

# LE PALUDISME

## 1. Définition.

Le paludisme ou malaria est une endémie parasitaire majeure, due au parasitisme des globules rouges par quatre espèces différentes de plasmodies ou hématozoaires et transmise par la piqûre d'un moustique l'anophèle femelle.

Les quatre espèces plasmodiales les plus fréquemment pathogènes pour l'homme sont :

- Plasmodium falciparum agent de la fièvre tierce maligne et l'accès pernicieux, est l'espèce responsable de la quasi totalité des décès par paludisme.
- Plasmodium vivax agent de la fièvre tierce bénigne
- Plasmodium ovale agent de la fièvre tierce bénigne
- Plasmodium malariae agent de la fièvre quarte et de la néphrite quartane.

Une 5<sup>ème</sup> espèce parasite habituel du singe, Plasmodium knowlesi peut parasiter l'homme, elle se caractérise par une schizogonie de 24 heures, elle est génétiquement proche de P. vivax et morphologiquement proche de P. malariae

## 2. Epidémiologie.

Les quatre plasmodies parasites de l'homme appartiennent à l'embranchement des Apicomplexa, classe des sporozoaires, ordre des Eucoccidies, sous ordre des Hemosporina, famille des Plasmodidés et le genre Plasmodium.

Ce sont des protozoaires intracellulaires dont la multiplication est asexuée ( schizogonique) chez l'homme et sexuée ( sporogonique) chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle.

## 2.1. Cycle évolutif.

### 2.1.1. Cycle sexué chez l'anophèle.

En piquant un sujet malade l'anophèle absorbe des hématies parasitées, mais seuls les gamétocytes peuvent évoluer chez l'insecte ; ils se transforment alors en gamètes mâles et femelles.

La fusion d'un gamète mâle et d'un gamète femelle a lieu dans l'intestin moyen du moustique et aboutit à la formation d'un œuf mobile appelé **ookinète** qui traverse la paroi gastrique, se fixe sur la face externe ; il devient un **oocyste** immobile et arrondi qui en se divisant à l'intérieur de sa coque donne un grand nombre de **sporozoïtes** mobiles qui gagnent activement les glandes salivaires à travers la cavité générale : ce sont les formes infestantes prêtes à être inoculées à un sujet sain lors d'un deuxième repas sanguin de l'anophèle.

### 2.1.2. Cycle asexué chez l'homme.

Les sporozoïtes inoculés dans le sang capillaire par l'anophèle quittent rapidement la circulation sanguine pour pénétrer dans les hépatocytes et y effectuer le cycle exo-erythrocytaire.

- Cycle exo-erythrocytaire.

Ces **trophozoïtes** hépatocytaires augmentent de taille tandis que les noyaux se multiplient ; il se forment ainsi des **schizontes** hépatocytaires contenant de 10.000 à 30.000 noyaux, ce sont les futurs **Mérozoïtes**.

L'hépatocyte éclate et les mérozoïtes passent dans la circulation. Pour *P. vivax* et *P. ovale*, on a démontré récemment que certains sporozoïtes, après avoir pénétré dans un hépatocyte, y restaient à l'état unicellulaire quiescent, formant alors des hypnozoïtes, qui reprendront leur multiplication plusieurs mois ou années plus tard, et seront à l'origine de rechutes à plus ou moins long terme (réurrences).

Pour *P. malariae* on a émis l'hypothèse d'une parasitémie permanente infraclinique, ou de l'existence d'organes réservoirs. Pour *P. falciparum* tous les mérozoïtes de même génération (c'est-à-dire provenant de sporozoïtes inoculés par un même anophèle) sont libérés dans la circulation après éclatement de l'hépatocyte infecté. Il existe des formes latentes intraérythrocytaires dans les vaisseaux des organes profonds, à l'origine des accès de reviviscence.

- Cycle endo-érythrocytaire.

Les mérozoïtes pénètrent à l'intérieur de l'hématie, se transforment en trophozoïtes : Celui-ci mesure 2 à 3  $\mu\text{m}$  et possède une volumineuse vacuole nutritive qui refoule en périphérie son cytoplasme et son noyau. Il grossit et son noyau se divise ; c'est alors un schizonte multinuclée qui se charge de pigment malarique ou hémozoïne, qui est le produit de dégradation de l'hémoglobine.

La croissance des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un **corps en rosace** .

Parallèlement dans l'hématie parasitée, apparaissent des granulations de Schüffner ( en cas de parasitisme par *P. vivax* ou *P. ovale*), des tâches de Maurer (en cas de parasitisme par *P. falciparum*).

Le corps en rosace dilaté et mûr éclate et libère les mérozoïtes qui vont parasiter des hématies vierges et effectuer de nouveaux cycles schizogoniques érythrocytaires.

La durée du cycle endo-érythrocytaire est de 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (fièvre tierce) et 72 heures pour *Plasmodium malariae* (fièvre quarte).

Il n'y a pas de rechutes (recurrences) pour *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae* ( absence d'hypnozoïtes) mais uniquement des accès de reviviscence ( jusqu'à 12 mois au maximum pour *falciparum*, quelques dizaines d'années pour *malariae*) dus à la persistance de formes endoérythrocytaires dans la circulation sanguine.

Dans le sang s'amorce le cycle sexué ou sporogonique. Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles.

## 2.2. Biologie du vecteur

Les anophèles vecteurs du paludisme sont des diptères nématocères de la famille des Culicidés. Le genre Anophèles compte plusieurs centaines d'espèces dont une soixantaine sont vecteurs du paludisme.

Les principaux caractères des anophèles sont :

- Œufs pondus isolément à la surface de l'eau, ces œufs sont munis de flotteurs latéraux.
- Les larves n'ont pas de siphon respiratoire
- Les adultes ont une activité généralement nocturne, seule la femelle est hématophage ; leur longévité est de 3 semaines à 6 mois. Au repos les adultes prennent une position oblique par rapport au support.
- Les gîtes des anophèles sont constitués par des collections d'eau, où les femelles pondent leurs œufs qui se transforment en larves puis en nymphe et au bout de dix jours en adultes.

## **3. Physiopathologie.**

L'accès fébrile est dû à l'éclatement des hématies parasitées qui libère dans la circulation le pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une substance pyrétogène.

L'hépatosplénomégalie témoigne de l'hyperactivité du système histiomonocytaire.

L'accès pernicieux est en rapport en partie avec une anoxie cérébrale par thrombose vasculaire.

Les hémoglobines S et F, les thalassémies et le déficit en G6PD inhibent la croissance de *P. falciparum*, tandis que le groupe Duffy empêche la pénétration intra-érythrocytaire de *P. vivax*.

L'anémie est en relation avec la destruction des globules rouges parasités et la présence d'auto-anticorps anti-

érythrocytaires. De plus, les globules rouges parasités présentent, à leur surface, des antigènes du mérozoïte permettant l'action des anticorps et l'hémolyse.

#### **4. Signes cliniques.**

##### 4.1. Accès palustres non compliqués.

###### **4.1.1. Paludisme à Plasmodium falciparum.**

Ce paludisme , surtout intertropical, peut tuer les jeunes enfants, les sujets non prémunis ou suivant une prophylaxie insuffisante.

Les accès simples ne doivent pas être négligés puisqu'ils peuvent, à tout moment, évoluer vers l'accès pernicieux.

La fièvre est le maître symptôme : au début continue ou rémittente, elle devient intermittente, mais irrégulière ( toutes les 24 ou 36 heures). Cette fièvre s'accompagne de frissons, de sueurs, de myalgies, de céphalées et de courbatures, et chez l'enfant de troubles digestifs : nausées ou vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

###### **4.1.2. Paludisme à Plasmodium vivax.**

Il est exceptionnel dans la race noire et donne un paludisme bénin, mais avec des rechutes à longue échéance.

L'accès de primo-invasion se présente sous la forme d'un embarras gastrique fébrile : fièvre continue, courbatures et céphalées, vomissements ou nausées, herpès labial et hépatomégalie en sont les principaux signes, évocateurs en pays d'endémie.

L'évolution spontanée ou après traitement est favorable, mais les rechutes sont la règle et prennent alors l'aspect clinique classique de la fièvre tierce : les accès, survenant toutes les 48 heures, sont caractérisés par la succession dans le temps d'une ascension thermique avec frissons et une splénomégalie

suivie du stade de chaleur et se terminant par une chute thermique avec des sueurs abondantes.

#### 4.1.3. Paludisme à *Plasmodium ovale*.

C'est une fièvre tierce bénigne à rechutes tardives (5 ans au maximum).

#### 4.1.4. Paludisme à *Plasmodium malariae*.

L'accès de primo-invasion est souvent fruste. Les accès de reviviscence sont de type quarte (accès survenant toutes les 72 heures) et identiques à ceux de *P. vivax*.

Les rechutes à longue échéance (20 ans ou plus) sont fréquentes, favorisées par une agression, une splénectomie.

La néphrite quartane est la principale complication : elle réalise cliniquement une glomérulonéphrite ou un syndrome néphrotique et, histologiquement, une glomérulite membrano-proliférative avec dépôt glomérulaire de complexes immuns. Elle évolue vers l'insuffisance rénale.

### 5. Complications.

#### 5.1. Fièvre rémittente.

Elle est due à *P. falciparum*. Le tableau clinique est ici majoré et il s'y surajoute des troubles circulatoires : tension artérielle abaissée, tachycardie, oligurie, et parfois un ictère et des vomissements bilieux.

La parasitémie est importante et l'évolution non traitée se fera très souvent vers l'accès pernicieux. Cette forme est fréquente en zone d'endémie chez des sujets sans prophylaxie.

#### 5.2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Elle survient aussi au cours du paludisme à *P. falciparum*. Rare, elle fait suite à une prise de quinine (ou peut-être de méfloquine).

C'est une tubulonéphrite aiguë fébrile par hémolyse intravasculaire. Le frottis sanguin est négatif, le taux d'anticorps antipalustre souvent élevé. Le traitement vise à favoriser la reprise de la diurèse. La quinine est formellement proscrite.

### 5.3. Paludisme viscérale évolutif.

Surtout en rapport avec *P. falciparum* et *P. vivax*, il survient chez des sujets non prémunis exposés à des infestations massives et répétées responsables de poussées d'hémolyses fréquentes.

Le tableau clinique associe :

- de la pâleur, en rapport avec une anémie parfois importante.
- une fébricule permanente avec des poussées fébriles irrégulières
- Une dyspnée
- Des œdèmes des membres inférieurs
- Une splénomégalie
- Risque d'un accès pernicieux en cas de *P. falciparum*.

### 5.4. Accès pernicieux.

Il est toujours dû à *P. falciparum*. C'est une encéphalopathie parasitaire fébrile.

Le début est progressif ou brutal, et certains signes sont importants à noter : subictère, pâleur importante, petits troubles de la conscience (le malade répond mal aux questions) et, biologiquement une anémie, une charge parasitaire élevée.

Le début est marqué par une fièvre élevée, un pouls dissocié et surtout des troubles neurologiques. Puis s'installent les troubles de la conscience : il s'agit soit d'un coma profond, calme ou agité, soit d'une simple obnubilation, de convulsions localisées ou généralisées. Une aréflexie tendineuse, des signes méningés sont fréquents ( et peuvent faire errer le diagnostic mais le LCR est normal, stérile).

Il s'y associe une hépatomégalie, surtout chez l'enfant, une hypotension et une oligurie avec albuminurie, biologiquement une anémie, une thrombopénie, une hyperleucocytose avec

polynucléose, une hypoglycémie et une hyperazotémie. Le diagnostic repose sur la découverte des hématozoaires dans le sang périphérique.

## **6. Paludisme transfusionnel.**

Les plasmodiums se conservant à 4° C peuvent parfaitement être transmis par transfusion sanguine et donneront naissance à des accès typiques de primo-invasion, voire même à un accès pernicieux, mais il n'y a jamais de rechutes. ( absence de cycle intra-hépatocytaire)

L'échange de seringue avec aiguille souillée de sang, fréquent chez les toxicomanes peut permettre la transmission des hématozoaires.

## **7. Femme enceinte, enfant.**

La femme enceinte est à la merci d'un avortement au cours d'un accès pernicieux. Le nouveau né est souvent d'un poids inférieur à la normale en raison de l'anémie maternelle.

La transmission des plasmodiums par voie placentaire est possible, mais les anticorps maternels spécifiques et protecteurs sont aussi transmis par la même voie au fœtus.

L'enfant après trois ans paie un lourd tribut au paludisme.

## **8. Diagnostic.**

### **8.1. Diagnostic direct.**

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence des plasmodiums dans le sang du sujet.

Les techniques de référence utilisées restent : le frottis sanguin et la goutte épaisse.

Le diagnostic parasitologique du paludisme comporte quatre stades successifs :

- Savoir reconnaître un hématozoaire
- Préciser son stade évolutif



- Identifier l'espèce à laquelle il appartient
- Indiquer le degré de parasitémie (déterminé sur le frottis en pourcentage d'hématies parasitées et sur la goutte épaisse en nombre de parasites pour 200 leucocytes ou 2µl de sang)

## 8.2. Diagnostic indirect.

Le diagnostic sérologique du paludisme ne peut remplacer l'examen parasitologique direct, car les anticorps spécifiques apparaissent avec un retard de plusieurs jours sur la parasitémie.

La sérologie utilise surtout l'immunofluorescence indirecte, d'autres techniques ont été appliquées : ELISA, Hemagglutination, tests de diagnostic rapide immunochromatographiques

L'immunofluorescence indirecte utilise comme antigène, un étalement de globules rouges parasités provenant de malades ou de cultures in vitro de *P. falciparum*. C'est une technique quantitative non spécifique d'espèce.

Les indications de la sérologie sont :

- Dépistage des donneurs de sang potentiellement dangereux
- Dans des cas de fièvre d'origine indéterminée
- Etudes épidémiologiques : prévalence du paludisme
- Suivi de guérison.

## 9. Traitement.

La prise en charge thérapeutique des paludismes à *P. malariae*, ovale et vivax est bien codifiée et l'évolution de leurs formes est généralement bénigne. A l'inverse, la lourde mortalité du paludisme à *P. falciparum*, l'évolution galopante des chimiorésistances imposent un traitement précoce est adapté.

La résistance se définit comme étant : « la possibilité pour une souche de survivre et/ou de se multiplier dans l'organisme d'un malade, en dépit de l'administration et de la résorption d'un anti-paludique à des doses égales ou supérieures à celles

habituellement recommandées, sans toute fois dépasser les limites de tolérance du sujet ».

Le phénomène de résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine ne cesse d'augmenter posant un véritable obstacle aux politiques de santé pour la lutte contre le paludisme.

### 9.1. Les anti-paludiques

La quinine reste le seul anti-paludique naturel, elle s'utilise dans les situations d'urgence (accès pernicieux).

Les schizontocides sont les médicaments majeurs du paludisme, agissant uniquement sur les formes endo-erythrocytaires.

### 9.2. Indications.

#### 9.2.1. Accès simple :

Pour *P. falciparum* sensible aux amino-4-quinoléines et pour les trois autres espèces plasmodiales, on utilise la chloroquine pendant cinq jours (100 mg /jour) ou de l'Amodiaquine.

- Dans les zones de résistance partielle de *P. falciparum* aux amino-4-quinoléine, on utilise soit le Fansil-pyréméthamine ( Fansidar\*) soit l'Halofantrine (Halfan\*) ou la Mefloquine (Lariam\*) .
- Si *P. falciparum* provient de l'Asie du sud-est, d'Amérique du sud, d'Afrique de l'est et d'Afrique centrale ( zone de résistance forte), on prescrira :
  - Soit la quinine
  - Soit la Mefloquine
  - Soit l'Halofantrine

#### 9.2.2. Accès grave, accès pernicieux :

Quinine en perfusion I.V., on y associe des anticonvulsivants, des antibiotiques, des corticoïdes, éventuellement une transfusion sanguine.

## **10. Prophylaxie.**

### 10.1. Prophylaxie collective

Lutte contre le vecteur : La lutte contre les anophèles vecteurs constitue le volet principal de la lutte antimalarique. Diverses mesures sont préconisées :

- Utilisation de moustiquaires imprégnés d'une substance insecticide (organo-chlorés : DDT ; Organo-phosphoré : Malathion)
- Pulvérisation d'insecticides
- Drainage des marécages ou leur assèchement
- Lutte biologique contre les larves d'anophèles( Bacillus thuringiensis, poisson larvivore : Gambusia...)

### 10.2. Prophylaxie individuelle.

En zone d'endémie, l'ambition de l'éradication du paludisme n'est plus à l'ordre du jour. L'usage de la Chloroquine ou de l'Amodiaquine a pour but la diminution de la parasitémie, évitant ainsi l'évolution fatale des formes graves.

Chez le voyageur, la chimioprophylaxie, nécessaire tiendra compte de l'exposition au risque et donc de la situation locale des chimiorésistances.

La meilleure chimioprophylaxie consiste à prendre, chaque jour 6j/7, 1cp à 100mg de Chloroquine ; dès le jour du départ, pendant toute la durée du séjour et 45 à 60 jours après le retour.

(chez l'enfant on donne 1,5 mg/kg/jour)

Un séjour en zone d'endémie où existent des souches de P. falciparum résistantes aux amino-4-quinoléines, implique une modification de ce schéma :

- Pour un séjour de courte durée (1 mois)

Région à résistance modérée :

Chloroquine ou Proguanil 200mg/jour

Chez l'enfant 3mg/kg/jour

Région à multirésistance :

Mefloquine 150 mg par semaine

Chez l'enfant 4mg/kg/jour

- Pour les séjours longs et répétés

Il n'y a pas de stratégie médicamenteuse, mais il faut traiter toute fièvre faisant suspecter un paludisme ; mais il est également conseillé de se protéger contre le moustique.

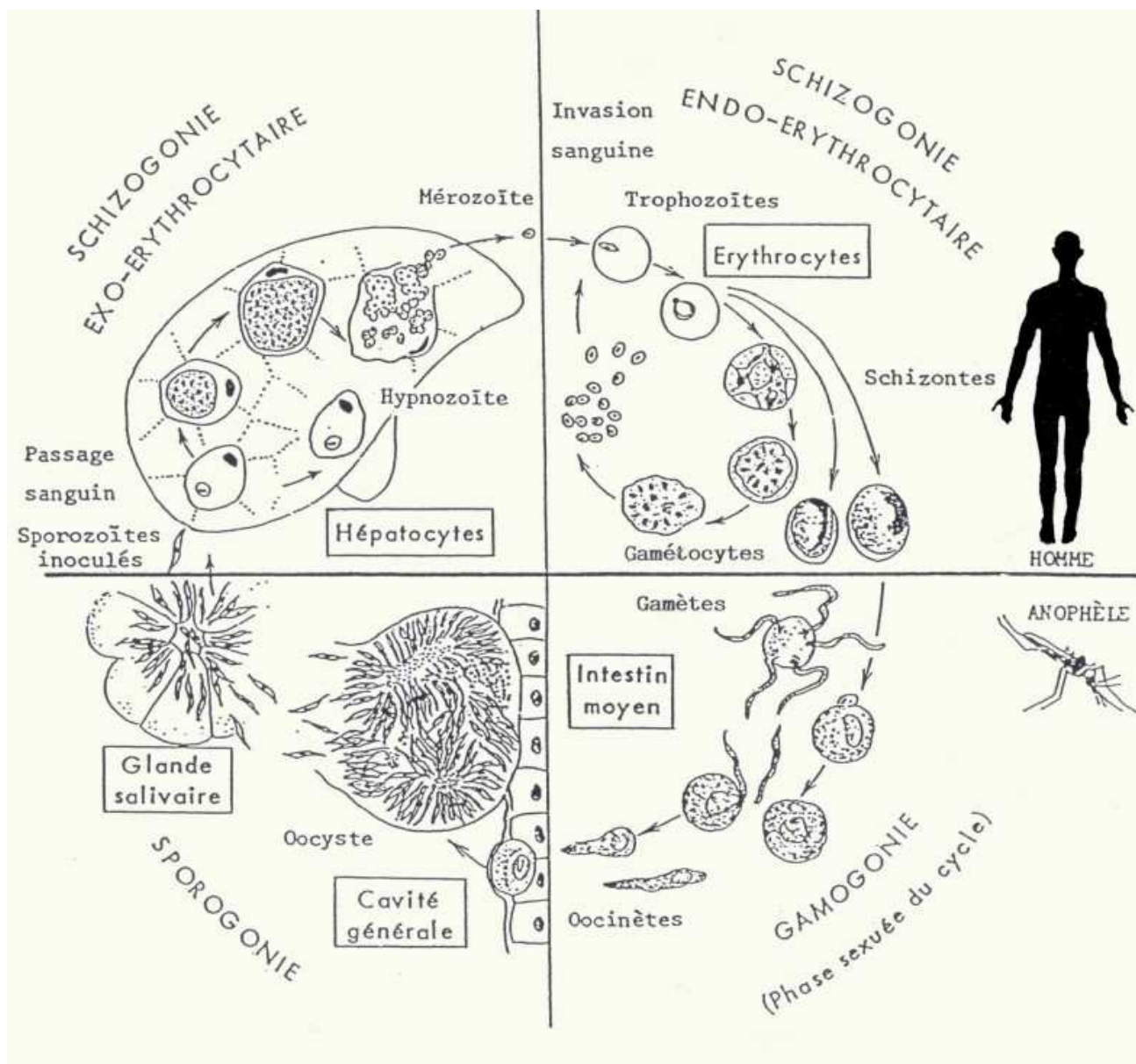
### 10.3. Perspectives vaccinales

La mise au point d'un vaccin est devenue indispensable avec la propagation des résistances de *Plasmodium falciparum* aux anti-paludiques.

Les essais de vaccination sont confrontés à plusieurs problèmes :

- Modifications morphologiques du parasite, non seulement les antigènes sont nombreux mais chaque stade parasitaire du cycle possède sa propre mosaïque, par ailleurs, la structure antigénique de chaque stade varie dans le temps, permettant aux parasites d'échapper à la réponse immunitaire.
- Immunogénicité plus ou moins importante selon la souche et le stade parasitaire.

L'ère des antigènes synthétiques, recombinants ou hautement purifiés commence, mais pour avoir un vaccin opérationnel et efficace il faut comprendre les mécanismes d'échappement du parasite et surtout mettre au point des adjuvants utilisables chez l'homme.



## Cycle de *Plasmodium*

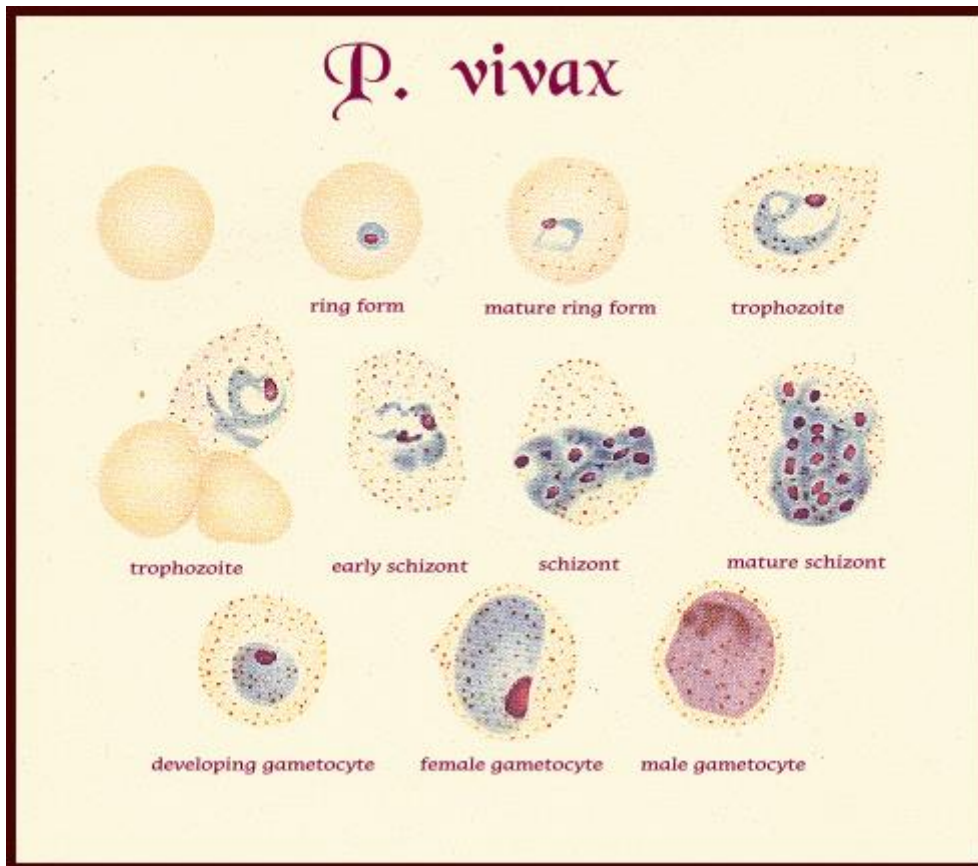
Copyright : Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes

# *P. falciparum*



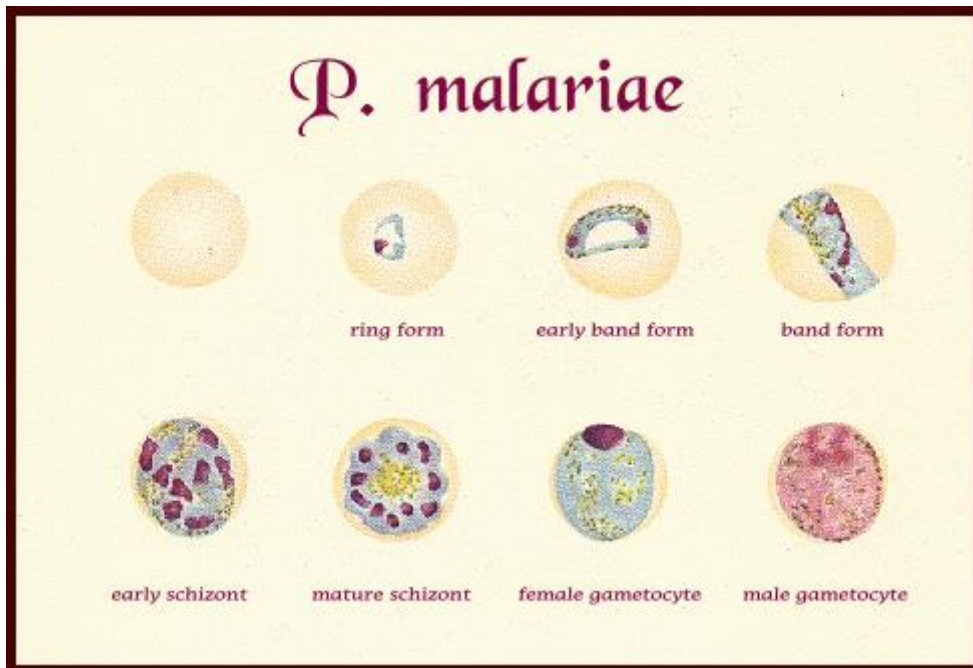
## Critères de diagnostic

1. Les hématies ne sont pas hypertrophiées.
2. Les trophozoïtes (formes en anneau) apparaissent très fins et fragiles et il peut y en avoir plusieurs à l'intérieur d'une cellule.
3. Certains trophozoïtes peuvent avoir deux grains de chromatine.
4. La présence de formes marginales ou appliquées.
5. Il est inhabituel de voir des formes en développement sur des étalements de sang périphérique.
6. Les gamétocytes sont caractérisés par des formes en croissant ou faux. Cependant, ils n'apparaissent pas habituellement dans le sang pendant les quatre premières semaines de l'infection.
7. Des tâches de Maurer peuvent être présentes.



### Critères de diagnostic

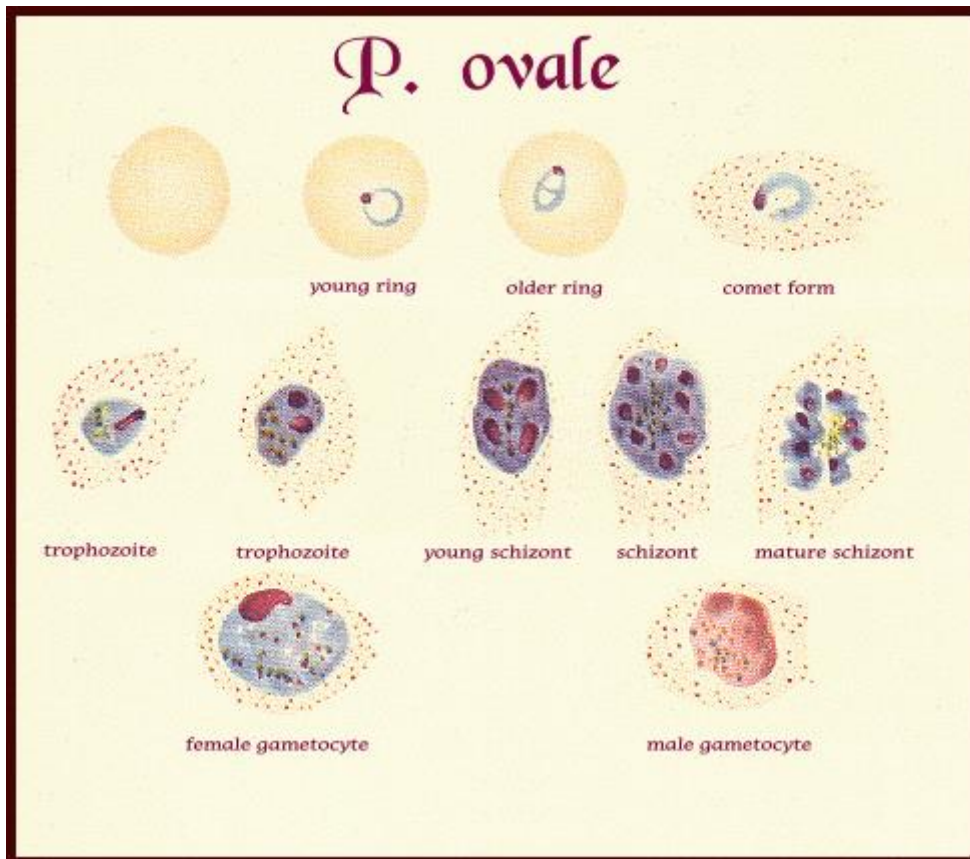
1. Les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées.
2. Les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies comme ci-dessus.
3. Les trophozoïtes matures ont tendance à devenir plus larges et grossiers.
4. Les formes en développement sont fréquemment rencontrées.



### Critères de diagnostic

1. Les trophozoïtes peuvent paraître plus ou moins carrés.
2. Les formes en bande caractérisent cette espèce.
3. Les schizontes matures peuvent avoir des formes typiques de marguerite avec jusqu'à dix mérozoïtes.
4. Les hématies ne sont pas hypertrophiées.
5. Le grain de chromatine peut se trouver à la surface interne des trophozoïtes.





### Critères de diagnostic

1. Rencontré seulement en Afrique.
2. Hématies hypertrophiées.
3. Formes en comète fréquentes (en haut à droite ).
4. Trophozoïtes larges et grossiers.
5. Les granulations de Schüffner, lorsqu'elles sont présentes, peuvent être bien prononcées.
6. Schizontes matures similaires à ceux de *P. malariae*, mais plus larges et plus grossiers.