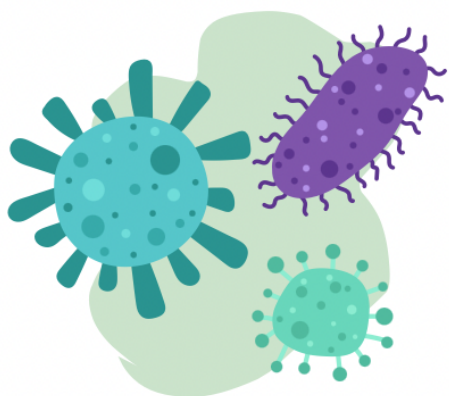
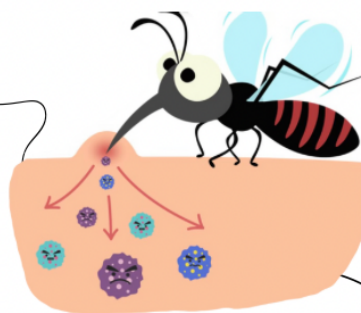




LE **PALUDISME**



I) Introduction

Rajout en bleu

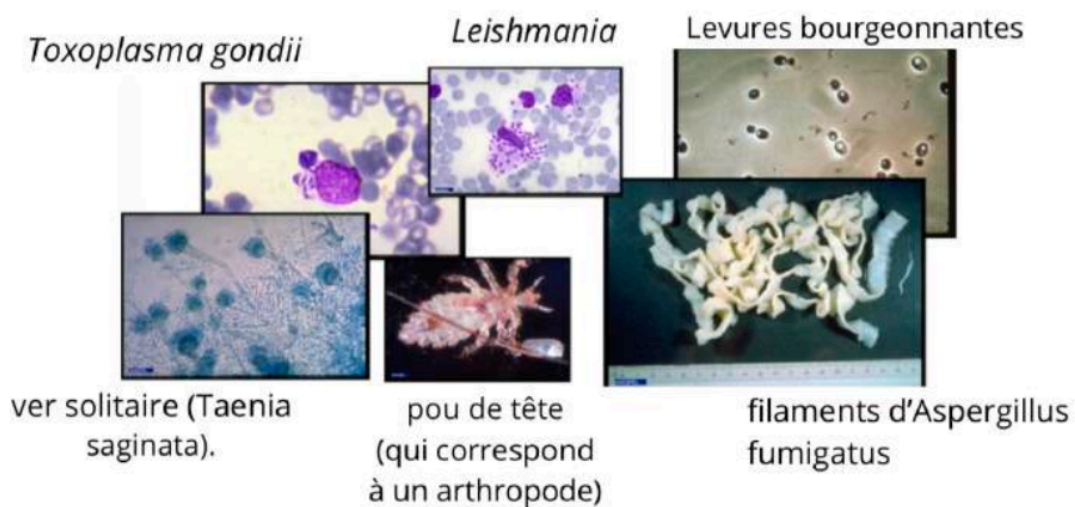
Dans les 3 axes de la microbiologie nous avons la virologie, la bactériologie et pour finir la parasitologie. Dans ce cours, nous allons nous intéresser à l'étude d'un parasite, le ***Plasmodium falciparum***.

Définition : les parasites correspondent à des animaux ou des champignons qui, pendant une partie ou durant la totalité de leur existence, vivent aux dépens d'autres êtres vivants appelés hôtes.

A) Le monde des microorganismes

Les 3 types d'agents infectieux sont :

- Virus : Ils sont extrêmement petit (de l'ordre de 0,01 μ m), visible uniquement en microscopie électronique (ME). Ils sont détectés par des techniques de biologie moléculaire.
- Bactéries : Un peu plus grosses que les virus (1 μ m), visible en microscopie optique (MO).
- Parasites et champignons : Ils en existent de différentes tailles allant de 2 à 9 μ m pour les levures et jusqu'à 8m pour le *Tænia saginata*. Visible en microscopie optique ou à l'œil nu.



B) Les parasites

Il existe une grande diversité d'espèces, nous avons des parasites **pluricellulaires** comme le *Tænia saginata* (Ver solitaire), le pou (Arthropodes) ou encore certains champignons comme *Aspergillus fumigatus* (moisissure qui forme des filaments visibles à l'œil nu).

Nous retrouvons aussi des parasites **unicellulaires** tel que certaines levures bourgeonnantes ainsi que certains protozoaires comme *Toxoplasma Gondii*, le *Leishmania* et enfin se trouve celui qui fait l'objet de ce cours, le ***Plasmodium*** (responsable du paludisme).

II) Le plasmodium

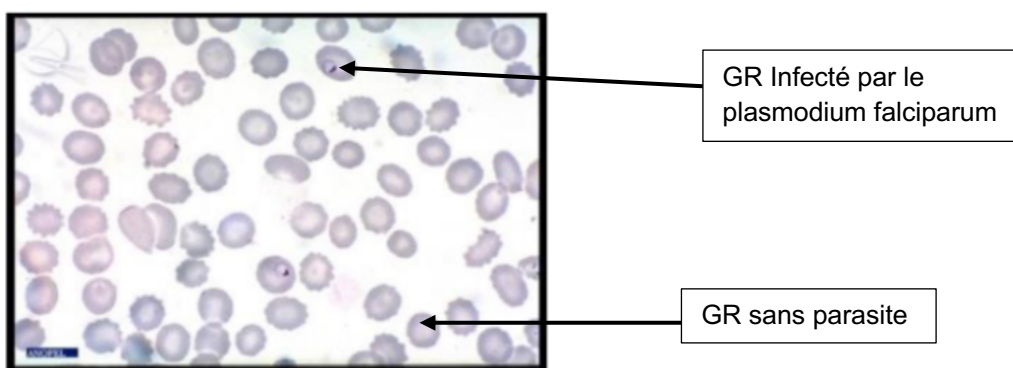
A. Généralité

Le plasmodium est un parasite **unicellulaire** (=protozoaire). Ce protozoaire provoque la maladie du paludisme (= *malaria en anglais*). Pour survivre et assurer sa reproduction il va avoir besoin de nos globules rouges (GR), c'est un parasite dit **hématozoaire** (héma = sang).

Au sein du plasmodium, il existe plusieurs espèces :

- ***Plasmodium falciparum* -> espèce la plus mortelle (+ souvent paludisme d'importation)**
- *Plasmodium knowlesi* -> espèce la plus rare
- *Plasmodium vivax* -> /
- *Plasmodium ovale* -> /
- *Plasmodium malariae* -> /

L'image ci-dessous correspond à un **frottis sanguin** où on a étalé des globules rouges. On aperçoit que certaines hématies présentent des tâches, ce qui signifie la présence du *plasmodium falciparum*.



Il existe **3 facteurs** dans l'évolution du paludisme :

- Parasite : **Plasmodium**
- Hôte définitif / vecteur : **Moustique anophèle femelle** +++ (pas le male)
- Hôte intermédiaire : **Homme**

Ici nous avons une nouvelle notion, l'hôte, mais c'est quoi ?

Il en existe 2 types :

- Hôte définitif : Héberge la forme **adulte/sexuée** du parasite
- Hôte intermédiaire : Assure la **multiplication** et la **maturation** du parasite

B. Épidémiologie paludisme

Dans le monde en **2024**, nous avons recensé **290 millions de cas** de paludisme et **environ 600 000 décès** (= comme si la population de Maltes disparaissait)

En Afrique, on retrouve **94%** des cas de paludisme ainsi que **95%** des décès (dont **75%** représenté par des enfants de moins 5 ans).

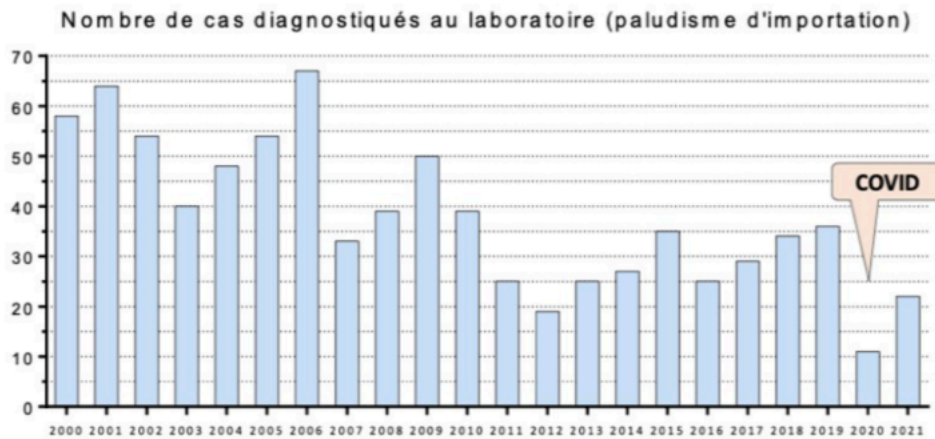
Le paludisme ne touche pas les continents à part égale. En effet, voici les principaux pays d'Afrique porteur du paludisme ; parmi eux, on retrouve :

- Cote d'Ivoire
- Cameroun
- Guinée
- Comores



En Europe cette fois ci nous retrouvons du **paludisme d'importation** (=patient ayant voyagé dans le monde et revenant infectés). La **France** est le **premier pays d'Europe** concernée par le paludisme. En effet selon les données du centre national de référence paludisme, on décompte **4000 à 6000 cas** de paludisme d'importation, **150 à 500 formes graves** et enfin **10 à 25 morts par an**.

Nous retrouvons aussi du **paludisme autochtone**, ce sont des patients n'ayant pas voyagé mais ce retrouvant infecté : c'est le moustique qui a voyagé, avec **7 cas** de paludisme autochtone.



➔ Au CHU de Nice on a établi un diagramme (représenté ci-dessus) qui donne le nombre de cas diagnostiqués du paludisme d'importation au laboratoire en fonction de l'année. On observe un nombre de cas élevés en 2001 et 2006 suivis d'une diminution les années suivantes, avec un minimum en 2020 (en lien avec le covid) puis une augmentation du nombre de cas.

Tut'Récap +++

Dans le monde :

- 290 millions de cas
- 600 000 décès

= L'Afrique représente 95% des cas et des décès dans le monde (dans les décès, 80% sont représentés par enfants de moins de 5 ans).

En France (important) :

- 4000 à 6000 cas
- 150 à 500 formes graves
- 10 à 25 morts par an

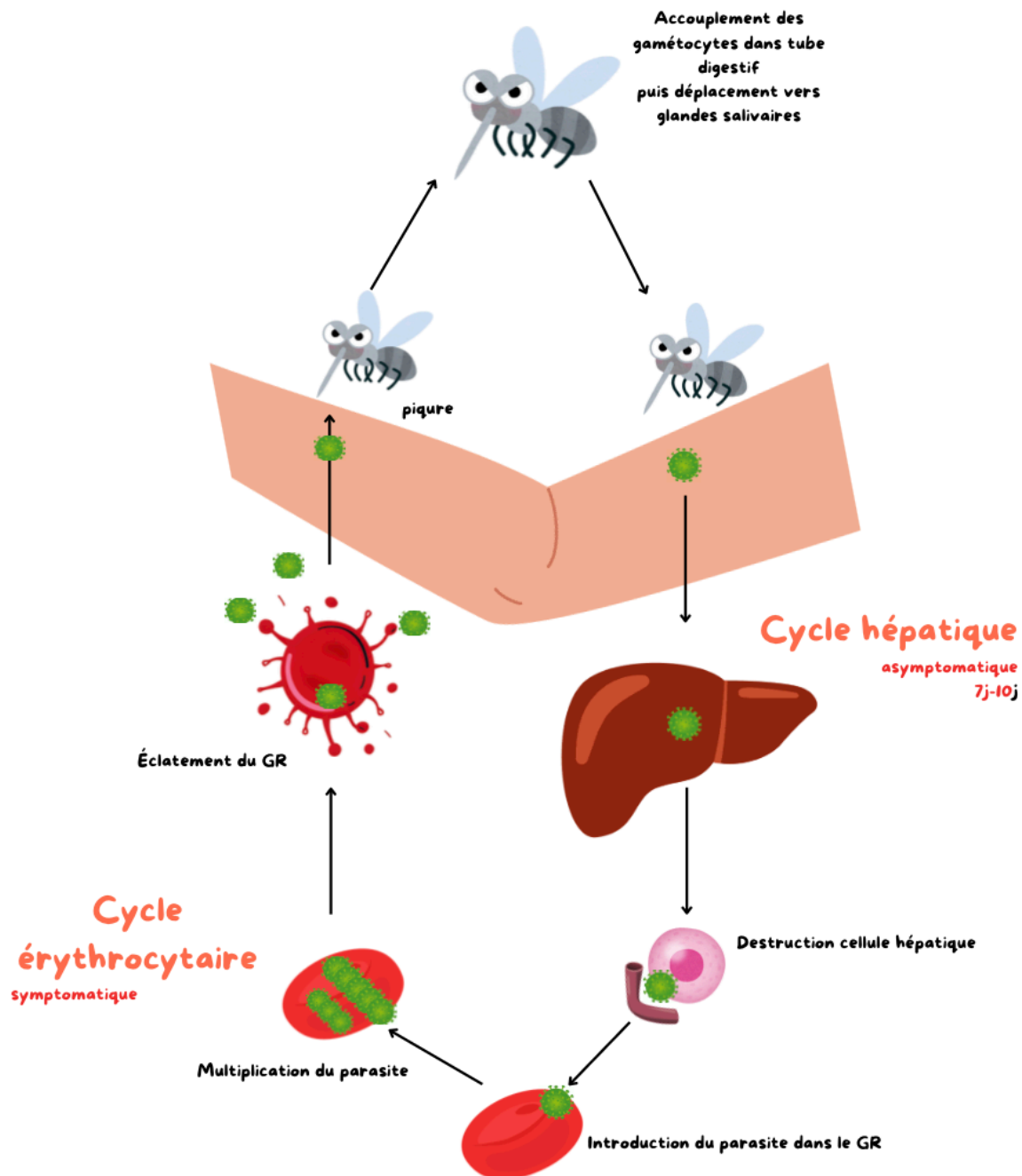
= Premier pays d'Europe touché par paludisme (dont 7 cas autochtones)

Pour finir cette partie sur l'épidémiologie, concernant les zones endémiques on retrouve ce parasite dans la zone intertropicale d'Afrique, en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Est et en Inde.

C. Cycle du paludisme

Dans le cycle biologique du paludisme, nous retrouvons **deux phases principales** :

- **Reproduction sexuée** du parasite dans le tube digestif du moustique anophèle femelle
- **Multiplication du parasite** chez l'Homme on retrouve deux phases, une hépatique puis une érythrocytaire



Étapes du cycle d'infection par le plasmodium falciparum : +++

1. **Début de l'infection chez l'homme** par une pique de moustique anophèle femelle, injection des parasites dans la circulation sanguine sous formes de sporozoïtes.
2. **Phase hépatique**, on a un passage rapide des parasites dans le foie suivi d'une multiplication de ces derniers dans les cellules hépatiques. **Elle dure 7 à 10 jours** et elle est une **phase asymptomatique** (*pas de signe clinique*). Par la suite, on a un phénomène de **désintégration** des cellules infectées et donc **libération** du parasite **dans la circulation sanguine**.
3. **Phase érythrocytaire**, on retrouve une **invasion des globules rouges** (érythrocytes) par les parasites. S'ensuit une **multiplication** des parasites au sein du GR jusqu'à son **éclatement**. Invasion d'autres globules rouges qui, à leur tour, éclatent (répétition du cycle). À chaque fois que les parasites sont libérés pour envahir les cellules sanguines on retrouve **l'apparition de signes cliniques** comme la **fièvre++**.
4. **Formation des gamétocytes** dans certaines cellules sanguines (=formes sexuelles mâles et femelles du parasites).
5. **Passage chez le moustique** par ingestion des gamétocytes lorsque le moustique pique un humain infecté
6. **Formation des formes parasitaires infestantes (sporozoïtes)** par accouplement des gamétocytes dans le tube digestif du moustique puis déplacement de ces formes infestantes vers les **glandes salivaires** du moustique.

Attention aux étapes c'est très important++++

Tut 'Aide :

- 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.

D. Sémiologie 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.

Accès simple :

- ➔ **Fièvre isolé** (>38°C)
- ➔ Et/ou **syndrome grippal** = fièvre, frissons, céphalées (maux de tête), myalgies (douleurs musculaires), fatigue
- ➔ Et/ou syndrome **gastro-entérique** = perte d'appétit, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, maux de tête, fatigue

Le Plasmodium Falciparum est une urgence diagnostic et thérapeutique qui peut ensuite évoluer en accès grave si non pris en charge. +++

Accès grave :

- ➔ Défini par **11 critères** et **un seul d'entre eux suffit** pour classer le patient dans un **accès grave** (pas besoins d'apprendre les 11 critères) mais il faut connaître les critères biologiques et clinique (du moins bien les différencier).
- ➔ Ne se résout pas spontanément. ++
- ➔ Peut entraîner la mort du patient.

Tableau pas à connaître mais savoir différencier un critère biologique d'un clinique.

Critère accès grave :

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 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)

Important ++ : 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). ++

Rajout : Plasmodium vivax et ovale :

C'est 2 espèces sont responsables de **rechute et de reviviscence**. Lors du cycle, des formes (hypnozoïdes) vont rester au niveau hépatique de manière **quiescent** et peuvent se réactiver et entraîner un accès palustre. Ces réactivations peuvent se manifester jusqu'à 5 ans après la primo infection.

Plasmodium vivax

- Principalement en Amérique centrale, Amérique du sud et Asie du sud est
- Moins virulent que *Plasmodium falciparum* mais peu donner des formes mortelles

Plasmodium ovale

- Principalement en Afrique de l'Ouest
- Symptômes plus modérés, pas d'accès grave

A RETENIR ++ : *Plasmodium vivax* et *ovale* sont les 2 espèces à l'origine de rechute de paludisme et non *Plasmodium falciparum* !

E. Diagnostic

Il y'a importance dans l'interrogatoire car les **signes cliniques d'accès simple ne sont pas spécifiques**. C'est pourquoi en cas de fièvre ou de signes de l'accès simple, le médecin doit poser la question si le patient à récemment voyagé dans des zones endémiques.

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

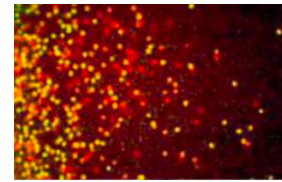
- > **Des techniques sensibles** : à forte sensibilité permettant de ne pas passer à côté du paludisme
- > **Un frottis mince** : qui permet **d'identifier l'espèce** et qui est TOUJOURS fait

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) Technique sensible

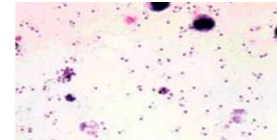
QBC

- Coloration de l'ADN des parasites par un **fluorophore** puis observation au microscope. Si présence de fluorescence dans un globule rouge cela indique qu'il est infecté (car il n'est pas sensé y avoir d'ADN dans cette cellule ++).



Goutte épaisse

- Dépôt d'une goutte de sang puis lyse des globules rouges.
Observation au microscope des noyaux parasites libérés.

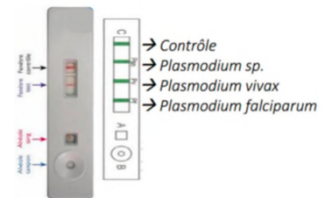


PCR à réponse rapide

- Permet de **détecter l'ADN** parasitaire en 45min.

Test de diagnostic rapide

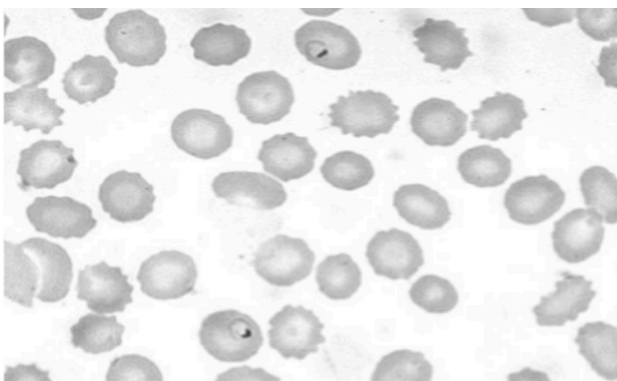
- Déposer une goutte de sang et un réactif faisant migrer cette dernière sur une plaquette dédiée. En fonction des bandes qui apparaissent on peut déterminer si le patient est infecté par un Plasmodium ou non. Certains tests peuvent faire un diagnostic d'espèce. La première bande correspond au Plasmodium falciparum. La seconde au *Plasmodium vivax*. Mais la troisième est spécifique de TOUS les plasmodiums, 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.



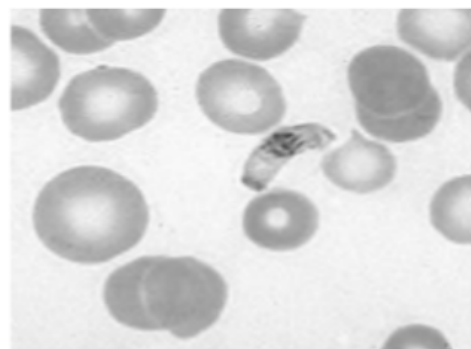
b) Frottis Mince

Déroulement :

1. Étalement d'une goutte de sang sur une lame
2. Coloration au May Grunwald Giemsa
3. Observation des globules rouges au microscope optique x100 puis on identifie l'espèces



Formes parasitaires intracellulaires



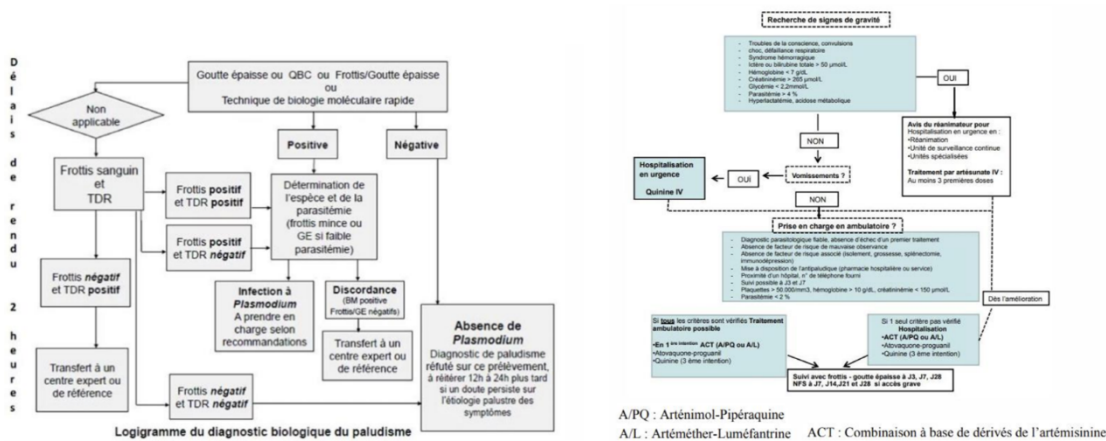
Gamétocytes en forme de « banane »

Calcul de la parasitémie :

On compte le nombre GR parasités sur un total de 20 000 hématies. On estime que dans un champ 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 : Dans un champ de frottis on compte environ 30 hématies (GR), même si un GR est infecté par plusieurs parasites il compte pour 1. On observe 10 GR parasités : $10/30 = 33\%$.

On est ici en **accès grave car la parasitémie > 4%**



Exemple d'algorithme montrant le diagnostic biologique et la conduite à tenir en cas de paludisme (PAS A CONNAITRE) !!!

F. Prévention

Il est important de mettre en place une prévention **avant le départ** dans des zones endémique au paludisme, avec par exemple faire une **consultation du voyageur** 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).

❖ En premier on va éviter la pique :

Moyens recommandés : habits longs, produits répulsifs cutanée, moustiquaire grillagée

Moyens non recommandés (efficacité non montrée) : bracelet anti-insectes, huiles essentiels, appareils sonores à ultrasons, imprégnation des vêtements par les pyrèthriinoïdes

Moyens d'appoint : diffuseur électrique, pulvérisation intra domiciliaire, serpent in fumigène, climatisation/ ventilation (moustiques = poïlotherme, nécessite la chaleur pour se développer)

❖ **Dans un second temps, on met en place la chimio prophylaxie :**

Le principe ici est de **bloquer** la multiplication des *Plasmodium* **après** la piqûre (car le risque zéro n'existe pas). La chimio prophylaxie est toujours associée à des mesures permettant d'éviter d'être piqué.

En France, on retrouve 2 molécules :

- *Atovaquone et chlorhydrate de proguanil = Malarone®*
- *Doxycycline*

Pour finir, il existe un vaccin, le **vaccin RTS-S**. Il est efficace puisque les tests ont montré une **diminution de 30%** des admissions pour paludisme grave **mais ne peut pas être utilisé à but préventif** (*pas dispo pour le grand public*).

Recommandée **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**). **Diminue de 13% la mortalité des ces enfants.**

CE VACCIN N'EST PAS INDIQUÉ POUR LA PRÉVENTION DU VOYAGEUR !