Jeudi 14 Février 2013 ♥
15h30-16h30
Dr Stéphane BRETAGNE
RT : Hélène SOUCHU
RL : Dov TAIEB

UE 9 : Agents infectieux

Cours n°21

LE PALUDISME

I. Physiopathologie
1. *Vecteur*
2. *Cycle du parasite*
3. *Les stades infectieux du parasite*
4. *Relation cycle-manifestations cliniques*
5. *Les agents du paludisme humain*
6. *L'origine de la forme humaine du parasite*

II. Épidémiologie
1. *Répartition géographique*
2. *Situation du paludisme dans le monde*
3. *Paludisme d'importation en France*
4. *Les cas accidentels et « autochtones »*
5. *Exemple de courbe endémique*
6. *Prophylaxie*

III. La clinique
1. *Accès palustres simples*
2. *Accès graves*
3. *Critères d'hospitalisation*
4. *Délais diagnostiques*
5. *Données épidémiologiques*

IV. Le diagnostic
1. *Techniques directes*
2. *Techniques indirectes*
3. *Autres perturbations biologiques*

Le **paludisme**[1] est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqure d'une certaine espèce de moustique : l'anophèle.

I. Physiopathologie

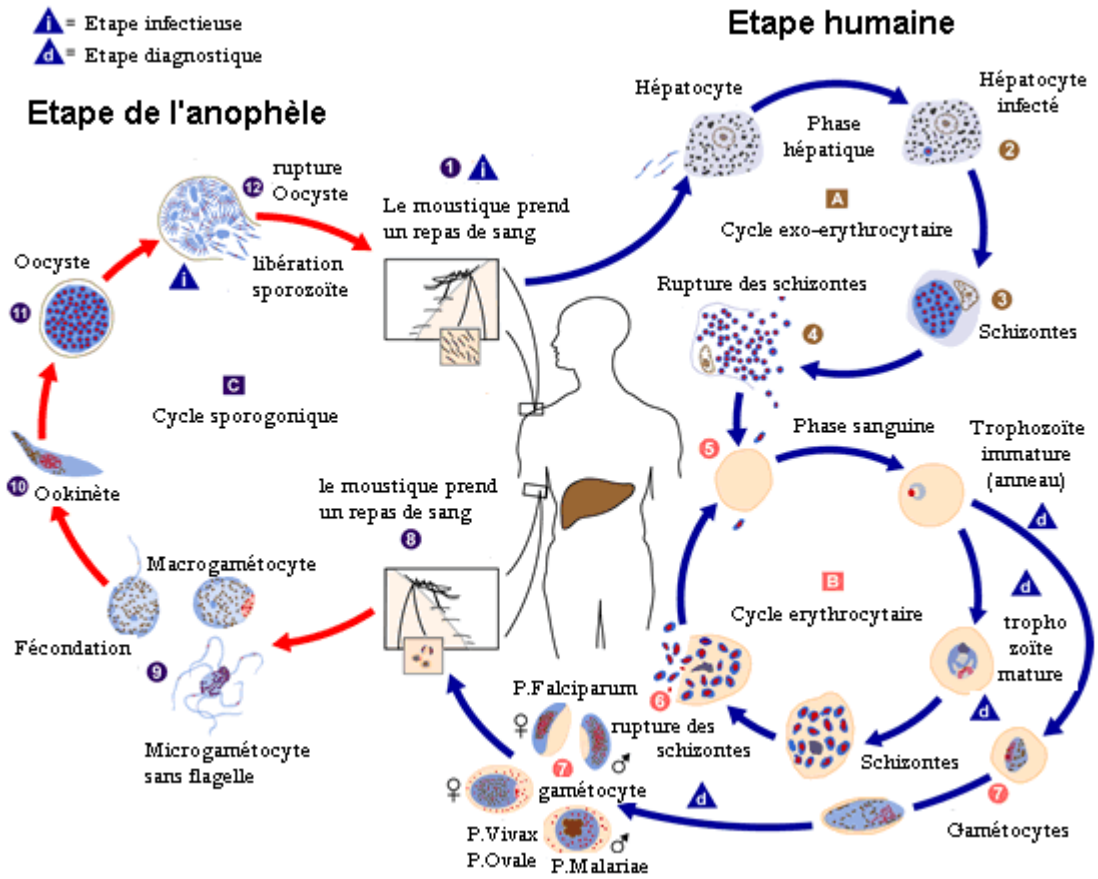
1. Vecteur

Le vecteur du paludisme est fondamental car il assure la transmission d'un hôte à l'autre, l'infection est entièrement dépendante de lui.
Il s'agit d'un moustique, l'**anophèle femelle hématophage** ; en effet, elle a besoin de sang pour faire des œufs. L'anophèle a une activité vespérale (le soir), surtout rurale, et sa répartition géographique se superpose à la répartition du paludisme.

2. Cycle du parasite

Dans l'anophèle, le parasite présente un cycle sexué (notion déjà vue précédemment : cela signifie que **l'hôte définitif du paludisme est l'anophèle**).
Les conditions biotiques adéquates doivent être réunies pour la survie du parasite : il faut une température de 25 à 30°C pendant 20 à 30 jours.

Chez l'Homme, le parasite présente un cycle asexué, avec deux grandes phases :
- La **phase hépatique** (incubation asymptomatique)
- La **phase érythrocytaire** (phase clinique, caractérisée par la **fièvre**)



Ce schéma est complexe, retenez les explications données par le prof page suivante.

[1] Le paludisme est aussi appelé « malaria », cependant le prof n'a jamais utilisé ce terme pendant le cours !

Le cycle « phase moustique/phase Homme » du paludisme :

- ✓ Lorsque le moustique pique l'Homme, il lui inocule le parasite sous forme de **sporozoïtes**. Ces derniers ne restent qu'une trentaine de minutes dans le sang circulant, puis atteignent le foie où ils se multiplient et deviennent des **corps bleus** (phase hépatique).
- ✓ Par la suite, les formes hépatiques sortent pour parasiter les globules rouges, où elles se multiplient à nouveau sous la forme de **trophozoïtes** et de **schizontes** (phase érythrocytaire).
- ✓ A la fin de la multiplication, les globules rouges sont lysés (ils sont complètement envahis et ils éclatent sous la pression), ce qui libère le parasite et permet l'infection d'autres globules rouges.
- ✓ Les formes sexuées (**gamétocytes**), qui apparaissent au bout d'un certain temps, sont ensuite pompées par le moustique pendant le repas sanguin.
- ✓ Dans le moustique, la maturation du parasite dans son tube digestif aboutit à un envahissement des glandes salivaires, ce qui lui permet d'être réinjecté sous la forme de sporozoïtes chez un nouvel hôte lors de la piqure suivante.

La survie du parasite s'explique par sa succession de phases plus ou moins rapides qui empêchent le système immunitaire d'agir (les trente minutes passées dans le sang ne permettent pas de déclencher une réponse immunitaire suffisante), puis par la pénétration du parasite dans le foie et les globules rouges, où il est protégé et rendu quasi-inaccessible aux globules blancs.
Par ailleurs, le parasite change constamment de forme comme on a pu le voir, il présente donc à chaque fois des antigènes différents (c'est une « course poursuite » avec le système immunitaire).

Enfin, le prof a très très rapidement évoqué la « triade du paludisme » ; elle est composée de l'anophèle, de l'Homme et des interactions entre les deux.

3. Les stades infectieux du parasite

Comme nous venons de le voir, le *Plasmodium* du paludisme subit différentes phases de maturation. Petit récapitulatif des stades infectieux avec les caractéristiques histologiques *(et parce que les tableaux, c'est cool)* :

Sporozoïte	Inoculés dans le sang circulant par l'anophèle	Au MO[2] : très petits, très fins
Corps bleu	Phase hépatique	Au MO : plein de petits parasites dans un énorme hépatocyte
Trophozoïte	Phase érythrocytaire	Au MO : cytoplasme bleu, vacuole avec gros parasite dans l'hématie
Schizontes		
Gamétocyte	Forme sexuée	Au MO : mobilité possible grâce à un flagelle
Oocyste	Sous la paroi de l'estomac	

[2] Les images de parasite en microscopie optique ne seraient jamais passées en photocopie donc j'ai préféré en faire des descriptions plutôt que de les inclure. Elles restent cependant disponibles dans les diapos du prof (sur didel et Weebly) pour ceux qui le souhaitent.

4. Relation cycle-manifestations cliniques

La survenue de la fièvre dans le paludisme correspond à la lyse des globules rouges. C'est une « fièvre tierce », car elle apparaît le troisième jour (le temps de la multiplication du parasite dans les hématies). Ce terme est une notion historique, elle n'est plus vraiment utilisée en pratique - on dit juste que le patient a de la fièvre.

5. Les agents du paludisme humain

Le parasite du paludisme humain est adapté et se défend très bien. Il en existe plusieurs espèces, aux pronostics complètement différents et à la répartition inégale :

<table>
<tr><td>Plasmodium vivax
5,0%</td><td>Plasmide humain probablement très ancien, donc il existe un bon équilibre hôte/parasite.
Très importante étendue géographique car il serait capable de se « cacher » dans le foie (au moins 2-3 ans, donc peut passer l'hiver).</td><td rowspan="3">➔ Rend malade mais ne tue pas.
Le parasite, bien toléré par l'Homme, peut donc finir son cycle et se transmettre à un nouvel hôte (sélection naturelle de parasites permettant la survie).</td></tr>
<tr><td>Plasmodium ovale
7,8%</td><td>Équivalent de P. vivax en Afrique (car les marqueurs des hématies des populations africaines empêchent P. vivax de les pénétrer).</td></tr>
<tr><td>Plasmodium malariae
1,4%</td><td>- (rare)</td></tr>
<tr><td>Plasmodium falciparum
81,2%</td><td>Apparu chez l'Homme beaucoup plus récemment, donc l'équilibre hôte/parasite n'a pas encore eu le temps de s'installer.</td><td>➔ PEUT TUER !
Il fut le frein majeur à la colonisation en Afrique (« le tombeau de l'Homme blanc »).</td></tr>
<tr><td>Plasmodium knowelsi
-</td><td colspan="2">Nouvellement décrit en Asie, viendrait du singe (notion pas importante)</td></tr>
</table>

6. L'origine de la forme humaine du parasite

La transmission inter-espèces nécessite une proximité entre ces dernières.
Une étude de déjection des grands singes a démontré que *P. falciparum* n'avait été acquis par l'Homme que récemment. Pour cela, on a séquencé l'ADN issu des globules rouges retrouvés dans les selles, ce qui a démontré que l'espèce la plus proche de *P. falciparum* était un parasite de gorilles. Une hypothèse cohérente serait donc la transmission gorilles-Homme du parasite, mais cela reste encore à prouver.

II. Épidémiologie

1. Répartition géographique

En raison des contraintes thermiques de développement du parasite, on retrouvera ce dernier **au Sud**, dans les régions chaudes.

- ✓ *P. vivax* : Au Sud voire équatorial (Afrique subsaharienne, Turquie, Inde, Chine, Amérique latine et centrale)
- ✓ *P. ovale* : Uniquement l'Afrique centrale et l'Indonésie
- ✓ *P. malariae* : Recouvre *P. falciparum*
- ✓ *P. falciparum* : Très au Sud (Afrique subsaharienne, Amérique latine, Inde, Indonésie)
- ✓ *P. knowelsi* : Sud-Est asiatique

(Si toi aussi tu t'en tapes, dessine un lama ici ---------->)

Avec le réchauffement climatique, on assiste à une augmentation de la température en altitude, donc une atteinte du paludisme dans les hauts plateaux et plus seulement dans les vallées.

2. <u>Situation du paludisme dans le monde</u> (chiffres OMS 1997)

- ✓ Population vivant en zone d'endémie : 2,3 milliards de personnes (41% de la population mondiale)
- ✓ Cas de paludisme/an : 300-500 millions (90% en Afrique tropicale)
- ✓ **Nombre de décès/an : 1,5 à 2,7 millions**

Les chiffres sont alarmants. Les essais pour la vaccination ne sont pas particulièrement concluants, on compte de nombreux ratés malgré les efforts internationaux pour la lutte antipaludique… On notera que la pression essentielle est sur les enfants.

3. <u>Paludisme d'importation en France</u>

Le **paludisme d'importation** est beaucoup plus important en France que dans les autres pays d'Europe, en raison de la forte immigration venant d'Afrique noire. En France :

- ✓ 95% des patients immigrés atteints du paludisme viennent d'Afrique (dont 11% des Comores et de Madagascar, grands pourvoyeurs de paludisme en France).
- ✓ 5% viennent d'Asie-Pacifique et d'Amérique Latine/Caraïbes.

On l'a vu, la vie du moustique dépend énormément du climat. Ainsi, en Afrique tropicale, le paludisme sévit tout au long de l'année, sans interruption, avec 2 à 3 piqures infectantes par nuit ! La probabilité d'échapper à l'infection (sans mesure de protection) est donc quasi-nulle. On peut certes jouer sur les caractéristiques vespérales et rurales de l'anophèle, mais le risque reste présent même en journée dans les villes.

Dans les pays où le paludisme est très présent, les habitants ont développé des capacités d'immunisation face à la maladie à force de se faire piquer. Le problème qui se pose dans le cas des migrants, c'est que pendant leur séjour en France, l'immunité de ses migrants baisse. Quand ils retournent dans leur pays d'origine (notamment pendant les vacances), ils reprennent leurs habitudes, ne se protègent pas et sont infectés par le paludisme, qu'ils ramèneront en France à leur retour. Ce paludisme d'importation est un schéma typique, qui explique quasiment tous les cas de paludisme en France, car généralement les voyageurs européens sont informés et se protègent.

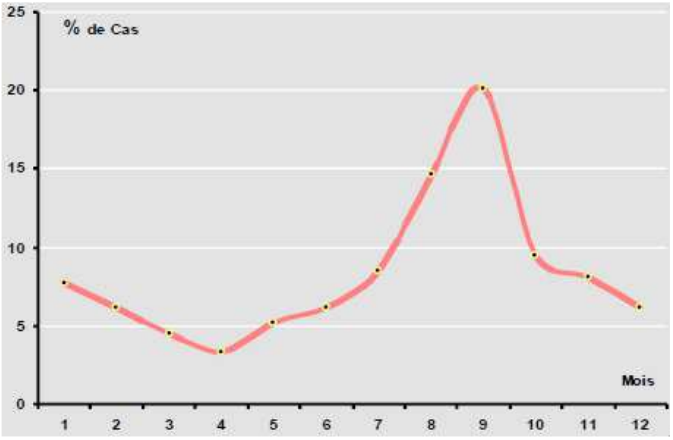
4. Les cas accidentels et « autochtones »

Il s'agit des contaminations hors zone endémique. Elles sont exceptionnelles et ont concerné 26 cas en 3 ans.

CAS ACCIDENTELS	CAS AUTOCHTONES
- Greffes - AES et nocosomiaux	- Le « paludisme d'aéroport » (l'anophèle voyage par les avions et se retrouve en zone non endémique) - Congénitaux et cryptiques

5. Exemple de courbe épidémique : *P. falciparum*

La courbe épidémique de *P. falciparum* illustre la notion de paludisme d'importation.



Elle reflète deux choses :

- ✓ La répartition saisonnière : en Afrique de l'Ouest, l'hiver est une saison sèche (population de moustiques quasi-nulle en janvier/février) et l'été une saison de pluies (réaugmentation de la population de moustiques qui devient maximale fin août/début septembre).
- ✓ Les flux migratoires : les deux pics ont lieu lors des retours en France après les vacances (en janvier après les fêtes de Noël et surtout en septembre après l'été).

6. Prophylaxie

On l'a vu, le risque d'infection est différent selon la destination de voyage. En pratique, on prescrira des médicaments de prophylaxie aux personnes souhaitant se rendre dans des zones à haut risque (on parle de « **chimioprophylaxie** »).
Cependant, face aux phénomènes de résistantes qui se sont développés contre ces médicaments, on préfère ne rien donner pour les personnes voyageant dans des pays à faibles risque, pour lesquelles on traitera directement le paludisme en cas d'infection.
Cependant, la prodigation de conseils de prévention simple pour **éviter de se faire piquer** (utilisation de moustiquaires, de répulsifs/insecticides) n'en demeure pas moins nécessaire !

Ces conseils simples ne sont malheureusement pas suivis. Ainsi, 82,1% des voyageurs admettent n'avoir utilisé aucune protection personnelle anti-vectorielle lors de leur voyage en zone à risque paludique.

Dans le cas de la prescription de médicaments, 48% des voyageurs ne les prennent pas. Et quand le médicament est effectivement pris… il l'est de façon incorrecte dans 34% des cas, et inadapté au pays visité dans 56% des cas !

III. La clinique[3]

1. Accès palustres simples

Dans 90% des cas, les accès simples sont de primo-invasion (première infection). Le tableau typique est **l'embarras gastrique fébrile**.

- ✓ L'incubation dure 7 à 21 jours
- ✓ **Fièvre : continue** ou irrégulière
- ✓ **Céphalées**, myalgies, arthralgies
- ✓ **Troubles digestifs** : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées
- ✓ Splénomégalie absente au début, parfois hépatomégalie chez l'enfant
- ✓ Subictère conjonctival parfois

2. Accès grave

Il existe un grand nombre de critères[4] faisant rentrer le paludisme d'un accès simple à grave… La seule chose à savoir, c'est que :
Si présence d'au moins 1 critère = accès grave = HOSPITALISATION EN URGENCE !
Le diagnostic d'accès grave doit être fait en urgence, c'est-à-dire **en moins de 2 heures.**
On sait très bien contrôler les accès graves sauf s'il y a une mauvaise prise en charge *(= si le médecin traitant est nul et ne demande pas une hospitalisation)*.

3. Critères d'hospitalisation

Les critères d'hospitalisation sont les suivants, sachant qu'il faut **TOUJOURS HOSPITALISER EN CAS DE DOUTE** :

- ✓ Tout critère de gravité
- ✓ Impossibilité d'avoir un diagnostic parasitologique fiable et rapide
- ✓ Troubles digestifs compromettant la prise d'un traitement per os (vomissements)
- ✓ Facteurs socioculturels compromettant la bonne observance du traitement
- ✓ Décompensation de comorbidité, grossesse, enfant, splénectomie
- ✓ Personne vivant seule
- ✓ Éloignement d'un centre hospitalier
- ✓ Absence de médicaments immédiatement disponibles en pharmacie
- ✓ Impossibilité de suivi
- ✓ Échec d'un premier traitement

4. Délais diagnostiques

Concernant les délais diagnostiques de *P. falciparum*, **l'accès a lieu pendant les 2 mois après l'infestation hépatique** (majoritairement dans le premier mois), puis la probabilité de développer la maladie devient presque nulle. Ainsi, lors de l'interrogatoire, il est nécessaire de demander la date de retour de voyage du patient et

[3] Celui qui a crié « Enfin !! » recevra une double dose d'épidémiologie pour la peine.
[4] Ces critères sont listés en diapo 39 du cours pour les curieux.

de calculer une fenêtre de 2 mois pendant laquelle on prescrira une prophylaxie et pas moins !

5. Données épidémiologiques[5]

95,7% des patients présentent un accès simple contre 2,2% présentant un accès grave. On notera que le paludisme peut être asymptomatique, comme dans 1,4% des cas.

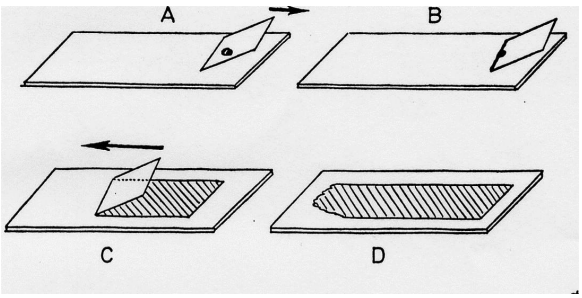
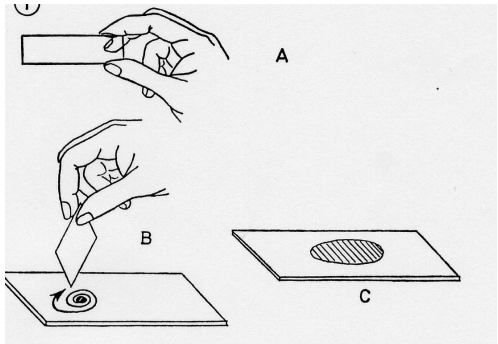
Concernant les accès graves, le délai médian de recours aux soins est de 4 jours contre 3 jours pour les accès simples. Ce jour-là fait toute la différence ! Une journée de retard suffit à passer de l'accès simple à l'accès grave (le parasite a une croissance exponentielle), ce qui explique pourquoi on fixe un délai de 2h pour poser un diagnostic d'urgence.

IV. Le diagnostic

L'**interrogatoire** est fondamental. Une étude a prouvé que dans la plupart du temps, en cas de fièvre, les médecins généralistes ne demandaient pas au patient s'il avait voyagé récemment. Or il s'agit d'un élément majeur d'orientation du diagnostic.
Dans le cas où l'on suspecte un cas de paludisme, plusieurs méthodes existent pour le confirmer.

1. Techniques directes

Les méthodes de techniques directes sont étudiées en microscopie optique.

Frottis sur étalement simple	**Concentration : goutte épaisse**
Étalement mince sur une lame séparant tous les éléments.	Quantité plus importante de sang sur une petite surface (pas d'étalement).
	
Le noyau du parasite est vu dans les hématies avec une coloration Giemsa ou MGG : il a une **forme en « bague à chaton »** (comme une bague de fiançailles). On peut également calculer la densité parasitaire du frottis. De plus, le polyparasitisme est typique de *P. falciparum*.	Les hématies et l'hémoglobine sont **éliminées par éclatement et lavage** : on observe une lyse complète des globules rouges avec le parasite libéré entre les débris érythrocytaires. C'est une méthode beaucoup plus sensible que le frottis, mais dont la lecture est plus complexe.

[5] Héhé.

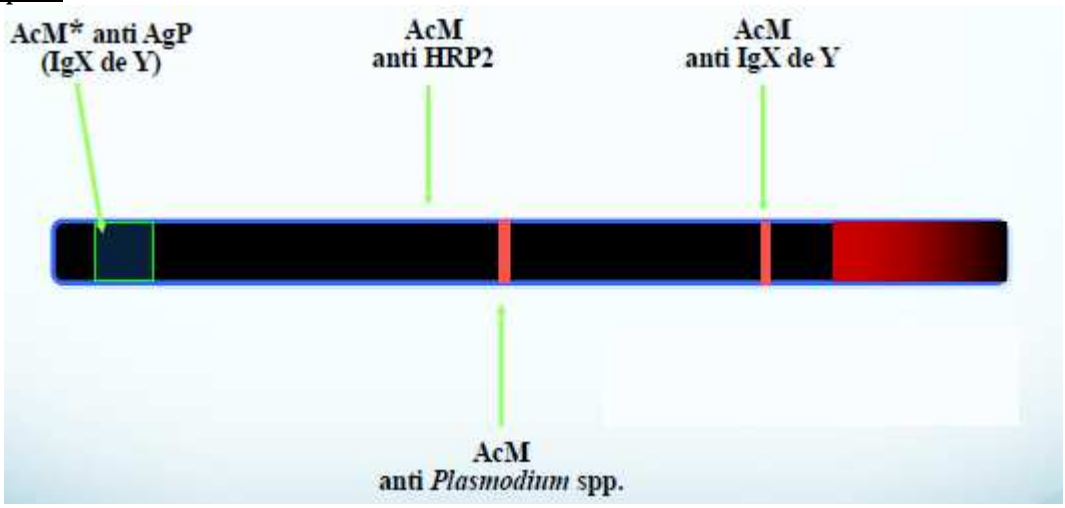
2. Techniques indirectes

S'il y a une impossibilité à faire le diagnostic de paludisme avec des méthodes directes au MO, on utilise un kit de **test immunochromatographique sur bande**. Le principe est le suivant :

- ✓ On dispose d'une bandelette sur laquelle sont fixés des anticorps en différentes bandes invisibles.
- ✓ À l'extrémité de la bandelette, on fait un dépôt de sang total.
- ✓ On fait ensuite un dépôt de tampon de lyse au même endroit, qui libère les parasites des globules rouges.
- ✓ Le sang monte par capillarité le long de la bandelette. Quand il arrive au niveau de la première bande d'anticorps, les antigènes du parasite peuvent réagir avec ces anticorps ce qui va révéler la bande *(comme sur un test de grossesse)*.
- ✓ Le sang continue de monter jusqu'au bout de la bandelette, en croisant ainsi diverses bandes d'anticorps et réagissant positivement ou négativement avec elles.
- ✓ Le test se finit sur une bande témoin, à l'autre extrémité de la bandelette, qui doit forcément être positif.

L'interprétation des résultats par le biologiste se base sur les bandes révélées lors du test. Chaque anticorps est spécifique d'une espèce de *Plasmodium*, ce qui permet d'identifier le parasite exact mis en cause.

Exemple :



AcM* anti AgP correspond au lieu où on dépose le sang total, au début du test.
AcM anti HRP2 est un anticorps spécifique anti *P.falciparum*.
AcM anti *Plasmodium spp.* est un anticorps dirigé contre tous les *Plasmodium* sauf *P.falciparum* (bien qu'en fait il lui arrive parfois de réagir contre *P. falciparum…* d'où l'utilité de l'anticorps anti HRP2 pour exclure la présence de *P .falciparum*).
AcM anti IgX de Y est la bande témoin, en fin de test.

Ici, le test est valide (la bande témoin est positive) et met en évidence une espèce autre que *P.falciparum*.
Et si les deux bandes d'anticorps s'étaient révélées positives ? Cela signifierait soit une infection à P. falciparum unique, soit une co-infection (infection mixte).
La détection de l'antigène HRP-2 (donc de P. falciparum) par les bandelettes est une méthode fiable ne nécessitant pas de personnel ni d'appareil spécialisé.

Cependant, il y a un risque de faux négatifs pour les parasitémies faibles (**les tests sur bande sont moins sensibles que les techniques de frottis-goutte épaisse**). Il y a également un risque de faux positifs car les antigènes persistent plusieurs jours avec la guérison clinique et la disparition des parasites sanguins.

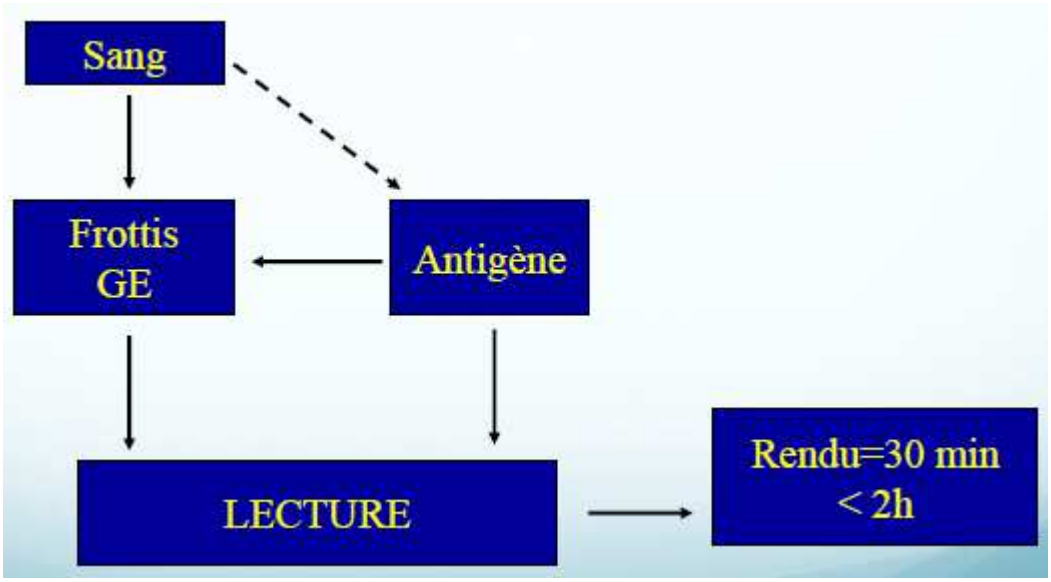
3. Autres perturbations biologiques

Attention : les autres perturbations biologiques permettent d'évaluer la gravité, mais pas de poser le diagnostic.

- ✓ **Anémie hémolytique**
- ✓ Hyperbilirubinémie
- ✓ **Thrombopénie**
- ✓ Créatininémie élevée
- ✓ Acidose sanguine
- ✓ Hypoglycémie

Conclusion

L'interrogatoire est fondamental : où le patient est-il allé ? Combien de temps a-t-il passé dans le pays endémique ? Y a-t-il eu prophylaxie ?
Le diagnostic d'un accès se fait en urgence (= en 2h) sur prélèvement sanguin, soit sur frottis/goutte épaisse soit sur bandelette à anticorps.



Les recommandations pour la prise en charge d'un accès simple palustre sont nombreuses et régulièrement réactualisées. Ces réactualisations concernant essentiellement la résistance aux traitements antipaludéens.
Enfin, la prophylaxie est essentielle, surtout pour les voyages vers l'Afrique noire.