



# PARASITOLOGIE

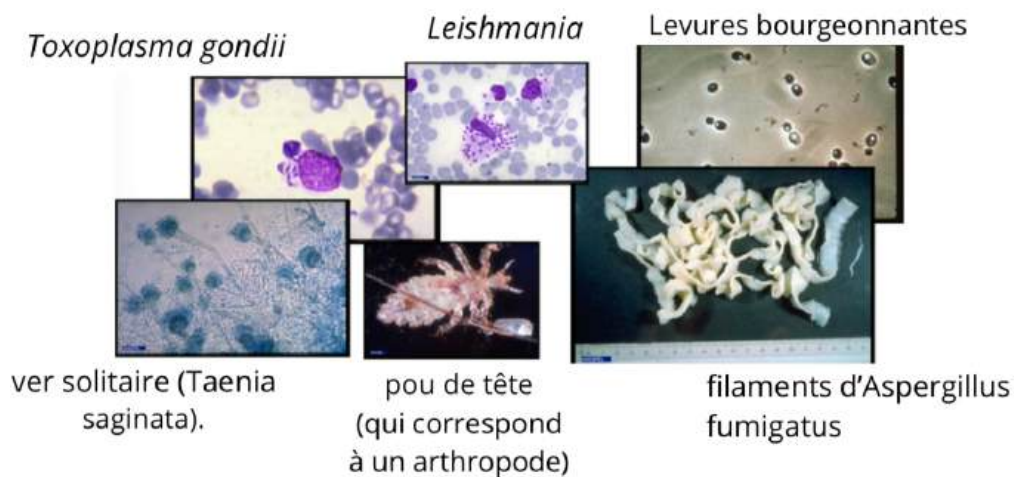
LE PALUDISME

## I) Introduction:

La microbiologie est l'étude des agents infectieux, appelés aussi microbes ou microorganismes. Cela comprend à la fois les virus, les bactéries, les champignons et les parasites.

### A) DIFFÉRENCES ENTRE LES MICROORGANISMES:

- Virus: ils sont extrêmement petits et sont visibles uniquement au microscope électronique. On le détecte le plus souvent avec des techniques de biologie moléculaire.
- Bactéries: elles sont un peu plus grosses et donc observables au microscope optique avec la coloration GRAM (environ 1 micromètre)
- Parasites et champignons: on retrouve des grands parasites (comme le vers solitaire *Taenia saginata* qui peut mesurer jusqu'à plusieurs mètres), et des champignons microscopiques (levures bourgeonnantes) que l'on va observer au microscope optique.



Chez les parasites et les champignons on retrouve une grande variété: Certains de ces parasites comme le *Toxoplasma Gondii*, le *Leishmania*, ou bien le *Plasmodium falciparum* sont **unicellulaires**.

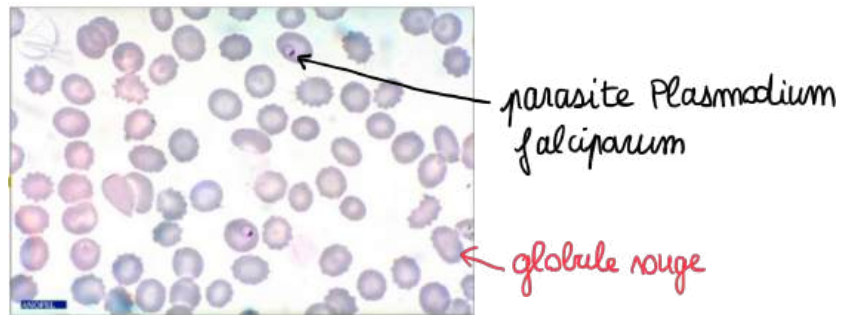
Certains champignons sont aussi unicellulaires comme les levures. Un exemple de champignon pluricellulaire serait les champignons filamenteux comme les moisissures d'*Aspergillus fumigatus*.

### B) LES PARASITES:

Ce sont des animaux ou des champignons qui, pendant une partie ou durant la totalité de leur existence vivent au dépens d'autres êtres vivants appelés « **hôtes** ».

Nous allons nous intéresser à un parasite particulièrement: le **Plasmodium falciparum**, en image ci-dessous:

L'image correspond à un **frottis sanguin** où on a étalé des globules rouges (GR). On voit que certaines hématies présentent des tâches qui correspondent au *Plasmodium falciparum*.



Le parasite du paludisme est ce qu'on appelle un « **protozoaire** » puisqu'il est **unicellulaire**. C'est ce protozoaire (le parasite) qui entraîne la maladie du paludisme. Pour survivre et se reproduire il se nourrit de GR: c'est pour cette raison que l'on peut le surnommer « **hématozoaire** » (*héma = sang*).

### C) QU'EST CE QU'UN HÔTE?

On retrouve 2 types d'hôtes:

1. Hôtes définitifs: ils hébergent la forme **adulte** et/ou la forme **sexuée** du parasite
2. Hôtes intermédiaires: ils assurent la **maturation** et la **multiplication** du parasite

Dans les cas du paludisme, on a 3 acteurs:

- Le parasite: le Plasmodium
- L'hôte définitif: l'Anophèle femelle (= le moustique est le vecteur)
- L'hôte intermédiaire: l'Homme

## II) Épidémiologie paludisme:

### A) DANS LE MONDE:

En 2022: 240 millions de cas de paludisme estimés dans le monde, et 608 000 décès. En Afrique (en 2020 mais toujours d'actualité), on retrouve **94%** des cas de paludisme et **95%** des décès.

Malheureusement, les **enfants** de moins de 5 ans représentent **80%** des décès en Afrique.

La répartition du paludisme et des décès est très inégale dans le monde: on les retrouve surtout dans les pays les plus pauvres. Il y a 4 pays qui comptent pour la moitié de tous les morts du paludisme:

- Le Nigeria
- La République démocratique du Congo
- La Tanzanie
- Le Mozambique

### B) EN FRANCE MÉTROPOLITAINE:

La France est concernée par ce parasite car qu'elle souffre de **paludisme d'importation**: la France n'est pas un pays endémique du paludisme. Ce sont des gens

qui voyagent qui vont revenir avec le paludisme. C'est primordiale de faire ce diagnostic rapidement: on doit éviter le retard diagnostic et offrir au patient une prise en charge adaptée lors de la première consultation++

- En France 4000 à 6000 patients reviennent avec un paludisme d'importation.
- 150 à 300 déclarent une forme grave avec engagement du pronostic vital.
- Chaque année on compte entre 20 à 25 morts

### C) CHU DE NICE:

On observe une fluctuation liée aux **campagnes de démoustication** en Afrique. En 2007 la courbe s'infléchit en raison du grand programme de démoustication mené en Afrique. On observe aussi une diminution du nombre de cas de paludisme en 2020 pendant le Covid (baisse des voyages). Actuellement le nombre de cas est en hausse.

## III) Infection par le paludisme:

### A) ACTEURS IMPLIQUÉS:

Le nom de la maladie est le paludisme. Elle est liée à des parasites dont il existe plusieurs espèces. Celle qui nous intéresse est le *Plasmodium falciparum*, qui est responsable des formes les plus graves.

L'Homme est l'hôte et le moustique anophèle femelle est le vecteur.

### B) ZONES D'ENDÉMIE PALUSTRE:

On retrouve ce parasite dans toute la zone intertropicale d'Afrique, en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Est et en Inde.

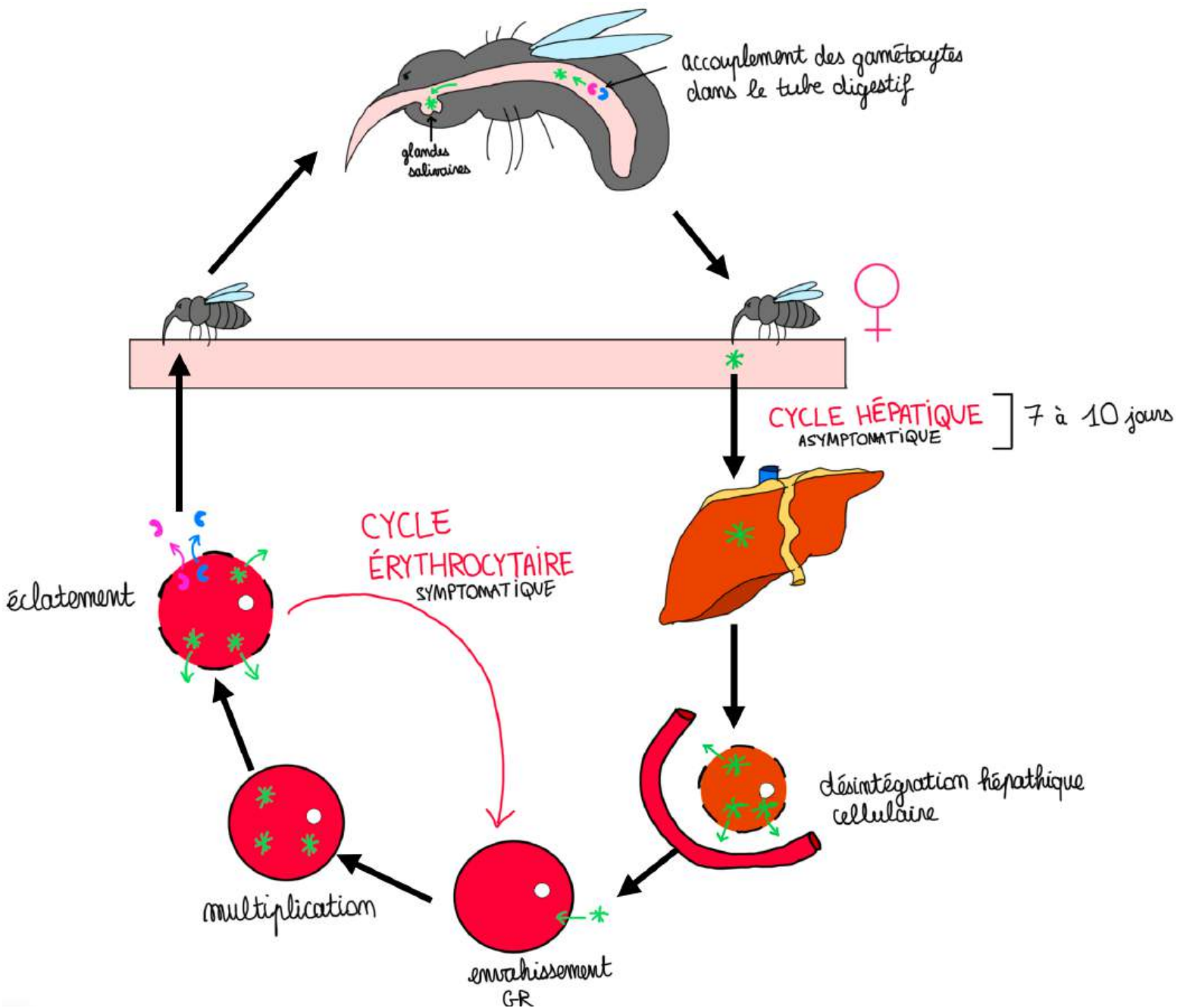


### C) LE CYCLE DU PARASITE PLASMODIUM FALCIPARUM:

#### 1. Généralités:

Ce cycle fait intervenir le parasite, l'hôte définitif (moustique anophèle femelle) et l'hôte intermédiaire (Homme). Il est constitué de 2 étapes:

- (1) Une phase chez le moustique: **reproduction sexuée** du parasite dans le tube digestif du moustique
- (2) Une phase chez l'Homme: **multiplication** du parasite avec 2 cycles:
  - **Un cycle hépatique asymptomatique**
  - **Un cycle érythrocytaire symptomatique** (dans les globules rouges)



## 2. Étapes:

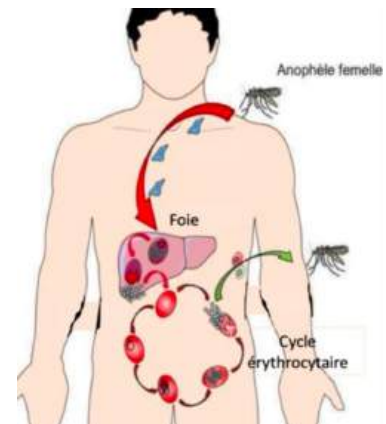
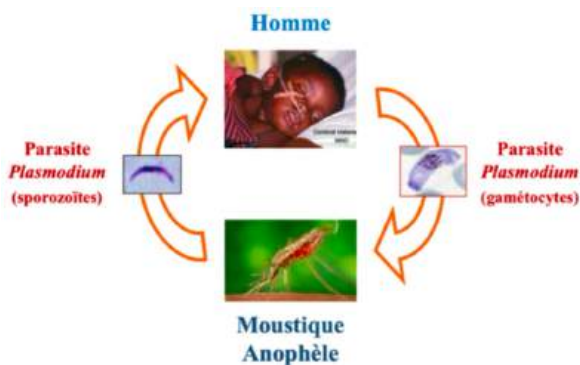
- Un moustique anophèle femelle infecté pique une personne. C'est le début de l'infection, avec injection du parasite *Plasmodium falciparum* dans la circulation sanguine.
- Le parasite passe dans le foie et se multiplie dans les **cellules hépatiques**. Cela dure **7 à 10 jours**. C'est une phase **ASYMPTOMATIQUE** = **cycle hépatique**
- La cellule du foie se désintègre puisqu'elle est pleine de parasites: ils sont libérés dans la circulation sanguine.
- Les parasites peuvent donc envahir les globules rouges: ils s'y **multiplient** jusqu'à l'éclatement des globules rouges puis recommencent. C'est le **cycle érythrocytaire SYMPTOMATIQUE**.

- Les signes cliniques du cycle érythrocytaire (comme la fièvre) se produisent lorsque les parasites envahissent les cellules sanguines.
- Dans certaines cellules sanguines infectées on retrouve des formes sexuelles du parasite, appelées **gamétocytes**. Il y a des gamétocytes mâle et femelle.
- Lorsqu'un moustique pique un Humain infecté, il ingère des gamétocytes qui s'accouplent dans son **tube digestif**. Cela donne lieu à des formes parasitaires infestantes qui vont ensuite se placer dans les **glandes salivaires** du moustique. Le cycle de l'infection humaine peut alors recommencer si ce moustique pique une autre personne.

#### En résumé:

- > L'Homme infecté porte à la fois les **formes actives** du parasite et les **gamétocytes**.
- > Les gamétocytes sont récupérés par le moustique anophèle femelle, permettant leur reproduction et multiplication dans le tube digestif du moustique
- > Lors de la prochaine pique du moustique, il va libérer sa salive et ses formes parasitaires qui vont infecter l'Homme.

Attention aux étapes, dans le cours c'est répétitions++++



## IV) Signes cliniques du paludisme:

La manifestation clinique du Plasmodium falciparum peut se traduire par un accès simple, un accès grave ou une forme clinique particulière appelée paludisme viscéral évolutif (*non traitée*). L'accès grave peut conduire jusqu'au décès du patient.

Rappel: les signes cliniques apparaissent à chaque fois que les parasites envahissent les cellules sanguines+++

Les signes cliniques ne sont **pas du tout spécifiques** du paludisme: on retrouve par exemple aussi de la fièvre lors d'une grippe.

### A) ACCÈS SIMPLE:

- Fièvre isolée (>38°C)
- Syndrome grippal = fièvre, frissons, céphalées (maux de tête), myalgies (douleurs musculaires), fatigue
- Syndrome gastroentérique = perte d'appétit, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, maux de tête, fatigue

C'est pour ces raisons qu'il est important de demander si le patient a voyagé dans une **zone endémique** à Plasmodium falciparum (surtout si on trouve une fièvre isolée ou un syndrome grippal). **SEUL l'interrogatoire** va permettre d'orienter et de prescrire les bons examens.

Dans un cas de suspicion de paludisme, il doit prescrire une recherche de paludisme en urgence. Les décès sont le plus souvent liés à un retard diagnostique.

## B) **ACCÈS GRAVE:**

Le passage de simple à grave peut être extrêmement rapide (si l'accès simple n'est pas traité à temps). Le Plasmodium falciparum est une **URGENCE** diagnostique ET thérapeutique.

Il y a **11 critères** qui définissent un accès grave: SEUL 1 CRITÈRE suffit pour classer le patient en accès grave.

Prévalence	Critères cliniques et ou biologiques	Fréquence	
***	<b>Défaillance neurologique incluant :</b> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	***	Critères cliniques
***	<b>Défaillance respiratoire incluant :</b> - 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 incluant :</b> - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopresseives* 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, hématecrite < 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 (à jeun) et > 5 mmol/l	**	
**	<b>Hyperparanthémie :</b> > 4% (voir teste 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

Vous n'avez pas à apprendre dans le détail les critères, mais surtout savoir qu'il existe des **critères biologiques et clinique** (même si la prof les détaille juste après). C'est avec une prise de sang que l'on définit l'accès grave ou non.

### 1. **Les critères cliniques:**

- Signes neurologiques: confusion, obnubilation voire coma
- Défaillance respiratoire: difficulté à respirer, désaturation
- Défaillance cardio-circulatoire: basse pression artérielle
- Signes d'hémorragie clinique
- Ictère: patient tout jaune, aussi définit par critères biologiques

Les plus fréquents sont: ictère, signes neurologiques et défaillance cardio-circulatoire.

### 2. **Les critères biologiques:**

- Anémie: par destruction des GR (insuffisance des GR, hémoglobine < 7 g/dL)
- Hypoglycémie: pas assez de sucre dans le sang

- Acidose: pH du sang trop acide
- Hyperlactatémie: trop de lactate dans le sang
- Insuffisance rénale
- **Hyperparasitémie**: trop de parasites dans le sang (déjà qu'il ne devrait pas y en avoir)

L'hyperparasitémie est définie lorsque la parasitémie est **> 4%** → c'est un signe de gravité.

En cas d'accès grave, il faut mettre rapidement en place des soins rapprochés continus (services de surveillance continue, voire soins intensifs). Rapidement il faut mettre en place un traitement antipaludéens par **voie IV** (pas d'administration per os).

Le Plasmodium falciparum étant une urgence diagnostique/thérapeutique, le laboratoire est obligé de rendre les résultats **dans les 2h** au médecin prescripteur (suivant l'arrivée du tube de prélèvement).

## V) Diagnostic de paludisme:

On a plusieurs outils à notre disposition pour faire le diagnostic:

- Des techniques sensibles: à forte sensibilité permettant de ne pas passer à côté du paludisme
- Un frottis mince: qui permet d'**identifier l'espèce** et qui est **TOUJOURS fait**

Il faut associer les techniques sensibles au frottis mince, car la prise en charge est différente en fonction de l'espèce trouvée. De plus le frottis mince permet de faire le **calcul de la parasitémie** (nombre de GR infectés par le parasite), un critère biologique d'accès grave.

### A) LES TECHNIQUES SENSIBLES:

#### 1. Le QBC:

C'est une technique permettant de colorer l'ADN présent dans les noyaux des parasites (grâce à un fluorophore). On peut ensuite rechercher au microscope des **points de fluorescents** dans les GR, affirmant la présence du parasite.

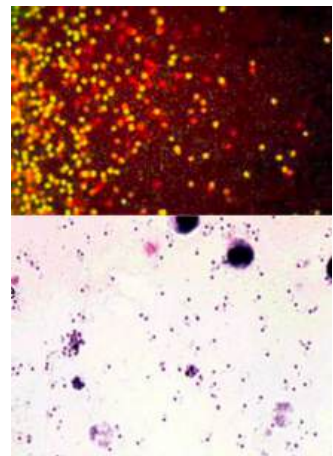
#### 2. La goutte épaisse:

Cela consiste à déposer une goutte de sang sur une lame et **lyser** tous les GR. Ce geste libère la forme parasitaire du Plasmodium falciparum, appelée trophozoïte. Ils apparaissent au microscope optique comme des tous petits points noirs.

Le QBC et la goutte épaisse sont des techniques microscopiques: on **OBSERVE**

#### 3. La PCR à réponse rapide:

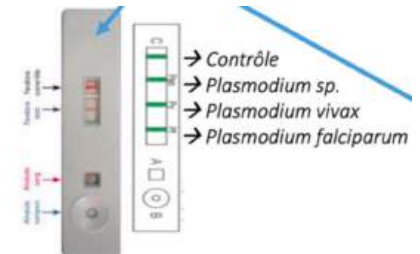
Ce test permet de **DÉTECTER** l'ADN parasitaire, avec un résultat en 45min.



#### 4. Test diagnostic rapide:

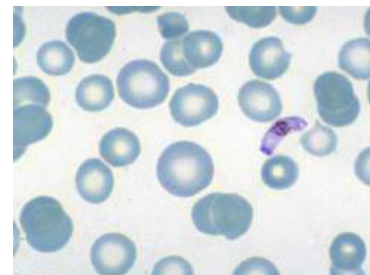
Ce test consiste à déposer une goutte de sang et un réactif faisant migrer cette dernière sur une plaquette dédiée (similaire aux plaquettes utilisées pour le Covid). En fonction des bandes qui apparaissent on peut déterminer si le patient est infecté par un Plasmodium ou non.

Selon le test on peut faire aussi un **diagnostic d'espèce**. Sur l'image, la première bande correspond au Plasmodium falciparum. La seconde au Plasmodium vivax. Mais la troisième est spécifique de TOUS les plasmodium, et ne permet donc pas de faire un diagnostic d'espèce. Enfin la dernière bande sert au contrôle = témoin de la migration correcte de la goutte de sang.



#### B) LE FROTTIS MINCE:

1. On fait une prise de sang au patient
2. On prélève une goutte de sang que l'on dépose/étale sur une lame
3. On colore au May Grunwald Giemsa (MGG)
4. On observe au microscope optique à objectif x100 à immersion. Si le sang est bien étalé les GR ne se chevauchent pas trop.



—> On observe des formes parasitaires actives dans les GR correspondant au Plasmodium falciparum. Ces formes parasitaires s'appellent trophozoïtes, et sur l'image ci-dessus on observe 2 hématies parasitées.

—> On observe aussi des gamétocytes (en forme de banane) libre dans le sang.

—> Pour déterminer la parasitémie on compte le nombre GR parasités sur un total de 20 000 hématies. On estime que dans un champs de microscope il y a 200 hématies. On calcul donc le nombre de GR parasités sur 100 champs et on le rapporte sur le nombre total de GR.

Ex: il y a à peu près 30 GR dans le champ du frottis. Même si il y'a plusieurs parasites dans 1 GR il compte que pour 1 seul GR parasité. Ici on observe 10 GR parasités:  $10/30 = 33\%$   
On est ici en accès grave car la parasitémie  $> 4\%$



#### VI) Prévention du paludisme:

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'**évitiction** de la piqûre par le moustique. La seconde est la **chimio prophylaxie**.

Ces mesures sont expliquées au patient lors d'une **consultation du voyageur** à programmer avant le départ en zone d'endémie palustre. Cette consultation permet à la fois de déterminer si le patient a besoin de prévenir une infection palustre et aussi de voir s'il est à jour des vaccinations courantes et des vaccinations recommandées pour la zone d'endémie (ex: fièvre jaune en cas de voyage en zone tropicale).

#### A) **ÉVICTION 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 (il existe un programme en Afrique un programme pour distribuer des moustiquaires imprégnées dans les zones endémiques). Les anophèles femelles pique plutôt la nuit, le moment où nous sommes le plus vulnérables, d'où l'importance de la moustiquaire.
  - Mettre des vêtements longs, au mieux imprégnés d'insecticide (permet la mort du moustique lorsqu'il se pose sur le vêtement)
- **Protection par insecticide**
- **Protection par répulsif:** sprays vendus en pharmacie qu'on doit badigeonner sur tout le corps en couvrant toutes les zones exposées afin d'éviter la piqûre. Il existe plusieurs dosages disponibles en fonction des enfants et de la zone d'endémie où l'on va.

#### B) **CHIMIOPROPHYLAXIE:**

Le principe est de bloquer la multiplication des Plasmodiums après la piqûre (on ne peut pas éviter de se faire piquer à 100%). La chimioprophylaxie est **toujours associée à des mesures permettant d'éviter d'être piqué.**

En France on a accès à 2 molécules:

Atovaquone	Doxycycline
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prise quotidienne</b>, du début du séjour <u>jusqu'à 1 semaine après</u> le retour pour être sûr de couvrir la phase asymptomatique hépatique de 7 à 10 jours</li> <li>- Assez <b>chère</b></li> <li>- <b>Non remboursée</b> pas la sécurité sociale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prise à des heures fixes</b> (souvent prescrite aux militaires qui sont rigoureux)</li> <li>- Moins prescrite car très <b>photosensibilisante</b> (embêtant car exposition solaire importante dans les zones d'endémie)</li> <li>- <b>Pas trop chère</b></li> </ul>

#### C) **ESPOIR VACCIN RTS-S:**

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 (rappel: les enfants représentent la majorité des décès par paludisme). Ce n'est PAS un vaccin à disposition des voyageurs. Il est encore en développement et donc pas disponible pour tout le monde.

**Il n'est donc PAS indiqué pour la prévention du voyageur!**

En réponse à des questions: la transmission interhumaine du paludisme est IMPOSSIBLE (sauf si on injecte le sang d'un individu en phase de parasitémie à un individu sain). Ce genre d'infection est impossible en France car le don de sang après un voyage en zone d'endémie est impossible.

Dédis:

dédi à mon super co-tut de la microgoat

dédi à Olan qui ne verra sûrement jamais cette fiche

dédi à mes AirPods et le jus d'orange qui m'ont fait tenir jusqu'à là

dédi à Laurianne cette grosse folle

pas dédi aux moustiques (c'est moche quand meme)