

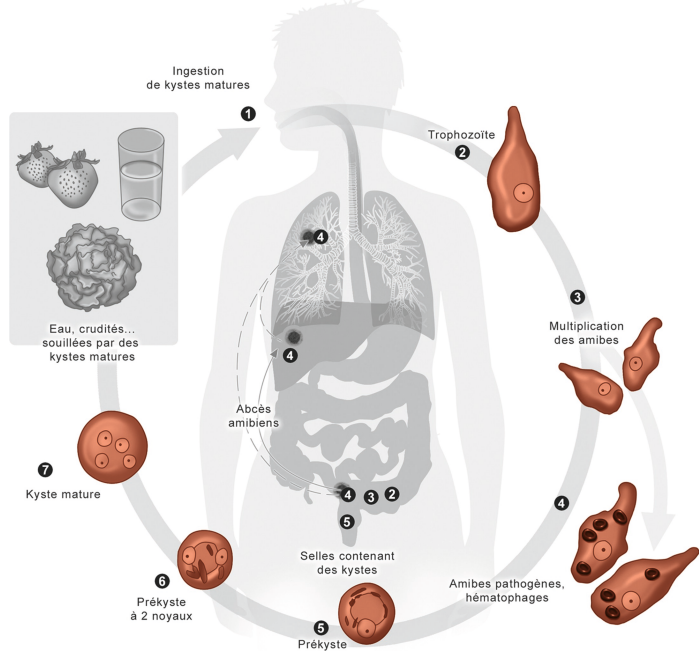
PARASITOLOGIE - COURS EN LIEN AVEC ED N°3

PARASITOSES ET MYCOSES TROPICALES

- ☐ **Amoeboses** (p.2)
- ☐ **Paludisme** (p.6)
- ☐ **Nématodoses :**
 - ☐ **Ascaridiose** (p.21)
 - ☐ **Anguillulose** (p.22)
 - ☐ **Trichocéphalose** (p.25)
 - ☐ **Ankylostomose** (p.26)
- ☐ **Cestodoses :**
 - ☐ **T. solium et cysticercose** (p.28)
 - ☐ **Hydatidose** (p.32)
- ☐ **Leishmaniose cutanée** (p.35)
- ☐ **Bilharzioses** (p.39)

I. AMOEBOSES

Amoeboses	
Introduction	- L'amœbose (amibiase) est causée par un protozoaire unicellulaire du genre Entamoeba qui infecte le côlon de l'Homme. - Nombreuses espèces d'amibes, dont au moins six d'entre elles peuvent être hébergées dans l'intestin de l'Homme • Seule Entamoeba histolytica est considérée comme pathogène car capable d'envahir les tissus. - Distinguer l'amœbose intestinale de l'amœbose tissulaire (hépatique++). - Transmission par péril fécal, transmission directe par les mains sales, transmission directe par les pratiques sexuelles oro-anales. - Une des trois principales maladies parasitaires responsables de morbidité dans le monde (après le paludisme et la bilharziose). - La symptomatologie est due à l'invasion des tissus par les trophozoïtes, ou « formes végétatives » ; la dissémination est réalisée par les kystes résistants qui contaminent le milieu extérieur (péril fécal). - Sa gravité est causée par le pouvoir pathogène spécifique du parasite et sa capacité à diffuser dans les tissus, en particulier le foie. - L'infection est plus fréquente chez les enfants et essentiellement dans les pays avec un faible niveau d'équipement pour l'hygiène collective (pays peu industrialisés). Dans les pays industrialisés, elle touche essentiellement les voyageurs en provenance d'une zone à forte prévalence pour la maladie. - Des confusions sont fréquentes, en microscopie optique, avec les autres amibes parasites de l'Homme, en particulier avec Entamoeba dispar (non pathogène).
Amibes	- Du grec <i>amoibê</i> = transformation. - Protozoaires simples du groupe Rhizopodes. - Mobiles par la formation de pseudopodes. - Reproduction de type asexuée (fission binaire). - Parasite du gros intestin de l'Homme. - Les amibes se nourrissent de 2 façons : • La phagocytose, permet à l'amibe d'ingérer les particules, • La pinocytose, permet aux amibes d'ingérer des liquides ou des éléments nutritifs dissous. - Amoebose : état dans lequel l'organisme humain héberge, avec ou sans manifestations cliniques, Entamoeba histolytica.
Agent pathogène	- Entamoeba histolytica existe sous : • <u>Forme végétative (ou trophozoïte)</u> : ▸ Sont mobiles et se multiplient rapidement dans la lumière colique. ▸ Émettent des pseudopodes => déplacement et phagocytose. ▸ Peuvent provoquer des lésions de la paroi intestinale grâce à leur pouvoir pathogène (facteurs d'adhérence, enzymes protéolytiques, cytolyse) et sont donc responsables d'ulcérations de la paroi colique, d'envahissement pariétal et de dissémination par voie sanguine. ▸ Fragiles : facilement détruits en milieu extérieur et on ne les retrouve que dans les selles diarrhéiques fraîchement émises. • <u>Forme de dissémination (kystes)</u> : ▸ Éliminés dans les selles des malades et des porteurs sains. ▸ Très résistants dans le milieu extérieur. ▸ Durée de survie variable en fonction de l'humidité et de la température : une dizaine de jours dans le sol humide à 18 °C, 3 mois dans l'eau à 4 °C. La chaleur (50 °C) et la dessiccation les tuent mais ils résistent bien aux faibles concentrations d'eau de Javel.

Cycle	 - L'Homme se contamine par ingestion de kystes qui se transforment en trophozoïtes dans le côlon sous l'action des sucs digestifs. - Ce stade reste intraluminal et se reproduit par scissiparité. - Ces trophozoïtes se transforment en kyste lors de la constitution du bol fécal. - Dans certaines circonstances, des trophozoïtes peuvent devenir histolytiques : ils pénètrent dans la paroi colique en détruisant les tissus (amœbose intestinale aiguë). • C'est alors que, par voie hématogène, ils peuvent gagner différents organes, le foie en premier lieu, puis éventuellement le poumon, le cerveau... (amœbose tissulaire).
Physiopathologie	- Les trophozoïtes adhèrent à la paroi colique par l'intermédiaire de lectines. Les cellules humaines touchées sont tuées et détruites en quelques minutes par la formation de pores dans leur membrane. - Production d'enzymes protéolytiques par les amibes favorise leur diffusion dans la muqueuse et la sous-muqueuse colique. - Formation de multiples ulcérations, de plages de nécrose et parfois de perforations intestinales. - Diffusion par voie hématogène dans le système porte. - Les amibes adhèrent ensuite à la paroi des capillaires hépatiques et détruisent le parenchyme hépatique de façon centrifuge, réalisant un abcès amibien du foie. - La localisation hépatique est toujours secondaire à une contamination colique, mais elle peut apparaître à distance de l'épisode dysentérique qui peut ne pas être retrouvé à l'anamnèse
Clinique	- <u>2 principales formes cliniques à distinguer :</u> • Amoebiose intestinale. ▸ Formes dysentériques aiguës, ▸ Formes atténuées (plus fréquentes). • Amoebiose tissulaire. - Il existe d'autres formes cliniques d'amoebiose.
Amoebiose intestinale aiguë	- Le début est brutal, caractérisé par un syndrome dysentérique typique associant : • diarrhée afécale (polyexonération : 10-15 selles par jour), avec présence de glaires, de sang, de mucus et de pus. • douleurs abdominales à type d'épreintes et ténésmes ; • absence de fièvre en général (sauf dans ~30% des cas).. - L'abdomen est sensible, le foie est normal, le toucher rectal est douloureux et l'état général est bien conservé au début. - L'évolution se fait vers une aggravation progressive, avec parfois des phases de rémission. - Pour ce qui est des différentes formes cliniques, les formes atténuées sont les plus fréquentes, mais des formes fulminantes avec perforations intestinales sont fatales dans 40 % des cas malgré une colectomie étendue.

Amoebiose intestinale aiguë	- <u>Évolution</u> : • Correctement traitée, guérison rapide, mais cicatrices possibles, contrôles EPS (x3), 3 à 4 semaines après traitement. • Non ou mal traitée : rechutes, complications locales hémorragiques, perforation (amoebiose fulminante, fatale dans 40% des cas), et à distance risque d'amoebiose hépatique. - <u>DD Amoeboses intestinale</u> : • Les dysenteries bacillaires (<i>Escherichia coli</i> entéro-invasive, shigelles, <i>Campylobacter</i>, salmonelles...) peuvent simuler une amoebiose intestinale aiguë, mais elles sont fébriles — d'où l'importance de la coproculture pour le diagnostic différentiel
Amoebiose tissulaire	- Le foie est la principale localisation de l'amoebiose tissulaire, mais le poumon et le cerveau peuvent aussi être atteints. - Les manifestations hépatiques peuvent apparaître plusieurs mois ou années après la contamination. - Le début est progressif, concomitant ou non d'un épisode dysentérique, et se caractérise par : • une douleur de l'hypocondre droit irradiant vers l'épaule ; • une fièvre précoce, constante, en plateau à 39 °C à 40 °C, avec altération de l'état général ; • une hépatomégalie, lisse, douloureuse à l'ébranlement. - Au total, il s'agit d'un abcès du foie, réalisant le plus souvent un tableau grave et imposant une prise en charge rapide. - Des manifestations pulmonaires à la base droite (toux, dyspnée, douleur, confirmation Rx) peuvent être retrouvées mais il n'y a généralement pas d'ictère. - L'évolution est toujours défavorable en l'absence de traitement. - <u>DD Amoeboses hépatique</u> : • En France, les abcès à pyogènes sont plus fréquents. Chez les migrants, il faut évoquer la nécrose fébrile d'un hépatocarcinome primitif (fréquent en Afrique et en Asie) ou sur hépatite B ou encore un kyste hydatique surinfecté surtout chez les sujets originaires de zones d'endémie de l'hydatidose — la sérologie permettra de confirmer ou infirmer ce diagnostic différentiel.
Autres formes cliniques	- Colite chronique post-amibienne : • Lésions cicatricielles de la muqueuse colique, douleurs intermittentes, troubles du transit. - Amoebome : • Tumeur inflammatoire du côlon : trouble du transit, sang dans les selles, douleurs importantes et état général altéré. • Diagnostic différentiel principal = cancer du côlon. - Amoebiose pleuro-pulmonaire : • Rarement primitive, débute souvent à la base droite, parfois abcédation avec fistule bronchique et « vomique chocolat ». - Autres localisations : • Cérébrales, cutanées, génitales et péricardiques.
En bref...	- Amoebiose intestinale précède toujours Amoeboses digestive. - Amoebiose digestive apparait primitive dans 60% des cas. - Amoebiose intestinale = formes souvent atypiques. - Amoeboses intestinales = fièvre dans 30% des cas. - Amoebiose intestinale fulminante = mortalité dans 40% des cas. - Amoebiose tissulaire = foie+++ puis poumon... - Amoebiose hépatique = Abcès, AEG, urgence+++ • Triade de Fontan, • Syndrome pleuropulmonaire de la base droite dans 30% des cas. - Amoebiose pleuro-pulmonaire débute souvent à la base droite. - Amoebome = dd du cancer du côlon.

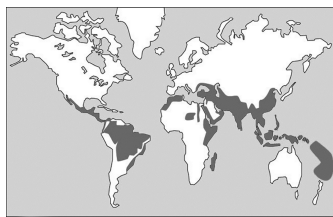
Diagnostic Amœbose intestinale	- EPS +++ répété (x3) • Examen parasitologique des selles fraîchement émises permet de retrouver les kystes et, parfois, sur des selles dysentériques, les formes végétatives du parasite. • La recherche des FV mobiles, hématophages ou non, est un élément capital du diagnostic de l'amœbose intestinale aiguë. Ces FV hématophages ou non, sont • FV très fragiles : elles ne résistent ni au refroidissement ni surtout à la dessiccation et meurent en quelques heures dans le milieu extérieur. • Un examen réalisé plus de 3 heures après l'émission des selles n'a plus aucune valeur pour le diagnostic des FV. • Par contre pas possible de différencier <i>E. histolytica</i> et <i>E. dispar</i> au microscope => sérologie (ELISA) et PCR. - Biologie moléculaire (PCR) dans les selles. - Détection d'Ag dans les selles. - Immunodiagnostic +++ si sujet vivant HZE.
Diagnostic Amœbose tissulaire (Urgence++)	- EPS sans valeur. - Radiographie => coupole diaphragmatique droite surélevée. - NFS => hyperleucocytose à PN et syndrome inflammatoire. - Imagerie : échotomographie+++, scanner, IRM (nombre d'abcès, localisation volume, stade évolutif). - Si ponction à l'aiguille => pus chocolat « stérile ». - Immunodiagnostic+++ - Biologie moléculaire (pus et sang, salive...). - Diagnostic différentiel = abcès bactérien => la coproculture est indispensable.
Traitement Amœbose intestinale	- Le traitement s'effectue en <u>deux phases</u> : utilisation d'un anti-amibien diffusible en IV (imidazolé) pour traiter l'épisode, puis d'un anti-amibien « de contact » local per os pour traiter la colonisation intestinale : • l'amœbicide diffusible de choix est le métronidazole (Flagyl®) à la dose de 1,5 g à 2 g par jour chez l'adulte, en trois prises pendant 7 à 10 jours. Le traitement peut être donné <i>per os</i> ou par voie intraveineuse. Il est déconseillé chez la femme allaitant et l'effet antabuse doit être signalé. D'autres nitro-imidazolés, le tinidazole (Fasigyne®) ou le secnidazole (Secnol®), peuvent être proposés comme alternative, avec une efficacité comparable pour un traitement plus bref, en 1 à 5 jours ; • 3 jours après la fin du traitement, le tiliquinol-tilbroquinol (Intetrix®), amœbicide de contact, doit être utilisé à la dose de 2 gélules matin et soir chez l'adulte pendant 10 jours. - La résolution de la crise se fait en 2 à 3 jours ; un traitement symptomatique peut être associé si les signes cliniques sont mal supportés.
Traitement Amœbose tissulaire	- Le traitement de l'abcès amibien du foie, débuté rapidement, repose sur les mêmes produits et le même schéma thérapeutique que pour l'amœbose intestinale aiguë (amœbicides tissulaires et de contact). - Les rapports anatomiques de l'abcès et son volume, ainsi que l'état général du malade sont des facteurs importants à prendre en compte dans la décision d'hospitalisation, qui est le plus souvent indispensable pour débiter le traitement. - Le traitement peut être commencé par voie parentérale pour les amœbicides tissulaires en cas de dégradation de l'état général ou de vomissements. - La douleur disparaît en quelques heures et l'apyrexie est obtenue en 48 à 72 heures. - En cas de faible efficacité du traitement ou si le volume de l'abcès est important (persistance de la fièvre et/ou de la douleur au-delà du 5e ou 6e jour de traitement) et qu'il existe un risque de fistulisation, une ponction évacuatrice percutanée échoguidée peut être proposée et permet une réduction de la durée d'hospitalisation. Elle ramène un pus chocolat ne contenant pas d'amibes. - L'absence de traitement amœbicide de contact efficace peut entraîner une récurrence. - Le suivi est clinique, échographique et sérologique.
Prévention	- Hygiène individuelle et collective.

II. PALUDISME

Introduction	
Introduction	- Le paludisme, ou malaria, est une parasitose due à des protozoaires hématozoaires du genre <i>Plasmodium</i>, identifiée par Alphonse Laveran en 1880 (prix Nobel 1907) - Transmise par des moustiques femelles du genre Anopheles. - Première endémie parasitaire mondiale, on estime que près de la moitié de la population mondiale vit en zone d'endémie. - Entre 2000 et 2013, grâce à l'utilisation de plus en plus massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide, de pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide, de tests de diagnostic rapide (TDR) et de traitements par bithérapie antipaludique comportant un dérivé de l'artémisinine (ACT ; Youyou Tu, prix Nobel de médecine 2015), le nombre d'accès palustres notifiés à l'OMS est globalement en nette diminution dans le monde. Ainsi, selon les estimations de l'OMS, l'incidence du paludisme et la mortalité associée ont respectivement diminué de 30 % et de 47 % au niveau mondial entre 2000 et 2013. La prévalence de l'infection a diminué de 46 % chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, passant de 26 % en 2000 à 14 % en 2013. Cependant, les données fournies par de nombreux pays africains ne permettent pas d'analyser ces tendances et des millions de personnes à risque n'ont toujours pas accès aux moyens de lutte. - En conséquence, environ 198 millions de cas de paludisme et environ 584 000 décès associés, dont une majorité de jeunes enfants vivant en Afrique subsaharienne, sont encore estimés pour l'année 2013. - Aucun vaccin avec une efficacité acceptable pour lutter contre l'infection n'est actuellement disponible.



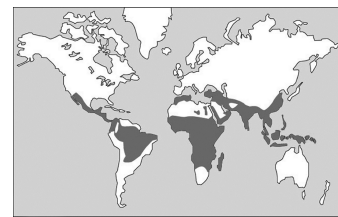
P. falciparum



P. vivax



P. ovale



P. malariae

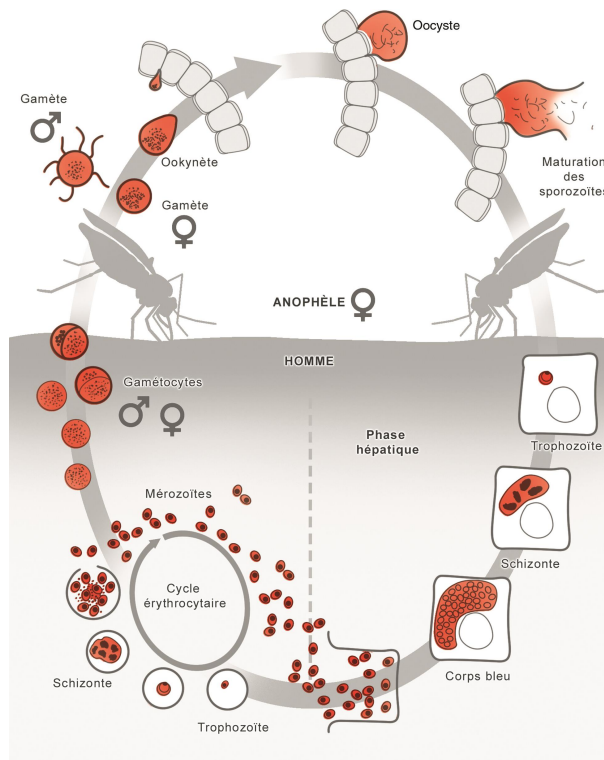
1) ÉPIDÉMIOLOGIE

Agents pathogènes	
<i>Plasmodium falciparum</i>	- Espèce la plus largement répandue à travers le monde, - Développe des résistances aux antipaludiques, - Responsable de la majorité des formes cliniques mortelles. - <i>Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18 °C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de 1 500 mètres en Afrique et 2 500 mètres en Amérique et en Asie).</i> - L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. - On n'observe que très rarement des accès tardifs, plus habituels avec <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>. - Plus de 90 % des accès palustres à <i>P. falciparum</i> surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie. - <i>Plasmodium falciparum</i> est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme, - Espèce la plus fréquemment observée en France, responsable de plus de 80 % des cas de paludisme d'importation, c'est-à-dire contractés en zone d'endémie mais se révélant en France métropolitaine après le retour.

Plasmodium vivax	- Amérique de Sud, Asie et Afrique de l'Est et îles de l'Océan Indien. - Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale) ne possèdent pas le récepteur membranaire habituellement nécessaire à l'infection par <i>P. vivax</i>. - Sa transmission s'arrête en dessous de 15 °C. - Sa période d'incubation minimale est de 11 à 15 jours. - Classiquement considérée comme bénigne. - On observe, principalement lors des accès de reviviscence dues au réveil d'hypnozoïtes pendant 3 à 4 ans, une fièvre bénigne rythmée dite tierce (du fait d'un cycle érythrocytaire de 48 heures). - Toutefois, en zone d'endémie, il peut avoir des répercussions sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez la femme enceinte et l'enfant. - On commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses de <i>P. vivax</i> à la chloroquine.
Plasmodium ovale	- Sévit en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique). - Comme <i>P. vivax</i> dont il est très proche, il provoque des accès de fièvre bénigne et il peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce. - Incubation est de 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus longue. - L'évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec <i>P. vivax</i>, des rechutes tardives (5 ans). - Schématiquement, on dit que <i>P. ovale</i> remplace <i>P. vivax</i> en Afrique, là où cette dernière espèce n'existe pas
Plasmodium malariae	- Sévit sur les trois continents tropicaux de manière beaucoup plus sporadique. - Incubation plus longue (15 à 21 jours), - Capacité à entraîner, en l'absence de traitement initial, des recrudescences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). - Après plusieurs jours d'évolution, lorsque le développement des parasites intra-érythrocytaires est synchrone, la fièvre devient rythmée avec une périodicité de 72 heures (durée du cycle érythrocytaire) responsable d'une fièvre quarte. - L'infection est bénigne mais <i>P. malariae</i> peut parfois entraîner des complications rénales.
 Plasmodium knowlesi	- Sévit en Asie du Sud-Est, en zone forestière, étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'Homme et le singe. - Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. - Les infections sont le plus souvent simples, mais au moins 10 % des patients font un accès grave et 1 à 2 % ont une issue fatale. - Une parasitémie élevée est un marqueur positivement associé avec la gravité et le décès. - Il a été récemment montré que ce <i>Plasmodium</i> a une sensibilité réduite à la méfloquine et une sensibilité modérée et variable à la chloroquine. Cependant, à ce jour, aucune chimiorésistance n'a été observée pour cette espèce.

Vecteur et cycles	
 Vecteur	- Moustique culicidé du genre Anopheles au moment de son repas sanguin. - Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. - Pique classiquement à partir du coucher du soleil, avec un maximum d'activité entre 23 h et 6 h. - Les larves d'anophèles se développent principalement dans les collections d'eau non polluée. - La longévité des anophèles dépendent de la température, avec un optimum entre 20 °C et 30 °C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours. - Très nombreuses espèces d'anophèles ; toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont : • les espèces anthropophiles (préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'Homme) • et les espèces endophiles (qui se reposent à l'intérieur des maisons).

Cycle Indirect avec vecteur



Le cycle se déroule successivement chez l'Homme (phase asexuée chez l'HI) et chez l'anophèle femelle (phase sexuée chez l'HD)

Chez l'Homme, le cycle est lui-même divisé en deux phases de multiplication asexuée (schizogonie ou mérogonie) :

- la **phase hépatique**, ou **pré-érythrocytaire** (ou exo-érythrocytaire), qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ;
- la **phase sanguine**, ou **érythrocytaire**, qui correspond à la phase clinique de la maladie.

Cycle chez l'Homme

- Schizogonie pré-érythrocytaire

- Les **sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle** (moins d'une centaine) lors de son repas sanguin restent moins de 30 min dans la peau, la lymphe et le sang avant de gagner les **hépatocytes**.
- Une fois qu'il a pénétré dans un hépatocyte, le parasite toujours mononucléé prend le nom de **trophozoïte**.
- Lors de la schizogonie, le noyau du parasite amplifie son ADN et se divise de façon binaire, alors que son cytoplasme ne se divise pas.
- Ils évoluent ainsi en **schizontes pré-érythrocytaires** (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des **milliers de mérozoïtes** uninucléés (dits de première génération) **dans le sang** (10 000 à 30 000 mérozoïtes).
- La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.
- Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains trophozoïtes intrahépatiques restent quiescents (**hypnozoïtes**) et sont responsables d'une **schizogonie hépatique retardée** qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs semaines à plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les **reviviscences tardives** observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute). Ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae* — malgré l'existence de rechutes tardives — et à *P. knowlesi*.

- Schizogonie érythrocytaire

- Très rapidement, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges.
- La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte, sa maturation en trophozoïte puis en schizonte mature prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 4 à 32 nouveaux mérozoïtes (en fonction de l'espèce, du clone et du globule rouge infecté).
- Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication.
- Cette partie du cycle correspond à la phase clinique ; la **parasitémie s'élève**, le sujet devient fébrile : c'est l'**accès palustre**. Dans l'accès de primo-invasion, le développement des parasites est asynchrone — tous les schizontes hépatiques n'arrivent pas à maturité au même moment — et la fièvre est souvent **continue, anarchique ou irrégulière**.

Cycle chez l'Homme	- Après plusieurs jours d'évolution et en l'absence de traitement, on observe une synchronisation des parasites : tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24h (fièvre quotidienne à <i>P. knowlesi</i>), 48h (fièvre tierce de <i>P. falciparum</i>, <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i>) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de <i>P. malariae</i>). - En pratique, au moment du diagnostic, la schizogonie de <i>P. falciparum</i> est rarement synchrone et donc la fièvre rarement tierce. - Certains trophozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours dans le compartiment médullaire, sans division nucléaire, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle. Les gamétocytes matures vont ensuite rester en circulation dans le sang pendant quelques semaines. - Les méthodes modernes de diagnostic par biologie moléculaire indiquent un portage de plus de 2 semaines.
Cycle chez l'anophèle ♀	- Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. - Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. - Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. - Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. - La durée du développement sporogonique des <i>Plasmodium</i> varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour <i>P. falciparum</i> (entre, respectivement, 30 °C et 20 °C), un peu plus rapide pour <i>P. vivax</i> à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour <i>P. malariae</i>.
Modalités de transmission	- Piqûre d'un anophèle femelle. - La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe, transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé (exceptionnel).

2) PHYSIOPATHOLOGIE

Conséquences de l'infection palustre sur les organes	
Sang	- La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse en partie responsable d'une anémie d'installation progressive, grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. - L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines, entraînant une hémoglobinurie. - D'autre part, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite pour son développement amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne) composés d'hème, toxique pour le parasite, enrobé de protéines du parasite pour le rendre inactif, dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. - Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.
Rate	La rate tente de séquestrer et de détruire les hématies parasitées et celles sensibilisées aux antigènes plasmodiaux. - Concernant l'espèce <i>P. falciparum</i>, la rate a la capacité de retenir (filtre mécanique) et de détruire une faible proportion des hématies hébergeant des trophozoïtes jeunes de <i>P. falciparum</i> et beaucoup plus efficacement toutes les hématies contenant des formes matures du parasite (trophozoïtes âgés, schizontes). - Elle participe donc au contrôle de la parasitémie mais elle peut aggraver l'anémie. En conséquence, elle devient progressivement hypertrophique, molle et congestive.

Foie	- La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. Moins d'une centaine de cellules hépatiques sont parasitées. Leur destruction lors de la schizogonie hépatique passe inaperçue.
-------------	--

Physiopathologie de l'accès grave	
Complications majeures <i>P. falciparum</i>	- Neuropaludisme (ou accès pernicieux, <i>cerebral malaria</i> des Anglo-Saxons). - Anémie grave.
Primum movens : cytoadhérence	- Elle existe entre les globules rouges parasités par les stades asexués « matures » (trophozoïtes âgés, schizontes) et les cellules endothéliales vasculaires. - Elle est responsable : • d'un ralentissement du flux sanguin dans les capillaires (phénomène mécanique) ; • d'une réaction inflammatoire tissulaire cytokinique (phénomène inflammatoire). - Le phénomène mécanique est prédominant sauf dans de rares exceptions (phénomène inflammatoire prédominant). Si l'évolution de l'accès n'est pas maîtrisée par le traitement ou une réponse immune adaptée, l'évolution est défavorable avec apparition de phénomènes d'apoptose. On observe alors des micro-hémorragies (stades des séquelles et de la mortalité).
Séquestration	- Les hématies parasitées par les stades trophozoïtes âgés et schizontes de <i>P. falciparum</i> ont, contrairement aux autres espèces, la capacité de se fixer aux cellules endothéliales des capillaires (cerveau, avec risque de coma par neuropaludisme, mais aussi reins, foie, poumons...). - Ces formes matures sont donc absentes de la circulation sanguine périphérique. - Cette séquestration est due à des phénomènes d'adhérence cellulaire (cytoadhérence) entre les hématies parasitées et les cellules endothéliales de ces capillaires, sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires plasmodiaux présents à la surface des hématies parasitées (en particulier PfEMP1) et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales (en particulier ICAM1). - Le blocage des hématies parasitées dans les capillaires provoque un ralentissement circulatoire, directement proportionnel au nombre d'hématies parasitées (phénomène mécanique). - Cette séquestration est de plus amplifiée par une déformabilité moindre des hématies parasitées et par la formation de « rosettes » (agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées). - Le ralentissement de la circulation capillaire provoque une hypoxie tissulaire, qui active le métabolisme cellulaire de glycolyse anaérobie avec pour conséquence l'acidose lactique et des dysfonctions organiques. - Une autre conséquence de cette cytoadhérence est la mort par apoptose des cellules endothéliales qui présentent à leur surface les antigènes plasmodiaux exposés après la rupture du schizonte — les restes de la membrane du globule rouge éclaté restent « collés » à la cellule endothéliale. Lorsque la parasitémie est élevée, la résultante de cette apoptose intense est la perméabilisation de la paroi des microvaisseaux avec apparition de micro-hémorragies tissulaires (visibles à l'observation du fond d'œil). Contrairement aux étapes précédentes, ce phénomène n'est pas réversible et, dans ce cas, l'évolution est très souvent défavorable (séquelles, décès). - Une anémie majeure est également en cause dans la physiopathologie de ces accès graves. - Y contribuent : • l'éclatement des hématies parasitées par les schizontes matures ; • l'hémolyse d'hématies non parasitées mais recouvertes d'antigènes plasmodiaux ; • la séquestration et la destruction dans la rate d'hématies parasitées ou non. - Ainsi, la parasitémie, qui est un reflet indirect de la charge parasitaire globale pour cette espèce — on n'observe pas les stades séquestrés —, est un marqueur facilement accessible du risque d'évolution rapide vers des dysfonctionnements organiques pour un patient.

Cytokines et autres médiateurs	- Des cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IFNγ, IL-1, IL-6...) sont produites en cascade au cours de l'accès grave (phénomène inflammatoire). - Leur action se conjugue au phénomène de ralentissement circulatoire conséquence de la séquestration. - <i>Les modèles expérimentaux étant forcément réducteurs, il est difficile de savoir comment s'articulent, in vivo, ces différents mécanismes. Ce qui a été décrit au niveau du cerveau est probablement vrai au niveau des autres organes (reins, poumon, placenta...), expliquant la défaillance multiviscérale observée lors de l'évolution d'un accès grave.</i>
---------------------------------------	---

3) CLINIQUE

Clinique	
PLAN	- Accès palustre simple de l'adulte. - Accès palustre simple à fièvre périodique. - Accès grave. - Critères de gravité. - Formes cliniques particulières. - Diagnostic différentiel.

Accès palustre simple de l'adulte	
Incubation	- Correspond à la durée de la <u>phase hépatocytaire</u> (7 à 12 jours pour <i>P. falciparum</i>). - Totalement asymptomatique.
Invasion	- Correspond au <u>début de la phase érythrocytaire</u>. - Marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue ou irrégulière, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées et troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et, parfois, diarrhée). - « Embarras gastrique fébrile ». - Examen clinique souvent normal à ce stade ; le foie et la rate ne sont pas palpables. - Ultérieurement, le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, en particulier chez l'enfant ; la rate devient palpable au bout de quelques jours ; - les urines sont rares et foncées. - C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine — due à <i>P. falciparum</i> dans plus de 80 % des cas — chez les patients de retour de voyage. Le tableau clinique est donc totalement non spécifique et le risque majeur est de « passer à côté du diagnostic » si l'on n'a pas la notion d'un voyage en zone d'endémie. Or le malade peut, en cas d'infection à <i>P. falciparum</i>, à tout moment et en quelques heures, évoluer de l'« accès simple » (c'est-à-dire non compliqué) vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée. - Au début de l'épisode, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave. En conséquence, le diagnostic du paludisme est une urgence médicale : « Toute fièvre, toute symptomatologie chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire. »

Accès palustre simple à fièvre périodique	
Triade classique	- Triade classique de l'accès palustre « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 ou 3 jours. - En pratique, elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant aussi survenir longtemps après l'épisode fébrile initial

Accès palustre	- Souvent précédé d'une phase prodromique qui associe lassitude et troubles digestifs. - Débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement : • frissons : ils sont violents ; le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint ou dépasse 39 °C ; la rate augmente de volume, la tension artérielle diminue ; cette phase dure environ 1 heure ; • chaleur : la température peut dépasser 40 °C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps ; cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales ; elle dure 3 à 4 heures ; • sueurs : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade ; le malade émet des urines foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie ; la tension artérielle remonte ; ce stade dure 2 à 4 heures et est suivi d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise. • fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5... Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique, elle peut être régulière et correspondre à une infection par <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à <i>P. falciparum</i> (fièvre tierce maligne) ; dans ce dernier cas, il faut toujours redouter l'évolution possible vers un accès grave ; • fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7... Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et est donc observée exclusivement au cours des infections à <i>P. malariae</i> ; • fièvre quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures pour les rares accès dus à <i>P. knowlesi</i> ou, parfois, pour des infections par deux clones de <i>P. falciparum</i> décalés de 24 heures. - Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition de ces accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes. - Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que <i>P. falciparum</i>, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. - La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture et, exceptionnellement, d'infarctus de la rate.
------------------------------	--

Accès grave	
Accès grave	- Le paludisme à <i>P. falciparum</i> du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, et ce, parfois, même si le traitement étiologique s'avère parasitologiquement efficace. Seule l'instauration rapide, avec le traitement médicamenteux efficace, d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. - Il est fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à <i>P. falciparum</i> pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence avec monitoring des fonctions vitales, le plus souvent dans une unité de soins intensifs — l'avis des réanimateurs est requis. - Un paludisme grave peut se manifester cliniquement par différentes atteintes organiques dont la plus redoutable est l'atteinte cérébrale. On regroupe sous le terme de neuropaludisme (accès pernicieux ou <i>cerebral malaria</i> chez les Anglo-Saxons) toutes les manifestations neurologiques aiguës, conséquences de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions.
Début progressif ou brutal	- <u>Le neuropaludisme à début plus progressif</u> chez l'adulte est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière et d'un syndrome algique diffus associé à des troubles digestifs. - L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique (intensité des céphalées, prostration) faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave. En pratique clinique : « Tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme . » - Le neuropaludisme à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (moins de 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

Phase d'état	- La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète, pouvant associer : • troubles de la conscience : ils sont constants mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond ; le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen ; • convulsions : nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, être espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être paucisymptomatiques (clonies des lèvres ou des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). ▸ Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues, elles doivent être répétées dans le temps (au moins deux par 24 heures) avec une phase postcritique de trouble de la conscience de plus de 15 minutes ; • troubles du tonus : le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéotendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic). - D'autres signes cliniques peuvent être associés : les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. - Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins (insuffisance rénale anurique), les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie... - Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec une anémie profonde (chez l'enfant, cf. infra) ou une insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte).
Évolution	Non traité, le neuropaludisme est mortel en 2 ou 3 jours. - Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste préoccupante (5 % à 10 %). - Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait le plus souvent sans séquelles chez l'adulte et avec 5 à 10 % de séquelles neurologiques définitives chez l'enfant. Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic et de la prise en charge.

Critères de gravité	
Défaillance neurologique	- Obnubilation, confusion, somnolence, prostration, coma (Glasgow<11).
Défaillance respiratoire	- Sans ventilation mécanique : $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90\%$ en air ambiant ou $F_R > 32/\text{min}$. - Avec ventilation mécanique ou non-invasive : $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg.
Défaillance circulatoire	- PAS < 80 mmHg avec signes périphériques, - drogues vaso-actives, - Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension.
Convulsions répétées	- Au moins 2/24h.
Hémorragie	- Définition purement clinique.
Ictère	- Clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L.
Anémie profonde	- Hémoglobine < 7g/dL, hématocrite < 20%.
Hypoglycémie	- Glycémie < 2,2 mmol/L.
Acidose	- $[HCO_3^-] < 15$ mmol/L ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarb < 18 mmol/L)
Hyperlactatémie	- Toute valeur > normale (toute valeur > 5 mmol/L).
Hyperparasitémie	- > 4%, notamment chez les non immun.
Insuffisance rénale	- Créatinémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L et diurèse < 400 mL/24h malgré réhydratation.

Formes particulières	
Chez l'enfant	- Les critères de gravité de l'OMS n'ont pas été évalués chez l'enfant voyageur. En pratique, les signes de gravité les plus importants sont neurologiques : convulsions et troubles de conscience. Toute convulsion fébrile chez un enfant au retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. - Il faut aussi se méfier des formes trompeuses particulièrement fréquentes chez l'enfant : inconstance de la fièvre, troubles digestifs dominant le tableau clinique, tableau abdominal pseudochirurgical. - En zone d'endémie, les deux formes cliniques le plus fréquemment observées en pédiatrie sont l'anémie grave et le neuropaludisme. • La prévalence respective de ces deux complications varie en fonction de l'intensité de transmission dans la région considérée. • En zone de paludisme stable (transmission intense), on observe préférentiellement les anémies graves chez les plus jeunes enfants (moins de 2 ans) et le neuropaludisme chez les plus grands (de 2 à 5 ans). • À partir de 5 ans en moyenne, l'acquisition progressive d'un état de prémunition fait diminuer le risque d'accès grave. - L'hypoglycémie et l'acidose métabolique (pouvant entraîner une détresse respiratoire) sont deux autres critères importants de mauvais pronostic chez l'enfant. Les autres signes de gravité sont beaucoup moins souvent retrouvés que chez l'adulte.
Chez la femme enceinte	- Le paludisme est grave chez la femme enceinte, avec un <u>double risque</u> : • risque d'accès grave chez la mère ; • risque pour le fœtus et le nouveau-né : avortement spontané ou accouchement prématuré, petit poids de naissance. - Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine ou par des dérivés de l'artémisinine à partir du deuxième trimestre. En revanche, il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès à <i>P. falciparum</i>, majoré par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte. - En zone d'endémie, le paludisme a des répercussions particulièrement graves chez les femmes enceintes, pour plusieurs raisons : • les femmes enceintes, en particulier primigestes, sont plus exposées au risque d'accès palustres répétés et d'accès grave que le reste de la population, à âge égal dans une même région épidémiologique (correspondant à une affinité spécifique pour le placenta de certaines souches de <i>P. falciparum</i>) ; • les accès palustres répétés majorent considérablement les anémies déjà fréquentes dans ces populations souvent défavorisées (carences nutritionnelles, multiparité), augmentant le risque de mort maternelle à l'accouchement ; • le paludisme augmente le risque d'anémie, d'avortement, d'accouchement prématuré et d'insuffisance pondérale de l'enfant à la naissance. - En revanche, le véritable paludisme congénital est une éventualité relativement rare (barrière placentaire, hémoglobine fœtale moins favorable au développement du parasite, transfert des anticorps maternels si la mère est elle-même prémunie). - Par conséquent, le paludisme est une importante cause de surmortalité maternelle et infantile.
Paludisme transfusionnel et post-transfusionnel	- Le paludisme post-transfusionnel est possible car les hématozoaires peuvent résister à une température de + 4 °C pendant 3 semaines. En France, un dépistage par sérologie est systématiquement réalisé chez les donneurs ayant voyagé en zone d'endémie selon l'arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. - De la même manière, des cas de paludismes transmis après transplantation d'organes ont été décrits. Un dépistage systématique du paludisme est réalisé en cas de don d'organes. En cas de positivité, la greffe n'est pas formellement exclue et, suivant le cas, le donneur ou le receveur sera traité.
Paludisme sous chimioprophylaxie	- La survenue d'un paludisme sous prophylaxie médicamenteuse est actuellement envisageable. Cela peut être la conséquence d'une chimioprophylaxie inadaptée à la zone géographique (niveau de résistance élevé) ou, plus souvent encore, d'une chimioprophylaxie mal suivie (prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour). - Mais une chimioprophylaxie, même bien conduite, ne doit pas écarter le diagnostic. - Le tableau clinique est dans ce cas souvent trompeur (fièvre absente ou peu élevée) et le diagnostic biologique difficile (parasitémie très faible, morphologie parasitaire altérée).

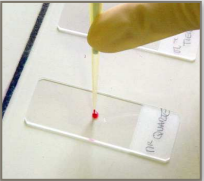
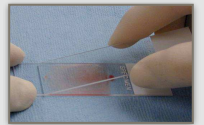
Paludisme viscéral évolutif	- Manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie en phase d'acquisition de la prémunition ou l'adulte non prémuni soumis à des inoculations parasitaires répétées et mal traité. - Cliniquement, le tableau associe : une anémie (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes), une splénomégalie importante, une température normale ou une fébricule autour de 38 °C avec parfois des poussées thermiques et, chez l'enfant, un retard staturo-pondéral. Le parasite circule dans le sang périphérique du malade — mais la parasitémie peut être très faible et le diagnostic difficile : intérêt de la PCR — ; la sérologie du paludisme est positive mais avec un taux d'anticorps classiquement moins élevé qu'en présence d'une splénomégalie palustre hyperréactive (cf. <i>infra</i>) ; le taux d'IgG est élevé mais le taux d'IgM est normal. - L'évolution sous traitement antipaludique prolongé est spectaculaire.
Splénomégalie palustre hyperréactive	- Initialement décrite sous le nom de « splénomégalie tropicale idiopathique », la splénomégalie palustre hyperréactive (SPH) a surtout été décrite chez l'autochtone vivant en zone impaludée. - À la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. - Maladie à complexes immuns provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononucléés par des complexes immuns circulants : • Il en résulte une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant une chute des trois lignées sanguines et une production d'IgG et IgM en quantité exagérée. - La sérologie du paludisme doit être fortement positive pour pouvoir retenir le diagnostic qui, face à une splénomégalie, doit rester un diagnostic d'exclusion. La PCR présente un intérêt majeur pour le diagnostic — l'examen en microscopie optique est presque toujours négatif. - L'évolution est très lentement favorable sous traitement antipaludique.
Fièvre bilieuse hémoglobinurique	- Devenue exceptionnelle, elle ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme mais seulement un syndrome d'étiologie immunoallergique suite à la prise itérative d'antipaludiques. - Elle consiste en une <u>hémolyse intravasculaire disséminée</u> : • Début est brutal, marqué par des lombalgies violentes et un état de prostration. • Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent. • Un ictère hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, oligurie ou oligoanurie faite d'« urines porto ». - Parmi les facteurs déclenchants, on retient classiquement une nouvelle prise d'antipaludiques et l'exposition au froid. - C'est un diagnostic différentiel de l'accès grave, avec une prise en charge thérapeutique radicalement différente. Le pronostic est fonction de la rapidité à poser le diagnostic, à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse avant l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Diagnostic différentiel	
DD	- En pratique, on ne peut que rappeler que, face à une fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre, le paludisme est le premier diagnostic à évoquer en urgence. - Ce n'est que lorsque le paludisme a été éliminé par la négativité de la recherche de Plasmodium dans le sang périphérique du patient que le diagnostic différentiel est envisagé. - La conduite à tenir face à une fièvre au retour d'une zone d'endémie n'est pas détaillée dans ce chapitre (salmonelloses, arboviroses, hépatites virales, amœbose hépatique, helminthoses en phase d'invasion, bactérioses cosmopolites...).

4) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Signes d'orientation	
Orientation clinique	- La diversité des tableaux cliniques du paludisme a été présentée. - Le diagnostic du paludisme est une urgence, tout accès palustre survenant chez un sujet non prémuni (cas du paludisme d'importation) pouvant évoluer en quelques heures vers un paludisme grave potentiellement mortel. - En pratique, il faut retenir les règles suivantes : • « toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire » • face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques (plus fréquents et plus faciles à mettre en évidence) : la présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.
Orientation biologique	- Thrombopénie • La thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000/mm³, est une anomalie fréquente et précoce au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère (moins de 50 000/mm³). C'est un très bon signe d'orientation mais sa valeur pronostique est encore controversée. - Anémie • Une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie est plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence ou une rechute.

Diagnostic biologique direct	
Diagnostic direct	Le diagnostic biologique direct d'un accès palustre, réalisé sur le sang circulant, doit répondre à quatre impératifs : • y a-t-il des érythrocytes infectés par un parasite du genre <i>Plasmodium</i> ? • si la réponse est positive : ▸ quelle espèce est identifiée ? ▸ quel(s) stades(s) parasitaires(s) est/sont présents (les gamétocytes seuls ne sont pas considérés comme responsables de la symptomatologie) ? • enfin, le résultat de l'analyse doit être rendu par le biologiste au médecin prescripteur dans un délai de moins de 2 heures après le prélèvement.
Prélèvement	- En zone d'endémie, le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par piqûre au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements (frottis minces et goutte épaisse). - En France, en pratique, deux tubes de sang (dont un pour contrôle selon les recommandations de la conférence de consensus, 2007) sont prélevés par ponction veineuse sur anticoagulant (EDTA) et adressés en urgence au laboratoire.
Techniques de référence	- Goutte épaisse. - Frottis mince. - Les recommandations de la conférence de consensus en 2007 demandent d'associer frottis mince et goutte épaisse pour ce diagnostic.

 Goutte épaisse	- Cette technique, très ancienne, réalise une microconcentration et reste la méthode de référence. - Elle consiste à examiner quelques microlitres de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une - excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture ; en outre, le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible. - Le nombre de parasites pour 200, 500 ou 1 000 leucocytes peut être compté. Le seuil de détection de la technique est de 10 à 20 parasites par microlitre de sang (environ 0,0002 à 0,0004 %).
 Frottis mince	- La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou de Giemsa après fixation à l'alcool. - Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme), sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique) . - Le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce s'en trouvent facilités. - En revanche, la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse et cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible — sensibilité théorique dix à vingt fois moindre qu'avec la goutte épaisse. - La parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées doit être mesurée. Le seuil de détection de la technique est de 100 à 200 parasites par microlitre (environ 0,002 à 0,004 %).
 Autres techniques	- Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques (TDR) • Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de <i>Plasmodium</i> (antigènes HRP-2, enzymes parasitaires, LDH ou aldolase) en chromatographie sur un support solide. • Certains de ces tests permettent d'affirmer un diagnostic de genre (présence de <i>Plasmodium</i>) pour les quatre espèces les plus communes — <i>P. knowlesi</i> est très mal mis en évidence par les tests actuels — et un diagnostic d'espèce pour <i>P. falciparum</i> et <i>P. vivax</i>. • Ces tests rapides, très simples d'utilisation et conditionnés en emballages unitaires, ont une excellente spécificité pour toutes les espèces et une bonne sensibilité pour <i>P. falciparum</i> et <i>P. vivax</i> (entre le frottis sanguin et la goutte épaisse pour <i>P. falciparum</i> avec l'antigène HRP-2), moins bonne pour <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i> (antigène commun). • Aucun de ces tests ne permet de mesurer la parasitémie ; l'antigène HRP-2 reste détectable plusieurs jours à plusieurs semaines après la disparition de <i>P. falciparum</i> du sang. • En France, ils doivent être considérés comme une aide au diagnostic mais ne doivent pas être utilisés seuls pour le diagnostic en remplacement des techniques microscopiques classiques fondées sur la coloration d'une goutte épaisse et d'un frottis sanguin mince. En zone d'endémie, l'utilisation de ces tests rapides comme seul outil diagnostique dans les algorithmes de prise en charge du paludisme est recommandée lorsque l'examen microscopique n'est pas possible. - Biologie moléculaire • Des techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne sont pas encore compatibles pour une utilisation en routine. De plus, les techniques actuelles, fondées sur la détection d'ADN, ne permettent pas le diagnostic de stade parasitaire, avec un réel risque de traiter un patient porteur de gamétocytes de <i>P. falciparum</i> par exemple (guérison d'un accès récent) et qui consulte en urgence avec une autre cause de fièvre.

Diagnostic biologique indirect	
Diagnostic indirect	- La sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic d'urgence de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact préalable avec le parasite. - Les indications de la sérologie sont : • le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre (par exemple, patient traité en zone d'endémie sans argument biologique de certitude) ; • le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre hyperréactive ; • le contrôle des donneurs de sang ou d'organes à risque ; • les enquêtes épidémiologiques.

4) TRAITEMENT ET PRÉVENTION

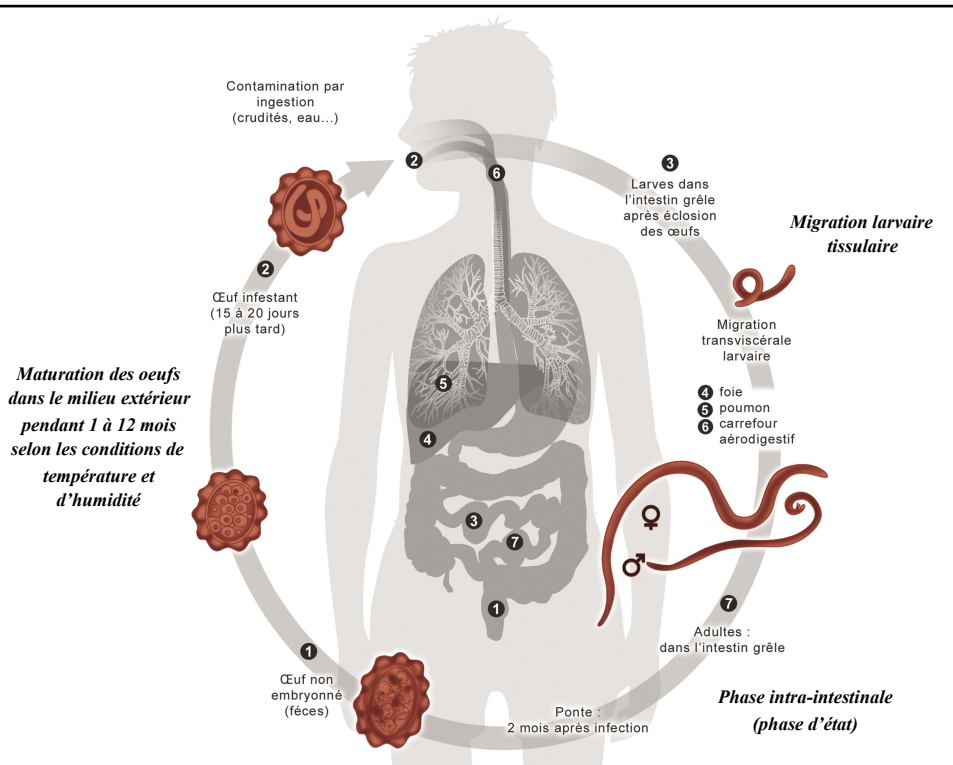
Traitement	
Traitement curatif	- Une des difficultés majeures du traitement (curatif ou prophylactique) du paludisme réside actuellement dans la progression des résistances de <i>P. falciparum</i> vis-à-vis des antipaludiques en général et de la chloroquine en particulier (antipaludique très largement utilisé à l'échelle mondiale pendant toute la seconde moitié du xxe siècle). - Le phénomène est apparu à partir de 1960. Actuellement, les résistances continuent de progresser à la fois en termes géographiques (de plus en plus de pays sont touchés), en termes d'intensité et de polychimiorésistance (la chloroquine n'est plus la seule molécule concernée).
Prise en charge d'un accès simple à <i>P. falciparum</i>	- En dehors de vomissements persistants qui imposent l'hospitalisation et le traitement par quinine intraveineuse, 24 mg/kg en trois perfusions lentes (sur 4 heures toutes les 8 heures) ou en perfusion continue sur 24 heures avec un relais <i>per os</i> possible dès que la prise orale est acceptée, le choix du protocole thérapeutique doit être guidé par l'efficacité théorique de la molécule et son risque de toxicité (rapport bénéfice/risque). - Cinq produits sont actuellement d'utilisation courante, tous utilisables <i>per os</i> : • atovaquone-proguanil (Malarone® et ses génériques Biogaran EG, Mylan, Sandoz, Sigma-Tau, Teva, Zentiva) comprimés dosés à 250 mg/100 mg, chez un adulte et un enfant de plus de 40 kg (12 ans environ) : traitement sur 3 jours consécutifs (12 comprimés), 4 comprimés en une prise par jour avec un aliment riche en lipides. Il faut surveiller la survenue de vomissements en début de prise. La diminution de la parasitémie est assez lente avec cette association ; • artéméter-luméfantrine (Riamet®, Coartem®), comprimés dosés à 20 mg/120 mg pour un adulte et un enfant de plus de 35 kg : traitement sur 3 jours consécutifs (24 comprimés), six prises de 4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48 et H60, avec un aliment riche en lipides. Cette bithérapie, comprenant un dérivé de l'artémisinine d'action rapide, très efficace, est préconisée, en l'absence d'antécédents cardiaques, en particulier lorsque la parasitémie dépasse 1 %. Elle est disponible uniquement sur prescription hospitalière ; • dihydroartémisinine-pipéraquine (Eurartesim®), comprimés dosés à 320 mg/40 mg : traitement sur 3 jours consécutifs (9 à 12 comprimés), une prise de 3 comprimés par jour pour un adulte et un enfant de 35 kg à moins de 75 kg et de 4 comprimés lorsque le poids est entre 75 kg et 100 kg, sans aliments, au moins 3 heures après le dernier repas. Cette bithérapie, comprenant un dérivé de l'artémisinine d'action rapide, très efficace, est préconisée, en l'absence d'antécédents cardiaques, en particulier lorsque la parasitémie dépasse 1 %. Un allongement de l'espace QT est possible avec cette spécialité récemment commercialisée et justifie de sa contre-indication en cas d'allongement congénital de l'espace QTc et d'antécédents de cardiopathies ; • quinine (Quinimax®, Quinine Lafran®, Surquina®) : traitement sur 7 jours consécutifs (21 comprimés), <i>per os</i>, 24 mg/kg (quinine base) en trois prises par jour pendant 7 jours. La quinine <i>per os</i> ne présente aucun risque de complications mortelles ; elle provoque assez souvent des effets indésirables auditifs transitoires (acouphènes) ; • méfloquine (Lariam®), comprimés quadrisécables à 250 mg : traitement sur un seul jour (6 comprimés), 25 mg/kg répartis en trois prises espacées de 8 heures. La méfloquine présente un risque de complications neuropsychiatriques rares mais potentiellement sévères et entraîne souvent des effets secondaires modérés (cauchemars, nausées, vomissements, vertiges) ; elle est contre-indiquée en cas d'antécédents de troubles psychiatriques, même minimes ; • halofantrine (Halfan®), comprimés à 250 mg : traitement sur un seul jour (6 comprimés), 24 mg/kg en trois prises, espacées de 6 heures, à distance des repas. Une seconde cure, à demi-dose, est nécessaire 7 jours plus tard pour réduire les rechutes. L'halofantrine présente un risque de complications cardiaques parfois mortelles (troubles du rythme par allongement de l'espace QT) et nécessite donc une surveillance ECG. - En pratique, il faut : • Adulte : ▸ préférer l'atovaquone-proguanil ou une association médicamenteuse comportant un dérivé de l'artémisinine, l'artéméter-luméfantrine ou la dihydroartémisinine-pipéraquine, en première intention ; ▸ la quinine ou la méfloquine en deuxième intention ; ▸ n'utiliser l'halofantrine qu'avec la plus grande prudence (ECG obligatoire) ; • Femme enceinte : ▸ seule la quinine est préconisée sans réserve parmi les cinq médicaments vus précédemment, bien que la méfloquine ne soit plus contre-indiquée et que l'atovaquone-proguanil soit utilisable en cas de nécessité ; ▸ l'artéméter-luméfantrine, déconseillée au premier trimestre de la grossesse, peut être prescrite aux deuxième et troisième trimestres ;

Prise en charge d'un accès simple à <i>P. falciparum</i>	• Enfant : ▸ en première intention : la méfloquine, l'atovaquone-proguanil (comprimés enfant dosés à 62,5 mg/25 mg ; de 5 kg à 8 kg de poids : 2 comprimés enfant ; de 9 kg à 10 kg : 3 comprimés enfant ; de 11 kg à 20 kg : 1 comprimé adulte ; de 21 kg à 30 kg : 2 comprimés adulte ; de 31 kg à 40 kg : 3 comprimés adulte) ou l'artéméter-luméfantrine (de 5 kg à 14 kg de poids : 1 comprimé par prise ; de 15 kg à 24 kg : 2 comprimés par prise ; de 25 kg à 34 kg : 3 comprimés par prise) ou la dihydroartémisinine-pipéraquline ; ▸ en deuxième intention : la quinine ou l'halofantrine sont utilisables, le risque de complications cardiaques dues à l'halofantrine étant moindre chez l'enfant (sous réserve du respect des contre-indications et de la réalisation d'un ECG) et la forme suspension buvable à 2 % étant bien adaptée. - Le traitement ambulatoire d'un accès palustre non compliqué survenant chez un adulte peut se concevoir avec certaines précautions pour garantir une bonne prise en charge thérapeutique. Pour traiter un patient avec un accès palustre simple en ambulatoire, le médecin doit s'assurer de [tous les critères suivants doivent être vérifiés] : • l'absence de situation d'échec d'un premier traitement ; • l'absence de troubles digestifs (vomissements, diarrhée importante...) ; • l'absence des perturbations biologiques suivantes : parasitémie $\geq 2\%$, plaquettes $< 50\,000/\text{mm}^3$, hémoglobine $\leq 10\text{ g/dL}$, créatininémie $\geq 150\text{ }\mu\text{mol/L}$; • l'absence de facteur de risque associé (sujet physiologiquement âgé ou fragilisé par une pathologie sous-jacente, notamment cardiopathie, patient splénectomisé) ; • l'absence de grossesse ; • la garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (pas de déficit intellectuel ou de difficultés linguistiques...) ; • la garantie d'une délivrance immédiate du traitement à la pharmacie (enquête économique auprès du patient, disponibilité d'un stock d'antipaludiques dans les pharmacies de proximité) ; • la présence de proches au domicile ; • la résidence à proximité d'un établissement hospitalier (en particulier : contact médical identifié, numéro de téléphone fourni) ; • la possibilité d'une consultation de suivi à J3, J7 et J28 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable). - Il est en revanche recommandé d'hospitaliser de manière systématique les enfants et les femmes enceintes.
Prise en charge d'un accès simple à <i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i>, <i>P. knowlesi</i>	- La chloroquine (Nivaquine®) garde sa place mais il convient d'être certain du diagnostic d'espèce. - Dans le doute, il faut considérer le patient comme étant <i>a priori</i> infecté par <i>P. falciparum</i>. - Chez l'adulte, le traitement est la Nivaquine®, comprimé à 100 mg : 5 comprimés par jour pendant 5 jours ou 6 comprimés les premier et deuxième jours et 3 comprimés le troisième jour (soit environ 25 mg/kg de dose totale répartie sur 3 jours : 10 mg/kg les deux premiers jours, 5 mg/kg le troisième). - Chez le petit enfant, il faut préférer le sirop (25 mg par cuillère-mesure) : 10 mg/kg par jour pendant 2 jours, 5 mg/kg le troisième jour. - Les seules chimiorésistances connues à la chloroquine concernent <i>P. vivax</i>, en Asie du Sud-Est essentiellement. - Pour prévenir les accès de reviviscence à <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i>, il existe une molécule, la primaquine, active sur les formes hépatocytaires en dormance (hypnozoïtes). Ce médicament n'est pas commercialisé en France mais est disponible sur ATU nominative (obtenue à l'ANSM). Il est maintenant recommandé de prescrire la primaquine dès le premier accès, à la suite immédiate du traitement schizontocide érythrocytaire, après avoir éliminé un déficit en G6PD chez le patient.
Prise en charge d'un accès grave	- Les modalités de prise en charge d'un paludisme grave reposent sur les principes suivants : • identification des signes de gravité : face à un accès palustre (cliniquement suspecté ou déjà confirmé biologiquement), il est impératif de rechercher les critères de gravité exposés précédemment : tout paludisme grave doit être hospitalisé en urgence dans une unité de soins intensifs ou de réanimation ; • mise en route immédiate d'un traitement à base : ▸ d'artésunate par voie intraveineuse (Malacef®). Ce produit a une rapidité d'action supérieure à celle de la quinine et empêche la cytoadhérence. Il a montré une supériorité sur la quinine en termes de mortalité. Les flacons de 60 mg sont disponibles sur ATU nominative auprès des pharmacies hospitalières, à la posologie chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg de 2,4 mg/kg à H0, H12 et H24, puis toutes les 24 heures en IV lente manuelle ou seringue électrique (la vitesse d'injection est de 3 mL par minute) pendant 7 jours ou jusqu'au relais par voie orale. Chez l'enfant de moins de 20 kg, la dose unitaire est de 3 mg/kg, selon un schéma identique à celui de l'adulte ;

Prise en charge d'un accès grave	▶ si le patient a reçu de la quinine IV depuis moins de 24 heures, un relais par artésunate est possible. Une anémie hémolytique retardée est fréquente ; elle ne remet pas en cause l'utilisation de l'artésunate ; • après au minimum 48 heures du traitement IV, un relais per os est possible dès que l'état du malade le permet par atovaquone-proguanil ou artéméter-luméfantrine ou dihydroartémisinine-pipéraquline, avec 3 jours de traitement. La durée totale de traitement doit être de 7 jours si l'artésunate est poursuivie ; • traitement symptomatique : en cas de défaillance viscérale, le traitement antiparasitaire devra être complété par des mesures de réanimation. - En cas de contre-indication ou d'indisponibilité de l'artésunate, la quinine intraveineuse peut être administrée selon le schéma suivant : • dose de charge de 16,7 mg/kg de quinine base en 4 heures chez l'adulte ; • suivie d'un traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 heures, en perfusion continue ou en perfusion de 4 heures dans du sérum glucosé. Une quininémie sera effectuée à 72 heures. - Chez l'enfant et la femme enceinte, les principes de prise en charge sont les mêmes, en tenant compte d'un risque plus élevé d'hypoglycémie. Les doses de charge chez l'enfant sont contre-indiquées.
---	---

Prévention	
Flemme	

III.ASCARIDIOSE

Ascaridiose	
Agent pathogène	- Helminthose intestinale due à un nématode de grande taille : <i>Ascaris lumbricoides</i>. - Fréquente dans les pays tropicaux à hygiène insuffisante, de plus en plus rare dans les pays tempérés. - Adultes : • Vers mobiles qui vivent de 6 à 18 mois dans le jéjunum, • Mâles 12-17 cm de long pour 2-4 mm de diamètre, ▸ extrémité postérieure est recourbée en crosse. • Femelles mesurent 20-25 cm de long pour 3-6 mm de diamètre, ▸ peuvent pondre jusqu'à 200 000 œufs par jour. - Oeufs : • Ovoïdes, mesurant 60 µm à 70 µm de long par 40 µm à 50 µm de large, • pondus en très grand nombre dans l'intestin et évacués avec les fèces • Entourés d'une double coque brune, d'aspect mamelonné très caractéristique, qui les rend très résistants dans le milieu extérieur
Cycle direct long	 The diagram illustrates the life cycle of <i>Ascaris lumbricoides</i> within a human host. It shows the path from ingestion of eggs (1) through the digestive system (2), transverse migration (3), and maturation in the small intestine (4, 5, 6). It also depicts the development of adults (7) and the process of laying eggs (8) which are then excreted in feces (9). The cycle is labeled as 'Cycle direct long'. Maturation des oeufs dans le milieu extérieur pendant 1 à 12 mois selon les conditions de température et d'humidité Contamination par ingestion (crudités, eau...) Œuf infestant (15 à 20 jours plus tard) Œuf non embryonné (féces) Ponte : 2 mois après infection Adultes : dans l'intestin grêle Phase intra-intestinale (phase d'état) Migration tissulaire 4 foie 5 poumon 6 carrefour aérodigestif Larves dans l'intestin grêle après éclosion des œufs Migration transviscérale larvaire
Physiopathologie	- La migration tissulaire des larves détermine une réaction humorale et toxiallergique à l'origine de toux, d'opacités labiles pulmonaires et d'hyperéosinophilie (syndrome de Löffler). - Au stade adulte, le nombre et la grande taille des vers (troubles du transit, douleurs, occlusions...), leurs migrations ectopiques (rejet de vers, égarement dans le sphincter d'Oddi, perforation...) expliquent les symptomatologies parfois bruyantes.

Clinique	- Manifestations cliniques dépendent de l'importance du parasitisme. • Elles sont habituellement absentes en cas de pauciparasitisme et la découverte du parasite est souvent fortuite par émission de vers avec les fèces ou lors d'un vomissement. - <u>La phase de migration larvaire</u> : • souvent silencieuse, • associée à des degrés divers des signes allergiques (urticaire, bronchite asthmatiforme...) au syndrome de Löffler. - <u>La phase d'état</u> : • fréquemment marquée par des troubles digestifs (épisodes diarrhéiques, douleurs abdominales diffuses), • exceptionnellement des signes nerveux (irritabilité, troubles du sommeil, voire convulsions). - Des complications chirurgicales, bien que plus rares actuellement, peuvent être observées par migration aberrante et/ou accumulation d'adultes donnant des signes d'angiocholite fébrile, de pancréatite aiguë hémorragique, d'appendicite, d'occlusion intestinale, de volvulus, d'étranglement herniaire, de perforation intestinale (péritonite).
Diagnostic biologique	- Hyperéosinophilie (courbe de Lavier) : • apparaît quelques jours après la contamination, • atteint son maximum au bout de 3 semaines (phase larvaire) puis décroît progressivement (phase adulte). - Un ascaris adulte, facilement identifiable du fait de sa taille, permet parfois le diagnostic à partir des fèces ou lorsqu'il est évacué par la bouche ou le nez. - Le plus souvent, le diagnostic repose sur la découverte des œufs dans les selles, au minimum 2 mois après la contamination, aisément retrouvés du fait de leur grand nombre. - Le diagnostic sérologique n'a pas d'intérêt.
Traitement	- Les traitements médicamenteux sont très efficaces. - On utilise de préférence des benzimidazolés : • le flubendazole (Fluvermal®), comprimé ou suspension : 100 mg matin et soir, pendant 3 jours ; • l'albendazole (Zentel®), comprimé ou suspension : 400 mg en cure unique. - Le pamoate de pyrantel (Combantrin®), 12 mg/kg en cure unique, est une alternative. L'ivermectine prescrite pour une autre verminose sera efficace sur une ascaridiose concomitante (hors AMM).
Prévention	- Hygiène personnelle et alimentaire. - Lutte contre le péril fécal.