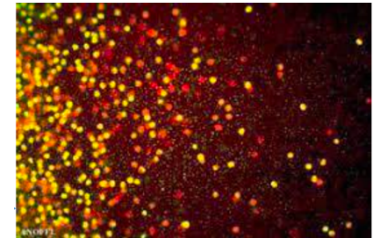
## V- Diagnostic du paludisme

On a plusieurs outils à notre disposition. Pour faire un diagnostic de paludisme, il faut associer des **techniques sensibles**, permettant d'avoir une **forte sensibilité**, donc de ne pas passer à côté d'un paludisme et un **frottis mince** (toujours). Ce frottis mince permet **d'identifier l'espèce** (très important car la prise en charge est différente en fonction de l'espèce retrouvée) et de faire **le calcul de la parasitémie** (= nombres de GR infectés par le parasite). Ce calcul est très important puisque la parasitémie fait partie des critères biologiques permettant de classer le patient en accès grave.

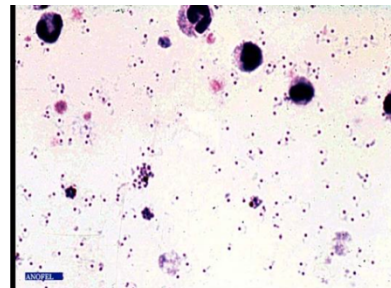
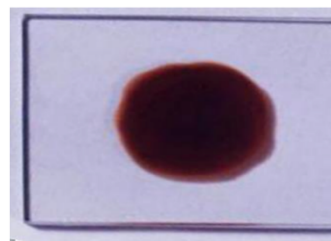
Le paludisme à *Plasmodium falciparum* étant une urgence diagnostique et thérapeutique, le laboratoire doit rendre les résultats **dans les 2h** (suivant l'arrivée du tube de prélèvement) au médecin prescripteur (le médecin ayant prescrit la recherche de paludisme doit donc être disponible dans les 2h).

### A) Les techniques sensibles

Le **QBC** est une technique permettant de **colorer l'ADN** présent **dans les noyaux des parasites** (grâce à un fluorophore). Il faut ensuite rechercher au microscope des points fluorescents dans les GR. Si c'est le cas, on peut affirmer la présence du parasite.



La **goutte épaisse** consiste à déposer une goutte de sang sur une lame et à lyser tous les globules rouges afin de libérer les trophozoïtes (= formes parasitaires de *Plasmodium falciparum*) et de les observer au **microscope optique** (ce sont tous les petits points)

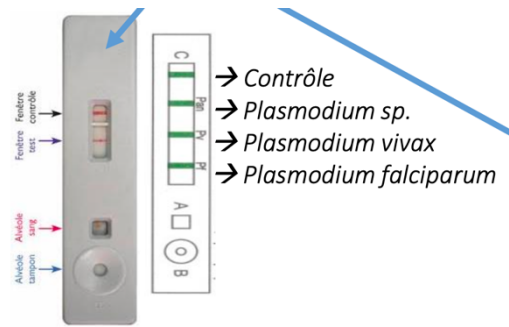


Ces deux techniques sont des techniques microscopiques.

La **PCR rapide** permet de **détecter l'ADN parasite** (technique rapide permettant d'avoir un résultat en 45 min).

Les **tests de diagnostic rapide** consistent à déposer une goutte de sang et un réactif faisant migrer cette dernière sur une plaquette dédiée (un peu comme celles utilisées pour la détection de la Covid). En fonction des bandes apparaissant, on peut déterminer **si le patient est infecté par un Plasmodium ou non**, et en fonction du test, faire un **diagnostic d'espèce**. Sur l'image, la première bande correspond à *Plasmodium falciparum*, la seconde à *Plasmodium vivax*, la troisième est spécifique de tous les Plasmodium (elle ne permet pas de faire un diagnostic d'espèce) et la dernière est la bande contrôle (témoigne de la migration correcte de la goutte de sang = test valide).

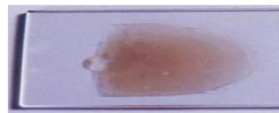




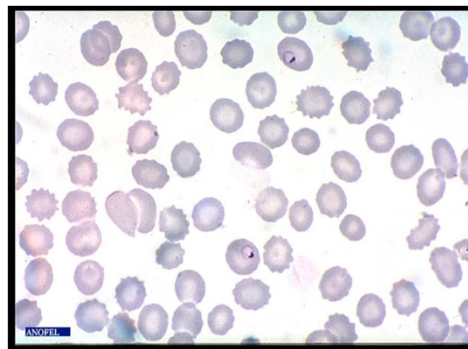
## B) Le frottis mince

- Frottis mince

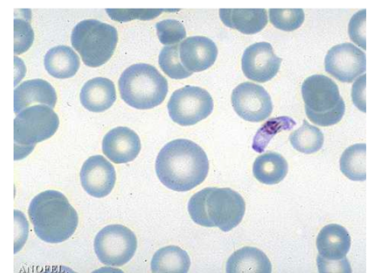
<b>Frottis mince</b>
Permet d'identifier l'espèce
Permet le calcul de la parasitémie

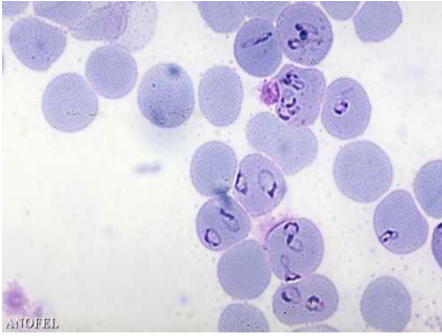


*Plasmodium falciparum*



- 1) On fait une prise de sang au patient
- 2) On **prélève une petite goutte de sang, on la dépose sur une lame et on l'étale à l'aide d'une autre lame**
- 3) On colore au **May Grunwald Giemsa**
- 4) On observe au microscope optique à **l'objectif 100 à immersion** (si les GR sont bien étalés, ils ne se chevauchent pas trop) :
  - On observe des **formes parasitaires actives à l'intérieur des GR**, correspondant à *Plasmodium falciparum*. Sur l'image au-dessus, on observe 2 hématies parasitées par *Plasmodium falciparum*. La forme parasitaire présente dans ces GR s'appelle un trophozoïte (à titre indicatif, pas de question sur les noms des formes parasitaires à l'examen). On observe également des **gamétocytes** de *Plasmodium falciparum* (en forme de banane) libres dans le sang.
  - Pour déterminer la parasitémie, on compte **le nombre de GR parasités sur un total d'environ 20 000 hématies**. Pour cela, on estime que dans un champ de microscope, il y a à peu près 200 hématies. Il faut donc compter le nombre d'érythrocytes parasités sur **100 champs** pour déterminer la parasitémie. On rapporte alors le **nombre d'hématies parasitées sur le nombre total de GR pour trouver la parasitémie**.



**Exemple de calcul de parasitémie :**

- Il y a à peu près 30 globules rouges dans la zone de frottis
- Certains GR sont parasités par plusieurs parasites mais ne comptent que pour un seul globule rouge parasité.
- Il y a à peu près 10 GR parasités dans cette zone de frottis
- La parasitémie est donc de **10 / 30 soit de 33 %**.

→ Ce patient est donc en **accès grave** (car sa parasitémie est > 4%).

## **VI - Comment prévenir l'infection Plasmodium Falciparum ?**

Comment ne pas être parasité par *Plasmodium falciparum* lorsque l'on va dans une zone d'endémie du paludisme (voyage, travail, etc.) ?

La première mesure de protection est **l'éviction de la piqûre par le moustique**, la seconde est la **chimioprophylaxie**. Ces mesures sont expliquées au patient lors d'une **consultation du voyageur** à programmer avant le départ en zone d'endémie palustre. Celle-ci permet à la fois de déterminer si le patient a besoin de prévenir une infection palustre et aussi de voir s'il est à jours des vaccinations courantes et des vaccinations recommandées pour la zone d'endémie qu'il va visiter (vaccin contre la fièvre jaune en cas de voyage en zone tropicale par exemple).

### A) Éviter la piqûre du moustique

→ **Protections mécaniques** = faire en sorte que le moustique n'ait pas accès à une zone à piquer.

- **Dormir sous des moustiquaires**, au mieux **imprégnées d'insecticide** (un programme mis en place en Afrique vise à distribuer des moustiquaires imprégnées aux populations qui vivent dans les zones endémiques). En effet, le moustique anophèle femelle pique plutôt à la tombée de la nuit, au moment où nous sommes les plus vulnérables (car on dort), d'où l'importance de ces moustiquaires.
- **Mettre des vêtements longs**, au mieux **imprégnés d'insecticides** (permettent la mort du moustique lorsqu'il se pose sur le vêtement).

→ **Protection par insecticide** (moustiquaires et vêtements)

→ **Protection par répulsifs** = sprays vendus en pharmacie qu'on doit se badigeonner sur tout le corps en couvrant toutes les zones exposées afin d'éviter la piqûre du moustique.



## B) Chimio prophylaxie

Le principe est de **bloquer la multiplication des Plasmodiums après la piqûre** (on ne peut pas éviter de se faire piquer à 100%). Cette chimio prophylaxie est **toujours associée** à des mesures permettant d'éviter d'être piqué. A l'heure actuelle, nous avons 2 molécules à notre disposition en France (l'Atovaquone et la Doxycycline).

Atovaquone	Doxycycline
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prise quotidienne</b> débutée <u>au début du séjour</u> et prolongée <u>jusqu'à une semaine après le retour</u> de la zone endémique (pour être sûr de couvrir la phase asymptomatique intrahépatique de 7 à 10j)</li> <li>- <b>Assez chère</b> et <b>non remboursée</b> par la sécurité sociale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Moins prescrite</b> car très <b>photo-sensibilisante</b> (ce qui est embêtant étant donné que l'exposition solaire est très importante dans les zones d'endémie palustre)</li> <li>- Doit être <b>prise à heure fixe</b> (souvent prescrite aux militaires car ils sont très rigoureux)</li> <li>- <b>Pas trop chère</b></li> </ul>

## C) Le vaccin RTS-S

Testé dans 3 pays pilotes

- données de sécurité validées
- efficacité notable
- 30% de moins d'admissions pour palu grave



Octobre 2021 : recommandation OMS chez les enfants

- prévention du paludisme à *P. falciparum*
- vivant en région de transmission forte à modérée



Le **vaccin RTS-S** est testé dans certains pays d'endémie palustre (3 pays pilotes). Il est **efficace** puisque les tests ont montré une diminution de 30% des admissions pour paludisme grave. En octobre 2021, l'OMS a recommandé de **vacciner les enfants** vivant dans les **régions à transmission forte à modérée** du paludisme (puisque l'on s'est rendu compte que les enfants de moins de 5 ans représentaient la majorité des décès par paludisme). Ce n'est donc **pas un vaccin à disposition des voyageurs**. Ce vaccin est **encore en développement** et n'est donc pas disponible pour tout le monde.

*Nb : la transmission interhumaine du paludisme est IMPOSSIBLE (même en cas de coupure). Théoriquement, si le sang d'une personne infectée, en phase parasitémique, est injecté à une autre personne, il peut y avoir contamination de cette dernière. En France, ce n'est pas possible pour la simple et bonne raison que l'on ne peut pas donner son sang si l'on a voyagé dans une zone d'endémie palustre.*

Cette fiche a été relue et corrigée par le Pr. Pomares <3

