

Ectoparasites

R. Métazoaires, E. Arthropodes

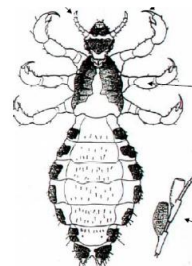
C. INSECTES (SE. Hexapoda)	O. ACARIENS (C. ARACHNIDES) (SE. Chelicerata)
Corps segmenté en 3 parties : Tête – Thorax - Abdomen	Corps 1 partie « globuleux »
3 paires de pattes	4 paires de pattes (nymphe/adulte) 3 paires de pattes (larve)
Pièces buccales : MANDIBULES	Pièces buccales : CHELICERES
ANTENNES	Absence d'antennes
Poux, puces, punaises	Tique, demodex, sarcopte, thrombicula

PÉDICULOSES (= les poux, famille des *Pediculidae*)

- Caractéristiques : hématothèques, ne sautent pas, « griffe », uniquement sur cheveux, fibres textiles, poils

Pediculus humanus capitis ou pou de tête (2-3 mm)	Pediculus humanus corporis ou pou de corps (2,5-3,5 mm)	Phthirus pubis ou morpion < 2mm
Communautés +++ : enfants, promiscuité Résistance aux insecticides Transmission : contact direct ou par le linge Signes cliniques : prurit, troubles du sommeil Diagnostic : lentes, poux Prévention : répulsifs, surveillance parentale, surveillance dans les écoles, traitement rapide	Face interne des vêtements, peau Transmission : vêtements, literie Maladies : typhus exanthématique, fièvre des tranchées, fièvre récurrente à poux, <i>serratia</i> Traitement = Lavages > 50°C	Poils, pubis IST bénigne, rare Diagnostic : lentes/poux, prurit, literie TTT = rasage, IVERMECTINE , association pyrèthrine et butoxyde de pipéronyl

- Traitements :
 - Insecticides :
 - ⇒ **Organophosphorés** : **MALATHION** (Prioderm®, Paraplust®)
 - Inhibiteur de l'acétylcholine estérase => paralysie, mort
 - Encore efficace mais résistance et accidents signalés (bronchospasmes, irritation du cuir chevelu)
 - ⇒ **PYRÈTHRE** et **PYRÉTHRINES** ou **PYRÉTHROÏDES** :
 - **Poisons de la fibre nerveuse**
 - Nombreuses résistances = déconseillés
 - IVERMECTINE** : 200 µg/kg à J1 et à J10, > 12 kg
 - Les huiles** : pénétration par les stigmates respiratoires = « noyade » du pou
 - ⇒ Diméticone = huile minérale siliconée
 - ⇒ Huile de coco, huile d'anis
 - Peignes fins** (avec démêlant)
 - On traite le linge, les doudous (lavage > 60°C)



Remarques :

- Presque tous les produits peuvent irriter les yeux ou la peau et provoquer des allergies. Ils peuvent même prendre feu.
- Pour se débarrasser efficacement des poux, il faudrait que tous ceux qui ont des poux soient traités le même jour

- Conseils pour éviter d'attraper des poux :
 - Il vaut mieux avoir chacun sa brosse, son peigne, son bonnet, son écharpe
 - Si on n'a pas de poux, ni de lentes, mais que quelqu'un de proche en a, pour éviter d'en attraper à son tour, on s'attache les cheveux si on a les cheveux longs
- Savoir si on a des poux :
 - On regarde les cheveux près de la racine, surtout derrière les oreilles et la nuque, en les écartant
 - On passe un peigne à poux dans les cheveux secs, au-dessus d'une surface blanche si possible => si on voit tomber quelque chose, on peut approcher un cheveu : si c'est un pou, il s'agrippera au cheveu.

PUCES (ordre des siphonaptères, insecte) : *Pulex irritans*

- Caractéristiques : 1-8 mm, adaptées au saut (3^e paire de pattes très développée), hématothèque, piqûres
- Transmission : **bacille de la peste**, de **rickettsies** (typhus murin), de **bartonelles**

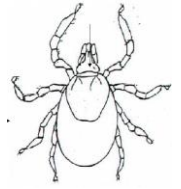


PUNAISES (insecte)

- Caractéristiques : parasite de plantes, **active la nuit, indolore, prurit**
- 2 familles hématothèques = réduvidés et cimicidés
 - Réduvidé (2-3 cm) : vecteur de la **maladie de Chagas**, ailes fonctionnelles
 - Cimicidé (3-5 mm) : non vecteur, nuisant (ex : **Cimex lectularius** = punaise de lit)



TIQUES (acarien), *Ixodes ricinus*



- Caractéristiques : 1 mm, parasites hématophages à tous les stades
- Réservoirs de nombreuses maladies : **arboviroses, borrélioses (= maladie de Lyme), rickettsioses, babésioses**

GALE (*Sarcoptes scabiei*, acarien)



- Caractéristiques : 300-500 µm, dermatose **prurigineuse, contagiosité** (3 semaines après contamination), 4 paires de pattes (2 paires antérieures = ventouses et 2 paires postérieures = longues soies)

- 3 formes cliniques = gale de l'adulte, gale du nourrisson, gale de l'immunodéprimé

- Transmission : par **contact cutané direct « peau contre peau »** ; difficile via objet de toilette, literie, vêtements

- Cycle parasitaire :

- 1) Les femelles adultes déposent les œufs dans les galeries
- 2) Éclosion des œufs => libération des larves
- 3) Les larves muent en nymphes dans des logettes cutanées
- 4) Fécondation lorsque le mâle pénètre dans la galerie de la femelle adulte
- 5) Les femelles fécondées pondent des œufs dans les sillons



- Clinique & diagnostic :

- **Prurit continu** (diurne et recrudescence nocturne, tenace)
- Localisations spécifiques : **visage, paume des mains, plantes des pieds**
- **Papules, vésicules, lésions de grattage**
- **Sillon scabieux** : lésion sinueuse (= traces laissées par le parasite lors de sa progression dans l'épiderme)
- Nourrisson : **agité, lésions vésiculeuses**
- Immunodéprimé : **peu de prurit, inaperçue ++, généralisée. Contagiosité +++**
- Éruptions : **poignets, entre les doigts, haut du dos, région ombilicale, plis du coude, fesses, aisselles, genoux, pubis**
- Diagnostic de certitude : prélèvement, observation microscopique (adulte, œuf, larves ?)
- Diagnostic différentiel : eczéma, autres dermatoses

- Traitement :

- **Topique = traitement local** par des **acaricides**
 - ⇒ Neurotoxiques, paralysie puis mort, non actifs sur les œufs
 - ⇒ **Ascabiol®** (benzoate de benzyl + sulfiram) (lotion)
 - ⇒ **Sprégal®** (aérosol)
 - ⇒ **Contact pendant 24h** (12h pour les enfants < 2 ans et les femmes enceintes)
 - ⇒ Non remboursés
- **Traitement oral** :
 - ⇒ **IVERMECTINE (Stromectol®)** : > 15 kg, CI femme enceinte, le matin à jeun, **200 µg/kg**
 - ⇒ Paralysie par interruption neurotransmission
 - ⇒ **Prise unique, 2^e prise 10-15 j**
- Insecticides : lindane, malathion, pyréthines...
- **Traitement simultané de toute la famille**

- Prévention/Prophylaxie :

- Enquête et traitement des sujets contacts : sensibiliser l'entourage
- Décontamination de l'environnement des sujets infectés (**Apar®, Acardust®**)
- Traitement des draps, linge de toilette, vêtements (lavage 60°C ou acaricide/48h)
- Suivi après traitement
- Surveillance des personnes âgées dans les services hospitaliers et maisons de retraite

Helminthoses (vers)

• Embranchement des Plathelminthes

Classe des Cestodes	
<i>Taenia saginata</i> et <i>Taenia solium</i>	Taeniasis intestinal et cysticercose (<i>T. solium</i>)
<i>Diphyllobothrium latum</i>	Bothriocéphalose
<i>Hymenolepis nana</i>	Hyménolépiose
<i>Echinococcus granulosus</i>	Echinococcose hydatique
<i>Echinococcus multilocularis</i>	Echinococcose alvéolaire

Classe des Trématodes	
<i>Fasciola hepatica</i> (douve du foie)	Distomatose hépatique
<i>Schistosoma haematobium</i>	Schistosomose (bilharziose) uro-génitale
<i>Schistosoma mansoni</i>	Schistosomoses intestinales
<i>Schistosoma intercalatum</i>	



• Embranchement des Nématelminthes

Classe des Nématodes	
<i>Enterobius vermicularis</i> (Oxyure)	Oxyurose
<i>Ascaris lumbricoïdes</i> (Ascaris)	Ascariotose (Ascariose)
<i>Ankylostoma duodenale</i> et <i>Necator americanus</i> (Ankylostomes)	Ankylostomose
<i>Strongyloides stercoralis</i> (Anguillule)	Anguillulose
<i>Trichuris trichiura</i>	Trichocéphalose
<i>Trichinella spiralis</i>	Trichinellose
<i>Toxocara canis</i>	Syndrome de larva migrans
<i>Anisakis</i> spp.	Anisakiase
<i>Onchocerca volvulus</i>	Onchocercose
<i>Loa Loa</i>	Loase


I Cestodoses

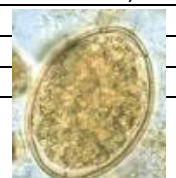
Cestodes = vers aplatis constitués d'**anneaux**, croissance continue, dépourvus de TD, hermaphrodites

I.1 Taeniasis intestinal et cysticercose

Généralités	<p>Taenia saginata (HI = bœuf) jusqu'à 10 m et Taenia solium (HI = porc) jusqu'à 8 m (scolex, corps = anneaux) Cosmopolites (selon habitudes alimentaires) : carences du contrôle sanitaire de la viande de boucherie Fréquence +++ dans les régions tropicales et subtropicales Longévité : plusieurs années en absence de traitement Contamination : ingestion de viande pas/peu cuite contenant les larves cysticerques (maturité en 3 mois)</p>		
Clinique	<p>Portage asymptomatique +++ : anneaux dans les sous-vêtements/literie (T. saginata) ou à la surface des selles (T. solium) Forme symptomatique aspécifique (enfants +++) : boulimie/anorexie, douleurs abdominales, troubles du transit, parfois troubles neuropsychiatriques, diarrhée sans fièvre T. saginata : appendicite aiguë/chronique, occlusion intestinale, abcès hépatique... (rare) T. solium : cysticercose => troubles ophtalmologiques ou neurologiques (épilepsie, syndrome de pseudo tumeur cérébral avec signes d'hypertension intra-crânienne, calcifications cérébrales et/ou musculaires) (Homme = HI)</p>		
Diagnostic	<p>Signes d'appel : hyperéosinophilie modérée inconstante, émission d'anneaux (en dehors des selles pour <i>T. saginata</i>, avec les selles pour <i>T. solium</i>), voyageur en provenance d'une zone d'endémie (ex : La Réunion) EPS : identification des anneaux (T. solium immobiles et seulement dans les selles, alors que <i>T. saginata</i> mobiles et présent dans les sous-vêtements, literie et selles => absence de crochets sur son scolex), recherche des œufs (embryophores) dans les selles ou sur la marge anale (ELISA/WB (sérum, LCR) : diagnostic sérologique de la cysticercose)</p>		
Traitement	<p>TAENIASIS</p> <p>NICLOSAMIDE (Trédémine®) : 2 g chez l'adulte (enfant : ½, ¼)</p> <ol style="list-style-type: none"> À jeun depuis la veille, prendre 2 cp à 500 mg Attendre 1h à jeun puis prendre 2 cp à 500 mg Attendre 3h avant de manger ou boire <p>Contrôle parasitologique à 3 mois</p>	<p>CYSTICERCOSE</p> <p>PRAZIQUANTEL (Biltricide®) ALBENDAZOLE (Zentel®) Corticothérapie : éviter le développement d'une hypertension intra-crânienne qui pourrait résulter d'une lyse parasitaire intense ± traitement anti-épileptique</p>	
Prophylaxie	<p>Suppression de la source de contamination humaine Contrôle des animaux de boucherie (réglementation) Éviter de manger viande bovine/ovine crue/peu cuite Traitement des sujets infectés Maîtrise des élevages porcins</p>		<p>35-45 µm, paroi épaisse et radiée, non operculé, embryon hexacanthe (6 crochets)</p>

I.2 Bothriocéphalose

Agent responsable	Diphyllobothrium latum = grand cestode pouvant atteindre 10-15 m	
Contamination	Ingestion de poisson cru, peu cuit, fumé ou insuffisamment salé contenant la forme larvaire infestante	
Répartition géo	Régions lacustres , sous tous les climats (ex : pays nordiques, région des lacs en Suisse, Italie voire France)	
Clinique	<p>Peu symptomatique : nausées, douleurs abdominales, diarrhées, trouble de l'appétit avec parfois une anémie macrocytaire et mégaloblastique (régions où le régime alimentaire de l'homme est déjà carencé en vitamine B12)</p>	
Diagnostic	EPS => œufs operculés (60-70 x 40-45 µm)	
Traitement	NICLOSAMIDE (cf taeniasis) (Trédémine®) + vitamine B12 complémentaire en cas d'anémie	
Prophylaxie	Éviter la consommation de poissons d'eau douce crus, peu cuits, fumés ou insuffisamment salés	



I.3 Échinococcoses (impasse parasitaire)

	HYDATIDOSE ou KISTE HYDATIQUE	ECHINOCCOCCOSE ALVEOLAIRE
Généralités	Echinococcus granulosus (3 à 7 mm) = tœnia canidés Anthropozoonose en zone d'élevage, cosmopolite HD = chien , HI = mouton (larves = hydatides)	Echinococcus multilocularis (3 à 5 mm) HD = renard , HI = rongeur (campagnol), homme = accidentel
Clinique	Embryon hexacanthé => paroi intestinale => organes Kyste hydatique : foie +++, poumon, rein, cerveau, os Incubation silencieuse, manifestation tardive Risque fissure et dissémination secondaire Compression selon localisation du kyste	Fibronécrose => tumeur envahissante (aspect d'éponge) Douleurs abdominales à gauche Ictère de type obstructif Hépatomégalie dure, irrégulière
Diagnostic	Imagerie médicale Ne pas ponctionner !! Hyperéosinophilie, cholestase, hyperleucocytose Sérologie, observation pièce opératoire (scolex)	Imagerie Masse hépatique à contours irréguliers Hyperéosinophilie, ↑ CRP, cholestase Parasite : aspect macroscopique et microscopique, structure nécro-fibreuses lacunaire Sérologie
Traitement	Chirurgical Ponction aspiration injection re-aspiration (PAIR) ALBENDAZOLE (Eskazole®) : 15 mg/kg/j	Chirurgie ALBENDAZOLE (Eskazole®)
Prophylaxie	Vermifuge/chiens (errants) Destruction des viscères des animaux infectés Interdiction des abattages sauvages Éviter caresses chien Vaccination des moutons	Ne jamais manger de plantes sauvages ou de fruits crus même après congélation (pissenlits, myrtilles, champignons, mûres...) Laver et cuire systématiquement fruits et légumes Se laver les mains après avoir touché la terre, caressé un animal Vermifuger les animaux 2 fois par an sous contrôle vétérinaire Mettre des gants pour les laver

II Trématodoses

Trématodes = vers aplatis foliacés non segmentés, croissance continue, TD incomplet

II.1 Distomatose hépato-biliaire

Généralités	Fasciola hepatica (grande douve du foie) : hermaphrodite, voies biliaires intra et extra-hépatiques de l'HD (mouton, bœuf, homme) = ZOONOSE cosmopolite présente dans toutes les régions d'élevage 2 HI = Cresson (végétal) et Limnée (mollusque) Contamination : ingestion de végétaux contaminés (cresson +++) par des œufs = métacercaires enkystés (mature à 3 mois)
Clinique	Phase d'invasion (après 1 à 4 semaines) = migration transhépatique des douvules => tableau d' hépatite toxi-infectieuse ± sévère (fièvre, AEG, douleurs hypocondre droit) ± signes d'allergie Phase d'état : ictère, lithiase (lié la présence des parasites adultes dans les voies biliaires intra/extrahépatiques) Nombreux cas asymptomatiques
Diagnostic	Phase d'invasion : hyperleucocytose (15-25 G/L) avec hyperéosinophilie (> 50%), syndrome inflammatoire inconstant (VS, CRP élevée), cytolyse hépatique inconstante (↑ ASAT/ALAT), sérologie positive précocement Phase d'état (> 3 mois) : ↓ hyperéosinophilie, EPS pas toujours positif, œufs operculés, sérodiagnostic +
Traitement	En l'absence de ttt, les symptômes disparaissent en 2 ou 3 mois (sérologie peut rester + après 1 an de guérison) TRICLABENDAZOLE (Egaten®) => 10 mg/kg en 1 prise après le repas ± traitement antispasmodique (5 à 7 jours)
Prophylaxie	Prévention <u>individuelle</u> : éviton du cresson sauvage du régime alimentaire Prévention <u>collective</u> : surveillance sanitaire des cressonnières industrielles, éducation sanitaire

II.2 Schistosomes ou bilharzioses

Généralités	Schistosoma spp : système circulatoire abdominal des mammifères (longévité > 10 ans), HI = mollusque, adulte en 2 mois					
	Parasite	Localisation des parasites	Voie d'élimination des œufs	Prélèvements	Répartition	HI
	S. haematobium	Plexus veineux uro-génital	Vessie ↓ Bilharziose uro-génitale	Urines, biopsies vésicales et rectales	Afrique	Bulin
	S. mansoni	Veine mésentérique inférieure	Colon ↓ Bilharziose intestinale	Selles, biopsies rectales	Afrique, Amérique, Asie	Planorbe
	Contamination : bain dans une rivière => pénétration des furcocercaires (= larves infectantes) par voie transcutanée					
Clinique	Phase d'invasion (pénétration) : ± réaction cutanée locale avec démangeaisons 15 à 30 mn après le bain Phase toxémique (migration/maturation) : malaise général + troubles d'ordre allergique (prurit, arthralgies, urticaire...)					

	<p>Phase d'état (ponte, éfraction de muqueuses, rétention des œufs) : « fièvre des safaris »</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. haematobium : hématurie indolore, douleurs mictionnelles, pollakiurie, signes de calcification vésicale ⇒ Bilharziose URO-GÉNITALE - S. mansoni : diarrhées ± sanguinolentes/constipation, ballonnements et douleurs coliques => anémie inflammatoire, retard de croissance et malnutrition, fatigue et ↓ capacités intellectuelles ⇒ Bilharziose INTESTINALE
Diagnostic	<p>Phase d'invasion et de croissance : diagnostic rarement établi à ce stade car souvent asymptomatique et pas encore d'élimination d'œufs => hyperéosinophilie importante pouvant être > 50%, sérologie (ELISA, WB => satisfaisant pour le diagnostic des bilharzioses uro-génitales) positive 10 jours après pénétration du parasite</p> <p>Phase d'état = mise en évidence des œufs (2/3 mois après le bain infestant)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilharziose URO-GÉNITALE (urines) : éperon terminal - Bilharziose INTESTINALE (EPS) : éperon latéral <p>Biopsies rectales (+++) et vésicales réalisées lorsque les examens d'urine et selles sont négatifs (0 œuf n'exclut rien)</p>
Complications	<p>Bilharziose URO-GÉNITALE : surinfections bactériennes, lithiase rénale (dysfonctionnement de la vessie)</p> <p>Bilharziose INTESTINALE : pathologie hépato-splénique, avec hypertension portale dans les formes graves (ascite)</p>
Traitement	<p>PRAZIQUANTEL (Biltricide®) : 40 mg/kg en 1 seul jour (1 à 2 prises)</p> <p>En cas de complication : traitement chirurgical peut être proposé</p> <p>Surveillance post-thérapeutique : contrôles à 2 mois, 6 mois et 1 an</p> <p>Traitement => décharge antigénique provenant de la lyse des vers => ↑ éosinophiles et ↑ Ac anti-bilharziens => régression puis normalisation de l'éosinophilie et négativation des réactions séro-immunologiques en 10 à 12 mois</p>
Prophylaxie	<p>Prophylaxie de masse : éducation, prévention de la contamination des plans d'eau par les matières fécales et les urines, traitement des populations affectées, lutte contre les mollusques vecteurs (molluscicides, assèchement périodique des canaux d'irrigation, destruction des végétaux dont se nourrissent les mollusques, utilisation de prédateurs/compétiteurs)</p> <p>Prophylaxie individuelle : pas de bain en eaux douces ou saumâtres stagnantes même pour de très courtes immersions</p>

III Nématodoses

Nématodes = vers à corps cylindrique, croissance par mues successives, TD complet, gonochoriques

III.1 Oxyurose

Généralités	<p>Enterobius vermicularis : région iléo-caecale, 5-10 mm, longévité ≈ 1 an, cosmopolite (strictement humaine)</p> <p>Contamination : voie orale = PÉRIL FÉCAL (collectivités d'enfants +++) => la + fréquente des nématodoses intestinales</p>
Clinique	<p>Portage en général asymptomatique</p> <p>Prurit anal (car fixation des femelles gravides à la marge anale), prédominant le soir au coucher (30% des cas) ± lésions péri-anales de grattage ± épisodes de diarrhée (sans fièvre) ± douleurs abdominales</p> <p>Manifestations nerveuses (cauchemars, troubles du sommeil) fréquentes</p> <p>Plus rarement : appendicite et vulvite chez la petite fille</p>
Diagnostic	<p>EPS (après 2 à 4 semaines) : petits vers blancs mobiles, queue effilée (selles, marge anale, sous-vêtements)</p> <p>SCOTCH test (test de Graham) : œufs (transparent, asymétrique, non operculé, embryonné, 60x30 µm) pondus sur la marge anale (le matin avant la toilette locale et toute défécation) => collage sur une lame de microscope et lecture au microscope</p>
Traitement	<p>FLUBENDAZOLE (100 mg), ALBENDAZOLE (200 mg) : pas d'action sur les larves !</p> <p>Pamoate de pyrantel (Combrantin®) (femme enceinte) : nouveau traitement 3 semaines après le 1^{er} traitement, permet d'agir sur les larves éventuellement présentes et éviter l'auto-infestation/ré-infestation</p>
Prophylaxie	<p>Lutte contre le péril fécal, traiter simultanément tous les membres de la famille, garder les ongles courts, porter un pyjama la nuit, dépoussiérer les lieux d'habitation par aspiration ou par lavage</p>

III.2 Ascariidiose

Généralités	<p>Ascaris lumbricoides : jéjunum, 15-30 cm (M), 20-35 cm (F), longévité ≈ 6-18 mois, maturation en 2-6 semaines</p> <p>Fréquente, cosmopolite (strictement humaine) mais beaucoup + fréquent dans les pays du sud</p> <p>Contamination : voie orale = PÉRIL FÉCAL (enfants +++)</p> <p>Traversée de la paroi intestinale => foie, poumons, carrefour aérodigestif</p>
Clinique	<p>Portage latent ou pauci-symptomatique +++ (très variable selon charge parasitaire)</p> <p>Phase de migration larvaire : toux avec dyspnée (allergie) + infiltrat pulmonaire à la radio + hyperéosinophilie (jusqu'à 50% des GB) = syndrome de Löffler</p> <p>Phase d'état : troubles digestifs +++ (diarrhées sans fièvre, douleurs) ± signes nerveux (irritabilité, troubles du sommeil voire convulsions), hyperéosinophilie ≈ 0</p>
Diagnostic	<p>Phase de migration larvaire : hyperéosinophilie (avec hyperleucocytose) (début 1 semaine post-contamination et max 3 semaines post-contamination puis ↓ progressive) => le diagnostic sérologique n'a que peu d'intérêt</p> <p>Phase d'état : EPS (> 2 mois après la contamination, à renouveler si négatif) => double coque (coque interne lisse, épaisse + coque externe épaisse et mamelonnée, couleur acajou, 60-70 x 40-50 µm, non embryonné, non operculé)</p>
Complications	<p>Rares occlusions intestinales par migration d'adultes => angiocholite fébrile, pancréatite, appendicite</p>
Traitement	<p>FLUBENDAZOLE (100 mg matin et soir pdt 3 jours), ALBENDAZOLE (400 mg en cure unique)</p> <p>Pamoate de pyrantel (femme enceinte)</p>

Prophylaxie	Lutte contre le péril fécal = hygiène personnel et alimentaire, éducation sanitaire et circuit des excréta, interdiction des engrais d'origine humaine pour les sols des cultures maraîchères
-------------	--

III.3 Ankylostomoses

Généralités	Ankylostoma duodenale, necator americanus : 10 mm, duodéno-jéjunum, longévité ≈ 2-3 ans, adulte en 60 jours Parasitose des régions chaudes et humides (strictement humaine), contamination par pénétration transcutanée des larves Migration des larves vers le poumon => traversée des alvéoles => carrefour aérodigestif => régurgitation
Clinique	Phase de pénétration transcutanée : érythème maculo-prurigineux fugace disparaissant en 3-4 jours Phase de migration larvaire : irritation des voies aériennes supérieures (« catarrhe des gourmes ») avec des manifestations allergiques (dyspnée asthmatiforme, syndrome de Löffler) Phase d'état : troubles digestifs fréquents (abrasion de la muqueuse) = douleurs épigastriques pseudo-ulcéreuses, ballonnement abdominal, diarrhée de 5 à 10 selles/j sans fièvre, anémie mégalo-blastique (car carence en vitamine B12) d'installation progressive avec asthénie
Diagnostic	Phase de migration larvaire : hyperleucocytose avec hyperéosinophilie (début à 8 jours suivi d'un plateau en 2-3 mois) Phase d'état (4-5 semaines PI) : seule la coproculture permet efficacement le diagnostic d'espèce - NFS : anémie microcytaire hypochrome hyposidéromique - EPS : œufs à coque mince
Traitement	FLUBENDAZOLE (100 mg matin et soir pdt 3 jours), ALBENDAZOLE (400 mg en cure unique) Pamoate de pyrantel (femme enceinte)
Prophylaxie	Cf « ascaridiose »

III.4 Anguillulose ou strongyloïdose

Généralités	Strongyloïdes stercoralis : larva currens, 2-3 mm, muqueuse duodéno-jéjunale Très fréquent en zones tropicales et subtropicales Bénigne SAUF patients immunodéprimés (hors VIH) Contamination par pénétration transcutanée active
Clinique	Expression clinique rythmée, s'étalant sur 3-4 jours puis réapparaissant 3 semaines plus tard => rythme des auto-infestations endogènes Phase de pénétration : éruption fugace au point de pénétration Phase de migration larvaire : signes cutanés allergiques (= sillon ≈ 10 cm se déplaçant rapidement et disparaissant spontanément => localisations périnéale et lombaire préférentielles), signes pulmonaires rares (toux sèche, irritative, crises d'asthme avec infiltrats pulmonaires labiles car migration transpulmonaire des larves) Phases d'état : troubles digestifs fréquents (diarrhées chroniques sans fièvre, douleurs, dyspepsie avec asthénie, inappétence) En cas d' immunodépression , emballement du cycle d'auto-infection = anguillulose maligne avec dissémination des larves L3 infestantes (corticothérapie +++ , greffe, chimiothérapie,...) => diarrhées profuses avec syndrome de malabsorption intestinale (hypoprotidémie et hypoalbuminémie avec amaigrissement, ascite , lésions cutanées disséminées, anémie, hypokaliémie), signes de défaillance multiviscérale (liés à la dissémination de larves dans tous les organes) Mortalité = 30%
Diagnostic	Diagnostic jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie Phase de migration larvaire : hyperéosinophilie (jusqu'à 50% des leucocytes) avec une évolution en dents de scie Phase d'état : larves rhabditoïdes dans les selles (≈ 1 mois après contamination) - EPS peu contributif - Méthode de Baermann basée sur les propriétés d'hygrotopisme et de thermotropisme des larves - Sérodiagnostic peu informatif : réactions croisées avec les autres nématodes
Traitement	IVERMECTINE (Stromectol®) : 4 cp à 3 mg en prise unique (administration à jeun avec une période de 2h de jeûne avant/après) ALBENDAZOLE : 400 mg pdt 3 jours Vérifier l'efficacité du traitement : examen de Baermann et recherche d'hyperéosinophilie
Prophylaxie	Prophylaxie primaire : lutte contre le péril fécal, port de chaussures fermées , traitement des porteurs. Tout sujet ayant vécu en zone d'endémie doit bénéficier d'un dépistage ou d'un traitement préventif en cas d'ID (ex : corticothérapie prolongée à forte dose) Prophylaxie secondaire : Ivermectine

III.5 Trichinellose (ou trichinose) (impassé parasitaire)

Généralités	Trichinella spiralis : ver rond blanchâtre (2-4 mm), survit > 12 ans Anthropozoonose cosmopolite peu fréquente , provoquée par l' ingestion de viande parasitée (parasitose pratiquement inconnue dans les communautés ne consommant pas la viande de porc ou de cheval) 1 seul hôte successivement définitif et intermédiaire : ours polaire, renard, sanglier, cheval, phacochère, porc, crocodiles...
Clinique	FORME TYPIQUE : 3 phases - Phase d'incubation : installation des adultes dans l'intestin grêle (48 h à 1 semaine après la contamination) ⇒ Diarrhées , vomissements, douleurs abdominales (catarrhe intestinal) - Phase aiguë : dissémination larvaire (après 1 à 4 semaines) par voies lymphatique et veineuse ⇒ Fièvre élevée, œdème sous-cutané de la face et périorbitaire bilatéral (« maladie des grosses têtes »), douleurs articulaires et musculaire (myalgies), asthénie

	<p>- Phase de convalescence : enkystement des larves dans les muscles striés (2^{ème}- 4^{ème} semaine) ⇒ ↓ fièvre mais les myalgies et l'asthénie peuvent persister plusieurs mois</p> <p>FORMES GRAVES : atteinte neurologique et cardiaque, plus fréquemment chez les sujets âgés, liées à la quantité de larves ingérées, risque vital (décès par syndrome toxi-infectieux ou après déshydratation aiguë, ou encéphalite, myocardite)</p> <p>FORMES FRUSTES : fréquentes, systématiquement recherchées dans l'entourage d'un malade atteint d'une forme patente</p>
Diagnostic	<p>Biologique : clinique, épidémiologie, hyperéosinophilie jusqu'à 20 G/L, ↑ enzymes musculaires, sérologie</p> <p>Parasitologique : adultes ou larves dans les selles diarrhéiques, larves enkystées dans la biopsie musculaire</p>
Traitement	<p>Traitement symptomatique : hospitalisation nécessaire si complications neurologiques ou cardiaques</p> <p>Traitement anthelminthique (précoce) : ALBENDAZOLE (Zentel®) 15 mg/kg/j en 2 prises pendant 10 à 15 jours</p> <p>Corticothérapie (1 mg/kg/j pendant 10-15 jours) : ↓ signes d'hypersensibilité immédiate</p>
Prophylaxie	<p>Prophylaxie générale difficilement réalisable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance des viandes (porc, cheval) : au niveau de l'abattoir et des élevages - Congélation de la viande à -30°C ou irradiations par les rayons X ou gamma - Déclaration obligatoire (TIAC : Toxi-Infection Alimentaire Collective) <p>Prophylaxie individuelle : très importante, cuisson suffisante de la viande de porc ou d'animaux sauvages susceptibles d'héberger des larves de trichine</p>

III.6 Toxocarose, larva migrans (viscérale) (impassé parasitaire)

Généralités	Toxocara canis : ≈ Ascaris, intestin grêle chien/chat, HI = homme, contamination par ingestion des œufs, cosmopolite
Clinique	Asymptomatique, fièvre avec asthénie, symptômes pulmonaires , signes cutanés (urticaire), complications oculaires ou cardiaques , infiltrat pulmonaire labile
Diagnostic	<p>Diagnostic d'orientation : hyperleucocytose, hyperéosinophilie +++, ↑ Ig(s)</p> <p>Diagnostic spécifique : sérologie (mauvaise spécificité, bonne sensibilité), découverte des larves aléatoire</p>
Traitement	<p>ALBENDAZOLE : 1 cp à 400 mg pendant 7 jours</p> <p>IVERMECTINE : 200 µg/kg en 1 prise</p>
Prophylaxie	<p>Vermifuger les chiennes et les chiots</p> <p>Limiter l'accès des chiens aux endroits de jeu des enfants</p> <p>Surveiller propreté des mains des enfants, éviter qu'ils ne mangent de la terre</p>

III.7 Larva migrans cutanée (impassé parasitaire)

Généralités	<p>Pénétration transcutanée de larves d'ankylostomes parasitant normalement l'animal</p> <p>Ancylostoma caninum ou A. brasiliensis</p> <p>Larves dans les sols chauds et humides, souillés par les déjections de chiens ou de chats</p> <p>Marche pied nus sur la plage ou couchage sur la plage</p>
Clinique	<p>Papules, trajet serpigneux inflammatoire</p> <p>Prurit +++</p> <p>Peau normale 2 à 4 semaines après le passage de la larve</p> <p>Dure quelques semaines</p>
Diagnostic	<p>Hyperéosinophilie sanguine</p> <p>Aspect clinique des lésions + contexte</p>
Traitement	IVERMECTINE : 2 cps à 200 µg/kg en 1 prise

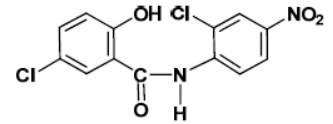
III.8 Filarioses

	LOASE	FILARIOSES LYMPHATIQUES	ONCHOCERCOSE
Généralités	<p>Loa loa</p> <p>Rond, 2-7 cm, longévité > 15 ans</p> <p>Spécifique de l'homme</p> <p>Vecteur = chrysops</p> <p>Strictement africaine</p> <p>Microfilaries sanguines (adulte = derme)</p>	<p>Wuchereria bancrofti/Brugia malayi</p> <p>4 à 15 cm, longévité > 15 ans</p> <p>Vecteurs = Culex, Aedes, Anopheles = moustiques</p> <p>Zone tropicale et sub tropicale</p> <p>Microfilaries sanguines (adulte = lympe)</p>	<p>Onchocerca volvulus</p> <p>60-70 cm, longévité ≈ 10-15 ans</p> <p>Vecteur = simulie</p> <p>Afrique, Amérique latine</p> <p>Microfilaries dermiques</p>
Clinique	<p>Incubation muette > 3 mois</p> <p>Cœdème de Calabar</p> <p>Passage sous conjonctival, sous la peau</p> <p>Complications neurologiques, cardiaques ou rénales</p>	<p>Obstruction de la circulation lymphatique</p> <p>Inflammation aigue : lymphangite</p> <p>Inflammation chronique : hypertrophie sclérofibreuse du derme</p>	<p>Kystes dermiques : onchocercomes</p> <p>Dermites</p> <p>Complications oculaires => cécité (10-15 ans)</p>
Diagnostic	<p>Clinique, épidémiologie, mise en évidence des microfilaries (sang ou derme)</p> <p>Sérologie : détection d'anticorps</p>		
Traitement	<p>MICROfilicide : IVERMECTINE (Mectizan)</p> <p>MACROfilicide : DIETHYLCARBAMAZINE (Notazine)</p> <p>± corticoïdes si charge parasitaire ++</p> <p>Extraction de la filaire adulte</p>		
Prophylaxie	Campagne de traitement de masse, lutte contre les vecteurs (répulsifs contre les moustiques)		

IV Anthelminthiques

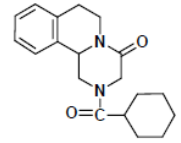
▪ NICLOSAMIDE (Trédémine®) : cestodes

- Phénol chloré – amide de l'acide salicylique
- **Taeniocide : inhibition de l'absorption du glucose par blocage du cycle de Krebs (cycle lactique) => dérèglement du métabolisme énergétique avec accumulation d'acide lactique => paralysie musculaire et mort du taenia (et bothriocéphale)**



▪ PRAZIQUANTEL : trématodes (antibilharziens)

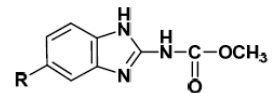
- **Pipérazino-isoquinoléine**
- Modification de la perméabilité membranaire des téguments/muscles au Ca^{2+} favorisant l'influx => **contraction, téτανisation et paralysie musculaire** ; vacuolisation des téguments et rupture (effets sur les formes adultes >>> vers immatures)



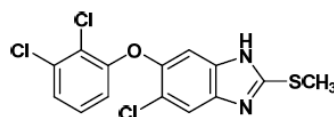
▪ PAMOATE DE PYRANTEL : nématodes (vermifuges), amidine interne – isomère E, blocage neuromusculaire du nématode => expulsion

▪ BENZIMIDAZOLES :

- Structure : benzimidazole substitué en 2 par une **ester carbamique** (urétanne)
- Caractères physico-chimiques :
 - ⇒ Insoluble dans l'eau, très peu dans les solvants organiques
 - ⇒ Basicité : DNL de N du cycle entre en résonance avec DL en 2,3 => monobasique => titrable en milieu non aqueux
 - ⇒ N1 sensiblement acide (bases fortes NaH)
 - ⇒ Caractère aromatique : $4n + 2$ électrons π
 - ⇒ Site en C5 sensible aux SE et également aux hydroxylases par microsomes hépatiques (processus d'inactivation)
 - ⇒ Dosage : AcOH/HClO₄
- Mécanisme d'action : **interaction avec les microtubules cytoplasmiques des vers en inhibant la polymérisation de la tubuline => perturbation de l'activité cellulaire et notamment de l'absorption (glucose) => blocage du métabolisme énergétique avec ↓ des réserves en glycogène => paralysie lente entraînant la mort du parasite (pas d'action sur les larves !) et son expulsion par voie naturelle**

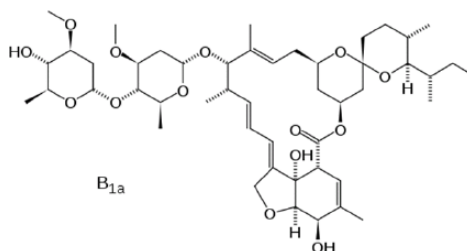


	FLUBENDAZOLE	ALBENDAZOLE	TRICLABENDAZOLE
SPECIALITÉ	Fluvermal®	Zentel®, Eskazole®	Egaten®
SPECTRE D'ACTION	Nématodoses intestinales (sauf anguillulose)	Nématodoses intestinales Cestodoses larvaires Protozooses intestinales	<i>Fasciola hepatica</i> = Trématocides Prodrogue
EI/CI	Nausées	Troubles gastro-intestinaux CI femme enceinte et IH grave	



▪ IVERMECTINE (anguilliose, filariose, onchocercose, gale sarcoptique) :

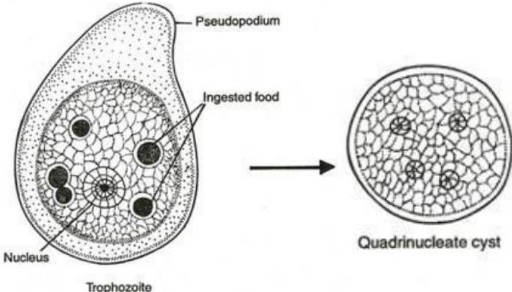
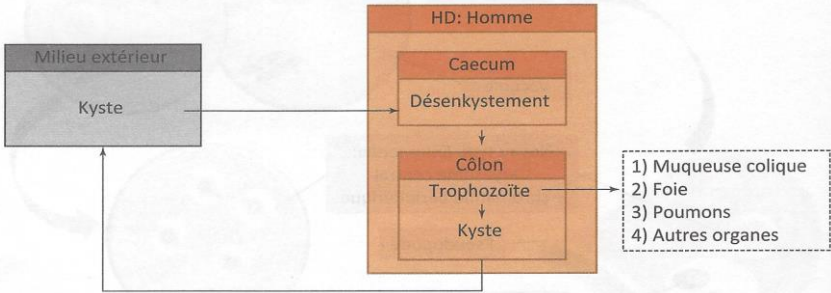
- **Lactone macrocyclique**
- **Agoniste de haute affinité des canaux Cl^- glutamate ou GABA dépendants => favorise la libération de GABA présynaptique => hyperpolarisation des cellules nerveuses ou musculaires avec blocage de la dépolarisation par flux entrant de Cl^- => paralysie neuromusculaire des Nématodes et mort du parasite**



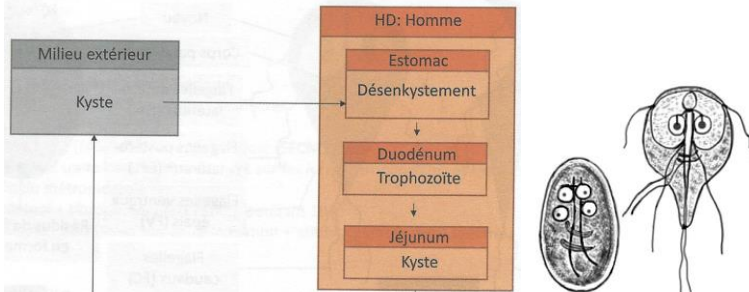
Macrolides : SPIRAMYCINE (Rovamycine®) => action sur les ribosomes (parasitostatique) => PRÉVENTIF

Protozooses

I Amibiase/amoebiose

Agent pathogène/Épidémiologie	<p style="text-align: center;">Entamoeba histolytica</p> <p>Trophozoïte : forme végétative pathogène, 10-15 µm => 40 µm, polymorphe (non différenciable d'<i>E. dispar</i>), hématophage (présence d'hématies phagocytées), 1 noyau en forme de cible, mobile (émission de pseudopodes), lumière colique (caecum, côlon ascendant)</p> <p>Kyste : forme résistance/dissémination/infestation, 12-14 µm, sphérique, double coque épaisse, 4 noyaux à maturité, immobile, selles</p>  <p>Nature du cycle : monoxène/direct, court, anthroponose stricte (HD = forcément l'H)</p> <p>Mode de transmission (FDR) : oro-fécale => ingestion de kystes mûrs par manuportage (péril fécal), relations sexuelles (oro-anal, HSH), eau et aliments souillés, insectes coprophiles (mouches)</p> <p>→ Facteurs favorisants : niveau d'hygiène sanitaire bas, cohabitation, promiscuité, climat chaud et humide</p>  <p>Remarque : multiplication par scissiparité (pas de reproduction sexuée)</p> <p>3^e maladie parasitaire mondiale responsable de morbidité (après le paludisme et la bilharziose)</p> <p>Répartition cosmopolite mais plus fréquente en zone tropicale et intertropicale (ex : bidonvilles)</p>
Signes cliniques	<p>Portage asymptomatique +++ (85% des cas)</p> <p>AMIBIASE INTESTINALE à la paroi du colon : incubation = 2-4 semaines (parfois qq jrs à mois voire années)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée : 5-20 selles/j, afécales, glairo-sanglantes (= crachat rectal ou dysentérique) - Ténésmes (= contractures douloureuses au niveau du sphincter anal avec sensation de brûlure et envie constante d'aller à la selle) et épreintes (= fausse envie) - Absence de fièvre en général - Toucher rectal douloureux, foie normal et non douloureux - Existence d'une forme fulminante (grave => perforation, péritonite), pseudo-tumorale/amoebome (syndrome pseudo-occlusif par réaction scléreuse autour des ulcérations, constipation...), chirurgicale (appendicite, perforation, hémorragie, péritonite), atténuée (diarrhées banales, selles pâteuses...)
Évolutions	<p>Guérison spontanée</p> <p>Passage à la chronicité : colopathie post ou méta-amibienne (alternance diarrhée-constipation, AEG, évolution par poussée, rechutes)</p> <p>Dissémination extra-colique par voie hématogène = AMIBIASE EXTRA-INTESTINALES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatique (plusieurs mois à année après la contamination) : triade de FONTAN (= douleur hypochondre droit + hépatomégalie + fièvre élevée 39-40°C) = abcès amibiens hépatiques (par nécrose du parenchyme hépatique) => compression des voies biliaires => ictère = urgence thérapeutique - Pleuro-pulmonaire (rare, le + souvent secondaire à une amibiase hépatique) : pneumopathie aiguë (fièvre, toux, hémoptysie) - Autres localisations (exceptionnelles) : péricarde, cerveau, peau, rate <p>FDR de complication : enfant, grossesse, malnutrition/dénutrition, poly-parasitisme, alcoolisme, corticothérapie</p>
Diagnostic de certitude	<p>AMIBIASE INTESTINALE à la paroi du colon (cytoadhérence via lectines ou adhésines) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 EPS sur 3-4 j d'intervalle (car émission intermittente) avec MIF concentration => visualisation des kystes, très rares trophozoïtes - ELISA (détection copro-antigènes) ou tests immuno-chromatographiques - PCR - Coproculture sur milieu spécifique NNN (Novy-Mac Neal Nicolle) et sur milieu SS (pour éliminer étiologie bactérienne) - Sérologie négative car parasitose non invasive <p>AMIBIASE EXTRA-INTESTINALES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPS toujours négatif en l'absence de syndrome dysentérique associé - PCR - Sérologie positive (2 à 15 j d'intervalle min pour apprécier la cinétique des Ac) => au moins 2 techniques ≠ : 1 test de dépistage utilisant un Ag soluble (ELISA) ou un Ag figurés (IFI) et test de confirmation (immunoélectrophorèse)

Examens complémentaires	<p>AMIBIASE INTESTINALE à la paroi du colon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ELISA ou PCR : DGN ≠ <i>E. histolytica</i> et <i>E. dispar</i> - Endoscopie (non réalisée dans la phase aiguë car trop douloureuse) : ulcérations en coup d'ongle (enzymes protéolytiques cytotoxiques), abcès en bouton de chemise (pouvoir nécrosant via formation de pores dans les membranes => lyse osmotique) - DGN ≠ : diarrhées infectieuses à germes entéro-invasifs (EIEC, shigelles, salmonelles, campylobacter...), rectocolite hémorragique, cancer colorectal (pour l'amœbome) <p>AMIBIASE EXTRA-INTESTINALES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperleucocytose à PNN, hyperéosinophilie, ↑ CRP - Échographie ou TDM : détermine localisation, taille et nombre des abcès => ponction échoguidée d'abcès (pus chocolat) - DGN ≠ : abcès hépatique à germes pyogènes, kyste hydatique surinfecté, hépatocarcinome (VHB)
Traitement	<p>Seule <i>E. histolytica</i> peut envahir les tissus et devenir pathogène, donc seule E. histolytica doit être traitée avec ou sans manifestations cliniques (aucun traitement nécessaire si <i>E. dispar</i>)</p> <p><u>Traitement symptomatique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antalgique de palier 1 à 3 selon l'EVA - Antidiarrhéique : racécadotril (TIORFAN®), diosmectite (SMECTA®) - Antispasmodique : phloroglucinol (SPASFON®) - Régime alimentaire : pâtes, riz - Réhydratation abondante per os ou IV <p><u>Traitement curatif amoebicide</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amibiase intestinale aiguë = TT biphasique <ul style="list-style-type: none"> → Amoebicide diffusible (TT des formes tissulaires) : MÉTRONIDAZOLE (FLAGYL®) pdt 7 j (ou tinidazole ou secnidazole) → Amoebicide de contact (= non diffusible => TT des formes trophozoïtes et kystiques intra-luminales) => 3 j après fin du métronidazole : association TILIQUINOL + TIBROQUINOL (INTETRIX®) pdt 10 j (risque d'↑ transitoire ALAT/ASAT) - Amibiase intestinale fulminante (maligne) : hospitalisation en réa + ATB large spectre + TT biphasique + chirurgie - Amibiase hépatique : hospitalisation en urgence <ul style="list-style-type: none"> → Abcès non collectés : MÉTRONIDAZOLE pdt 10-14 j puis TILIQUINOL + TIBROQUINOL → Abcès collectés : TT biphasique ± ponction évacuatrice (si persistance ou aggravation > 72h, suspicion d'abcès à pyogène, abcès chronique)
Surveillance	<p>Amibiase intestinale aiguë : EPS de contrôle, 4 semaines après fin du TT</p> <p>Amibiase hépatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régression des signes cliniques (triade de Fontan) en 72h - Surveillance échographique pdt 3-4 mois - Surveillance sérologique (négativation en 6 mois-1 an)
Prophylaxie	<p>Lutte contre le PÉRIL FÉCAL</p> <p><u>Individuelle</u> : lavage des mains, bien cuire les aliments, filtration/décontamination de l'eau</p> <p><u>Collective</u> = dépister et traiter les porteurs sains (TT préventif amoebicide de contact = INTETRIX® pdt 10 j => rupture de la chaîne de transmission, prévention de l'évolution potentielle vers la pathogénicité), éviter la pollution fécale des sols et de l'eau (surveiller les réseaux d'assainissement des eaux usées)</p>

Agent pathogène/Épidémiologie	<p align="center">Giardia intestinalis</p> <p>Trophozoïte : forme végétative, 10-20 µm x 6-10 µm, aplati, piriforme, symétrique, aspect de cerf-volant, creusé en cuillère, 2 noyaux, 4 paires de flagelles externes, mobile, lumière intestinale (duodenum/jejunum)/selles</p> <p>Kyste : forme de résistance/dissémination/infestation, 12 µm x 6 µm, ovale, incolore, symétrique, en grain de café, 4 noyaux, appareil flagellaire interne, immobile, lumière intestinale/selles/environnement => 1 kyste = 2 trophozoïtes</p> <p>Nature du cycle : cycle monoxène/direct, court, HD = H +++ (+ nbx mammifères)</p> <p><u>Mode de transmission</u> (FDR) : oro-fécale => ingestion de kystes mûrs (dose minimale infectante faible = 10-100 kystes) par manuportage (péril fécal : collectivités d'enfants comme crèches +++ = manipulation de couches), relations sexuelles (oro-anal, HSH), eau et aliments souillés (ex : eau du robinet, bain dans rivières/lacs/étangs), insectes coprophiles (mouches)</p>  <p align="center"><i>Remarque</i> : multiplication par scissiparité (pas de reproduction sexuée)</p> <p>Élimination fécale jusqu'à 3-4 semaines après guérison</p> <p>Cosmopolite et fréquente (= étiologie la + fréquente de diarrhée non bactérienne dans les pays développés, cause de DV)</p>
Signes cliniques	<p>Incubation = 1 à 3 semaines (en moyenne 7 j)</p> <p>Portage asymptomatique (≈ 90% des cas)</p> <p>Diarrhées apyrétiques avec selles graisseuses (= stéatorrhées = malabsorption des lipides) malodorantes décolorées couleur chamois</p> <p>3 causes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spoliation des nutriments et acides biliaires => malabsorption intestinale des graisses, sucres et vitamines (A, B9, B12 => carences) - Atrophie villositaire (par destruction de la bordure en brosse) => limite le passage intrapariétal des AG - Altération de la sécrétion pancréatique (par destruction du canal de Wirsung et du canal cholédoque via enzymes protéolytiques)
Évolution	<p><u>Sans TT</u> = passage à la chronicité : amaigrissement ou cassure de la courbe du poids chez l'enfant, carences vitaminiques (B9 et B12)</p> <p>→ Évolution par crises, pérennisation plusieurs semaines</p> <p><u>Sous TT</u> : guérison en 1-2 cures (10-20% de rechutes si 1 seule cure)</p> <p>Réinfestation possible si déficit en IgA sécrétoires (ex : enfants allaités au lait artificiel)</p> <p>Parasitose non invasive !</p>
Diagnostic	<p><u>Examen biologique non spécifique</u> : hémogramme normal (pas d'éosinophilie car parasitose non invasive !)</p> <p><u>Diagnostic de certitude</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 EPS sur 3-4 j d'intervalle (car émission intermittente => ↗ sensibilité) avec MIF concentration => kystes, parfois trophozoïtes (dans les selles très diarrhéiques) - Tubage duodénal ou biopsie duodénale per endoscopie - Tests immunochromatographiques rapides/ELISA (détection de corpo-antigènes avec Ac anti-mb pariétale du kyste) - PCR (ADN) - Sérologie inutile car parasitose non invasive (donc pas d'Ac sériques) <p><u>DGN</u> ≠ : bactéries/virus/parasites (amibe, <i>Cryptosporidium</i>, Microsporidies, <i>Isospora</i>, <i>Cyclospora</i>), colopathies fonctionnelles, UGD</p>
Traitement	<p><u>Traitement symptomatique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antalgique de palier 1 à 3 selon l'EVA - Antidiarrhéique : racécadotril (TIORFAN®), diosmectite (SMECTA®) - Antispasmodique : phloroglucinol (SPASFON®) - Régime alimentaire : pâtes, riz - Réhydratation abondante per os ou IV <p><u>Traitement médicamenteux spécifique curatif ambulatoire</u> : 2 cures à 15 j d'intervalle surtout chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} intention : nitro-5-imidazolés => MÉTRONIDAZOLE/ornidazole pdt 5-7 j, tinidazole (prise unique)/secnidazole (AR après 10 j) - 2^e intention : en cas d'échec => giardiase rebelle <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Nouvelle cure de nitro-5-imidazolés ⇒ Ou autre antiparasitaire : ALBENDAZOLE pdt 5 j (monothérapie ou associé avec le métronidazole) ou NITAZOXANIDE (ATU) <p><u>Surveillance</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPS de contrôle 1 mois après l'arrêt du TT - Causes d'échec thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Ré-infestation à partir de l'entourage (réaliser EPS de l'entourage) ⇒ Résistance au TT (rare : TT par mépacrine AP-HP)
Prophylaxie	<p>Lutte contre le PÉRIL FÉCAL</p> <p><u>Individuelle</u> : hygiène fécale, manuelle et alimentaire</p> <p><u>Collective</u> = dépister et traiter les porteurs sains, éviter la pollution fécale des sols et de l'eau (surveiller les réseaux d'assainissement des eaux usées, latrines), éducation sanitaire, vaccination des animaux domestiques (GIARDIAVAX®)</p>

III Leishmanioses

Généralités	<p>Protozooses, genre Leishmania, famille des Trypanosomidae</p> <p>L. viscérales : zone intertropicale et pourtour méditerranéen (Bangladesh, Brésil, Chine, Europe du Sud, Inde, Népal, Soudan)</p> <p>L. cutanées : pourtour méditerranéen et Afrique de l'ouest (Algérie, Afghanistan, Arabie Saoudite, Iran, Mauritanie, Syrie)</p> <p>L. cutanéomuqueuses : Amérique du Sud (Brésil, Pérou)</p> <p>Parasite dimorphique : amastigotes (A) (2-6 µm, immobiles) et promastigotes (P) (20 µm, mobiles)</p> <p>Vecteur : phlébotomes = moustique</p> <p>Cycle : injection de P dans la peau phagocytés par les macrophages où ils se transforment en A => multiplication de A dans les cellules de différents tissus => transformation de A en P dans l'intestin => division dans l'intestin et migration vers les trompes</p>	
Clinique	<p>L. viscérale (incubation de 15 j à > 1 an)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujet sain : forme asymptomatique fréquente, révélation clinique par ↓ de l'immunité - Sujet ID : fièvre prolongée, malaise général, amaigrissement, splénomégalie, hépatomégalie, atteinte de la MO, adénopathies => évolution fatale sans traitement <p>L. cutanée : lésion ulcérée, guérison spontanée</p> <p>L. cutanéomuqueuse : lésion cutanée et muqueuse, évolution chronique avec atteinte des cartilages et de la peau, destruction massif facial = espundia</p>	
Diagnostic	<p>Pancytopénie : anémie normochrome, leucopénie (PN, PE, PB), thrombopénie => diagnostic différentiel avec les hémopathies</p> <p>Syndrome inflammatoire : <input checked="" type="checkbox"/> Ig(s), <input checked="" type="checkbox"/> CRP</p> <p>Mise en évidence du parasite (apposition et frottis colorés au MGG)</p> <p>Sérologie : détection d'anticorps</p> <p>Mise en culture : milieu de NNN (Novy-Mc Neal-Nicoll)</p> <p>PCR, identification de l'espèce en cause</p>	
Traitement	<p>L. viscérale</p> <p>ANTIMOINE PENTAVALENT SB⁵⁺ (20 mg/kg/j pendant 4 semaines) : Glucantime® ou Pentostam® (voie SC, IM, IV) => toxicité cardiaque, rénale et pancréatique, développement de résistances</p> <p>AMPHOTÉRICINE B IV : désoxycholate (Fungizone®, toxicité rénale), formulations lipidiques (Ambisome®, coût +++) => 10 administrations de 3-4 mg/kg (J1 - J5; J10; J17; J24, J31; J38)</p> <p>MILTÉFOSINE (Impavido®, PO, 100 mg/j pdt 28 jrs) : abortive, tératogène</p> <p>PAROMOMYCINE (aminosine) : en association avec les antimoniés</p>	<p>L. cutanée</p> <p>Injections intra-lésionnelles de DÉRIVÉS ANTIMONIÉS</p> <p>Traitements topiques à base de PAROMOMYCINE</p> <p>Traitements par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AMPHOTÉRICINE B - FLUCONAZOLE, ITRACONAZOLE - PENTAMIDINE <p>CRYO-THÉRAPIE</p> <p>Abstention thérapeutique</p>
Prophylaxie	<p>Lutte contre les réservoirs animaux</p> <p>Protection individuelle : insecticides, vêtements protecteurs, moustiquaires</p> <p>Prophylaxie secondaire = TT d'entretien : Ambisome (2 fois/mois), Pentacarinat (2 mg/kg/j) => patient VIH+ => arrêt de la prophylaxie si CD4 > 200/mm³ et absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité</p>	

IV Cryptosporidiose

Généralités	<p>2 espèces majoritaires : Cryptosporium parvum (homme, bovins), C. hominis (homme) => embranchement Apicomplexa</p> <p>Parasites opportunistes (sujets immunodéprimés +++) : VIH avec CD4 < 200/mm³, transplantation/greffe), cosmopolites des épithéliums (iléon +++)</p> <p>Résistance +++ dans le milieu extérieur et aux antiseptiques (ex : eau de Javel)</p> <p>Contamination hydrique (USA, GB, Australie...)/oro-fécale</p>
Clinique	<p>Diarrhée chronique cholériforme, vomissements, fièvre => dénutrition +++</p> <p>Enfants < 5 ans => retard cognitif</p> <p>Spontanément résolutive en 1-3 semaines</p>
Diagnostic	EPS : recherche d' oocystes (coloration de Ziehl-Neelsen modifiée ou PCR)
Traitement	NITAZOXANIDE (Alinia®, pas d'AMM en France => ATU)
Prophylaxie	Filtration de l'eau

V Isospora belli

Circonstances : **voyages, ID**

Clinique : **diarrhée fébrile**, mise en évidence **dans les selles**

Traitement :

- Cotrimoxazole 160/800 mg X4/j pendant 10j
- Ciprofloxacine : 500 mgX2 pendant 7j
- Pyriméthamine (Malocide®) : 75 mg/j pendant 14j (+ ac folinique)

Prévention :

- Cotrimoxazole 160/800 mg ; 3 fois/semaine
- Ciprofloxacine : 500 mg, 3 fois/semaine
- Pyriméthamine (Malocide®) : 75 mg/j pendant 14j (+ ac folinique)

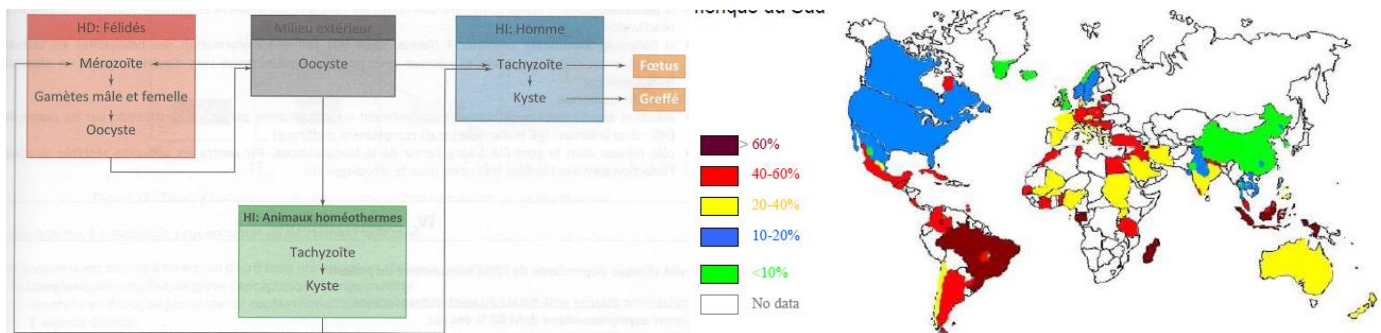
VI Trypanosomiases

	T. africaine = maladie du sommeil	T. américaine = maladie de Chagas
Généralités	<p>T. brucei gambiense (Tbg, 98%) : infection chronique, A. ouest/centrale</p> <p>T. brucei rhodesiense (Tbr) : infection aiguë, A. orientale/australe</p> <p>Population rurale +++</p> <p>Transmission par Glossine (mouche Tsé-tsé), contamination mère enfant</p> <p>Maladie atteignant le SNC</p> <p>Chancres (= ulcération) => phase précoce lymphatico-sanguine => phase tardive neurologique</p>	<p>T. cruzi : A. latine, formes amastigotes (A) (fibres musculaires, système réticulo-histiocytaire) et trypomastigotes (T) (sang périphérique)</p> <p>Transmission par les triatomes (= punaises) : libération des T dans les déjections près du point de piquûre => passage transcutané par les lésions de grattage, les muqueuses, la conjonctive => envahissent les cellules où ils se transforment en A, qui vont se multiplier et se transformer en T, qui sortent de la cellule et entrent dans la circulation sanguine.</p> <p><u>Autres transmissions</u> : transfusion sanguine, transplantation d'organe, congénital (voie transplacentaire) ou lait maternel</p>
Clinique	<p>Incubation : 8-15 j /10 ans</p> <p><u>Phase lymphatico-sanguine (dissémination)</u> : fièvre, céphalées, prurit, douleurs articulaires, adénopathies</p> <p><u>Phase neurologique</u> (encéphalopathie) : troubles sensoriels, modifications du comportement, troubles du sommeil, troubles moteurs</p> <p><u>Phase terminale</u> : cachexie (= affaiblissement de l'organisme lié à une dénutrition très importante)</p>	<p><u>Phase primaire</u> : œdème palpébral, conjonctivite</p> <p><u>Phase d'état</u> : fièvre, atteinte myocardique, polyadénopathies</p> <p><u>Formes chroniques</u> : troubles cardiaques, atteintes digestives (dilatations du TD)</p>
Diagnostic	<p>Anémie, hyperleucocytose avec monocytose, plasmocytose</p> <p>➤ IgM sériques et dans LCR</p> <p>Recherche de trypanosome : ponction ganglionnaire, sang, LCR, examen direct, PCR</p> <p>Sérologie en IFI</p>	<p>Sérologie</p> <p>Examen direct</p>
Traitement	<p>Phase 1 : ISÉTHIONATE DE PENTAMIDINE (Tbg), SURAMINE SODIQUE (Tbr)</p> <p>Phase 2 : MÉLARSOPROL (dérivé de l'arsenic), ÉFLORNITHINE (Tbg)</p>	<p>NIFURTIMOX</p> <p>BENZNIDAZOLE</p>
Prophylaxie	Traitement des malades +++	<p>Remplacement constructions</p> <p>Sérologie sur dons du sang</p> <p>Hygiène des aliments</p>



VII.1 Agent pathogène

- ***Toxoplasma gondii*** : protozoaire intracellulaire obligatoire, **cosmopolite**, **séroprévalence mondiale de 25-30%** (37% en France)
 - HI (mammifères à sang chaud = Homme, oiseaux...) : oocyste/kyste ⇒ tachyzoïte ⇒ kyste
 - HD (félidés : chat +++) : oocyste (exotique ++)/kyste ⇒ mérozoïte ⇒ oocyste



- **3 modes de contamination chez l'homme :**
 - A partir des **oocystes** disséminés dans l'environnement (survie longue > 1 an dans un climat humide) : **végétaux, eaux, sols (litière +++)** souillés par les **excréments des chats contaminés (= HD)** ⇒ bien laver les fruits/légumes
 - A partir des **kystes tissulaires** (= bradyzoïte = forme de résistance à vie au sein de l'HI et de dissémination, inaccessible à l'immunité et aux traitements : neurones du cerveau, cellules musculaires et rétinienne) présents chez les **HI** (= mammifères à sang chaud dont l'Homme, oiseaux...) : **viande** (mouton > porc > bovin) **infectée crue ou insuffisamment cuite** (⇒ destruction des kystes à 67°C ou à -12°C pdt plus de 3 jrs), **greffe d'organes**
 - À partir des **tachyzoïtes** (= forme végétative = trophozoïte) : **toxoplasmose congénitale** (voie transplacentaire), **pas de transmission par voie sanguine, lait de vache non pasteurisé**
- **Ne sont PAS des FDR** : possession d'un chat au domicile, être griffé ou mordu par un chat, consommation de poisson (car non homéotherme), être en contact avec un patient atteint de toxoplasmose, contact avec les animaux de ferme
- **Physiopathologie** : les tachyzoïtes disséminent rapidement dans tous les organes par l'intermédiaire des monocytes/macrophages sanguins et lymphatiques ⇒ après une parasitémie brève, les parasites s'enkystent dans les tissus pauvres en Ac (œil, viscères, muscle, SNC) ⇒ persistance du parasite sous forme de bradyzoïtes contenues dans des kystes ⇒ la persistance de ces kystes entretient une immunité cellulaire qui prévient en principe toute ré-infection et toute réactivation mais si déficit de l'immunité cellulaire T (fœtus, sujet VIH+, greffes de moelle, anti-cancéreux...) il y a re-transformation des bradyzoïtes en tachyzoïtes (car plus d'inhibition de son activité mitochondriale, nécessaire à sa multiplication, par les IFN γ) ⇒ destruction tissulaire, nécrose, dissémination vers d'autres organes
- Programme français de prévention chez FE : **60-80 millions d'euros/an** (aux USA, 2 millions de \$ pour prise en charge enfant né +)

VII.2 Sujet immunocompétent

VII.2.1 Clinique

- Forme **asymptomatique (80% des cas)**
- Forme **symptomatique (20% des cas)** :
 - **Bénigne** : **syndrome fébrile pseudo-grippal, asthénie, poly-adénopathies** (cervicales le + svt, axillaires, inguinaux)
 - **Grave** (souches exotiques, ex : Guyane) : atteinte cardiaque, pulmonaire, méningite, abcès cérébral, forme oculaire

VII.2.2 Diagnostic

- **Diagnostic de présomption** : contact avec un chat, habitude alimentaire (viande crue), grossesse/ID, polyadénopathies cervicales, syndrome mononucléosique au frottis sanguin
- **Diagnostic direct** : examen direct (tachyzoïtes), inoculation à la souris, culture cellulaire, PCR
- **Diagnostic indirect = sérologie** (sérum, LCR, humeur aqueuse) : ELISA ⇒ **IgG, IgM**, avidité = datation infection
 - Titrage d'au moins 1 isotypes différentes d'Ig (dont les IgG) par au moins 2 techniques
 - Rédiger une conclusion argumentée
 - Conservation des sérums pendant 1 an
- **Recherche de complications** : **oculaire, neurologique, atteinte disséminée**

VII.2.3 Traitement

- Guérison le + souvent spontanée, sans TT => abstention thérapeutique
- En cas d'asthénie importante : Spiramycine (50 mg/kg/j chez l'enfant ou 3 g/j chez l'adulte) + acide ascorbique (1 g/j) pdt 1 mois
- Seules les rares formes graves dues à des souches virulentes justifient un traitement + puissant identique à celui prescrit chez l'ID

VII.3 Sujet immunodéprimé

VII.3.1 Clinique

- 2 contextes cliniques possibles :
 - Primo-infection dans le cadre d'une greffe d'organe (cœur, poumon, rein, foie) : précaution = vérifier statut sérologique toxoplasmose du donneur et du receveur (aussi car immunosuppresseur contre le rejet de greffe = FDR)
 - Réactivation d'une toxoplasmose ancienne (kyste cérébral +++) dans le cadre de :
 - ⇒ Déficit important de l'immunité cellulaire T : VIH (avec CD4+ < 100/mm³)
 - ⇒ Greffe de moelle/CSH
 - ⇒ Cancer ou hémopathies traités par chimiothérapie + corticothérapie
- Installation progressive, abcès cérébraux (céphalées + fièvre, troubles de la vigilance), plus rarement chorioretinite toxoplasmique, atteintes pulmonaires/cardiaques voire disséminées

VII.3.2 Diagnostic (cf. sujet immunocompétent)

- Sérologie (positive = réactivation ou séroconversion = primo-infection), imagerie (TDM ou IRM), PCR, rétrospectif...
- Diagnostic différentiel : lymphome primitif cérébral

VII.3.3 Traitement et prophylaxie

- Mortelle sans traitement
- Traitement sur 6 semaines au moins :
 - PSA = Pyriméthamine (1 mg/kg/j) + Sulfadiazine (100 mg/kg/j) + Acide folinique (25 mg/j)
 - ⇒ EI : exanthème (surveillance car risque de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell), toxicité hématologique (pyriméthamine) => l'acide folinique prévient les EI hématologiques
 - Ou Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole, Bactrim®) (10-50 mg/kg)
 - ⇒ Efficacité ≈, meilleure tolérance mais CI FE et allaitante
 - Autres : Clindamycine (2,4 g/j), Atovaquone (1500 mg x 2/j)
- Prophylaxie secondaire = TT d'entretien : mêmes molécules à demi-dose jusqu'à CD4 > 200/mm³, 2 fois de suite à 3 mois d'intervalle
- Prophylaxie primaire : si sérologie positive (si sérologie négative => conseils d'hygiène), CD4 < 200/mm³

Remarque : prévention primaire mixte (toxoplasmose + pneumocystose) => 1 cp/j Cotrimoxazole => arrêt si CD4 > 200/mm³ pdt 3 mois au moins

VII.4 Toxoplasmose congénitale (TC)

VII.4.1 Clinique

- Contexte : primo-infection maternelle, réactivation chez une FE ID, possible transmission périconceptionnelle
 - 29% des mères infectées donnent naissance à un enfant atteint
 - Peut entraîner un avortement spontané
 - ↗ risque de transmission avec le terme (car ↗ perméabilité placentaire) mais ↓ gravité de l'atteinte fœtale
 - Parasitémie (10-15 jrs) de la mère puis placente (4-8 semaines après colonisation du placenta)
- 3 présentations cliniques principales si la grossesse est menée à terme :
 - Toxoplasmose congénitale grave : encéphalo-méningo-myélite
 - ⇒ Contamination durant le 1^{er}T
 - ⇒ 3 aspects : formes rarement observées en France car surveillance durant la grossesse
 - ✓ Mort in utero
 - ✓ Macrocéphalie avec hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, chorioretinite pigmentaire
 - ✓ Ou tableau d'infections néonatales grave de pronostic péjoratif : fièvre, ictère, hépatosplénomégalie
 - Toxoplasmose congénitale bénigne (dégradée ou retardée) : rarement observée car surveillance +++
 - ⇒ Contamination tardive au cours de la grossesse
 - ⇒ Chorioretinite pigmentaire ± calcifications intracrâniennes sans retentissement clinique

- ⇒ Rare évolution vers un **retard psychomoteur**, une **hydrocéphalie** et des **convulsions**
- Toxoplasmose congénitale **latente** :
 - ⇒ Nné cliniquement normaux => mise en évidence par le diagnostic biologique
 - ⇒ **80% des toxoplasmoses congénitales en France**
 - ⇒ Évolution secondaire vers une **forme oculaire ou neurologique retardée possible sans TT**

VII.4.2 Diagnostic

- **Présence d'IgG** => femme immunisée, **absence de risque, arrêt de la surveillance**
- **Absence d'IgG** => femme non immunisée, **risque au cours de la grossesse, surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement**, dépister précocement une séroconversion (IgG-, IgM- => IgG-, IgM+ => IgG+, IgM+)
- Cas particuliers : avidité = affinité des IgG pour l'Ag = méthode d'exclusion (élevée = ancienne)
 - IgG équivoque, IgM+ => immunisée ou pas ?
 - IgG+, IgM+ => IgM résiduelles ou toxoplasmose récente ?
- **DAN : PCR sur liquide amniotique** à partir d'**amniocentèse à 26 SA** => une PCR + sur placenta n'est pas la preuve d'une TC, en raison de cas de « placentite isolée » (sans transmission du parasite au fœtus), mais constitue un argument à prendre en compte
- **Intérêt du DNN (PCR, sérologie après 6 mois)** : détection des FN du DPN et des cas de transmission tardive du parasite au fœtus en cas de contamination en fin de grossesse => la découverte du parasite dans le liquide amniotique prélevé à l'accouchement et/ou le sang du cordon (ou le sang du nné) affirme la TC

VII.4.3 Traitement (si séroconversion de la mère)

- Durant la grossesse :
 - Si **DPN négatif** : **Spiramycine (3 g/jour ou 9 MUI/j, PO) jusqu'à l'accouchement** en prévention d'une contamination fœtale + surveillance écho => parasitostatique, ne passe pas la barrière foeto-maternelle, ↓ risque de transmission
 - Si **DPN positif** : ponction de liquide amniotique (examen direct) + surveillance échographique + **PSA** jusqu'à l'accouchement (alternative : pyriméthamine + sulfadoxine Fansidar®) => parasitocide, diffuse à travers la barrière foeto-maternelle, traite le fœtus pour réduire le risque de TC grave
- Chez le nouveau-né, nourrisson :
 - Si **DNN négatif** : abstention thérapeutique => suivi seul pdt 1 an
 - Si **DNN positif** : **Pyriméthamine** (1 mg/kg/j puis 0,5 mg/kg/j) + **Sulfadiazine** (100 mg/kg/j en 2 prises) + **Acide folinique** (25 mg, 2 fois/semaine) (PO, pdt 1 an minimum) + suivi
- **Suivi du nné** : **fond d'œil** (tous les 3 mois), **échographie, radiologie du crâne, surveillance sérologique** (tous les 3 mois) et **hématologique** (NFS, tous les mois => arrêter le TT sauf acide folinique si PN < 800/mm³ et le reprendre 15 jours après si la PN est remontée) jusqu'à 1 an, suivi jusqu'à l'âge adulte (développement psychomoteur et fond d'œil)

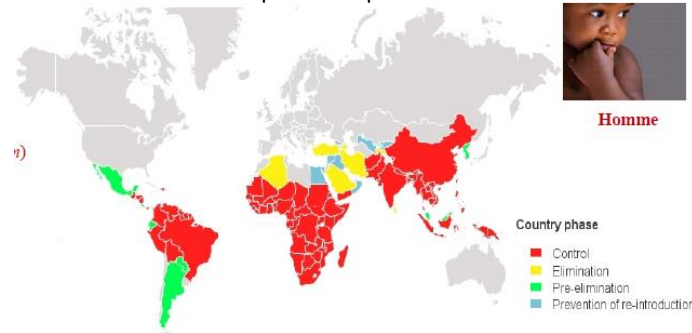
VII.5 Prophylaxie

- Conseils hygiéno-diététiques : populations à risque = ID et FE
 - Se prémunir de la forme oocyste :
 - ⇒ Lavage des mains après jardinage (ou port de gants) ou manipulation des aliments potentiellement souillés
 - ⇒ Lavage et cuisson suffisante des végétaux (Remarque : la surgélation des végétaux est inefficace sur les oocystes)
 - ⇒ Porter des gants en faisant la litière et se laver les mains après + nettoyer le bac régulièrement avec de l'eau chaude à une T°C > 70°C (Remarque : les chats résidant strictement en appartement et recevant une alimentation traitée par la chaleur comme les conserves et croquettes indemnes de parasites ne sont pas concernés par cette mesure car ils ne sont pas exposés au danger)
 - Se prémunir de la forme kystique :
 - ⇒ Lavage des ustensiles de cuisine après découpe de la viande
 - ⇒ Cuisson suffisante des viandes (susceptibles de contenir des kystes) à une T°C de 67°C à cœur
 - ⇒ Congélation de la viande à une T°C de -12°C pdt 3 jours minimum
 - ⇒ Plats cuisinés et toute autre denrée d'origine animale surgelée considérés comme des produits sans risque
- Chez la FE séronégative à la toxoplasmose : suivi dans le même laboratoire !
 - **Dépistage sérologique systématique avant la fin du 1^{er} T** + information sur les mesures prophylactiques
 - Si séronégative : **contrôle sérologique mensuel jusqu'à la fin de l'accouchement et post-partum**
- Chez le sujet ID séronégatif à la toxoplasmose :
 - **Dépistage sérologique lors du bilan initial d'ID** et du suivi semestriel + information sur les mesures prophylactiques
 - Si **LT CD4 < 100/mm³** => chimioprophylaxie primaire par **Cotrimoxazole PO, 1 cp/j**
- Dons d'organes, de tissus, de CSH : **dépistage sérologique obligatoire des donneurs et des receveurs**

VIII.1 Généralités

Epidémiologie :

- 1^{ère} **endémie parasitaire mondiale** => **40% de la population mondiale exposée** (98% en Afrique subsaharienne)
- Bilan en 2013 : **200 M de cas, 600 000 décès dont 80% d'enfants, 90% en Afrique**
- Groupes à haut risque de paludisme : FE, nourrisson, enfant de moins de 5 ans, VIH +/-sidéen, migrants et voyageurs
- **Maladie à DO** en France métropolitaine et DOM-TOM (sauf Mayotte)
- **Zone tropicale chaude et humide** : transmission **permanente** avec poussées épidémiques à la saison des pluies
- **Zone subtropicale** : transmission plus **saisonnière** (mois chauds)
- **Zone tempérée** : cas **ponctuels, sporadiques**, survenant à la faveur d'un été chaud, se développant autour de migrants porteurs de gamétocytes ou à proximité d'un aéroport (paludisme aéroportuaire) = maladie d'importation
- Rares cas de paludisme transfusionnel ou post-transplantation

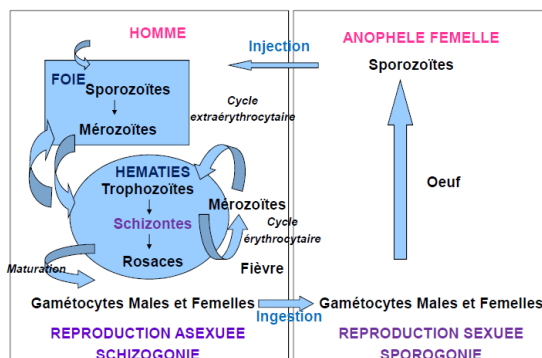


Genre **plasmodium** :

- *P. falciparum* => létal sans traitement
- *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* => infections bénignes mais récidivantes

3 acteurs :

- **Protozoaire** (= unicellulaire) **hématophage intracellulaire obligatoire** (= hématozoaire)
- **Anophèle femelle** (= vecteur) : T°C favorable = 20-30°C (régions intertropicales)
- **Homme** (= réservoir)



HD = anophèle femelle, HI = homme

2 phases chez l'H : hépatique (ou exoérythrocytaire) puis érythrocytaire

VIII.2 Physiopathologie

Pour toutes les espèces de Plasmodium : **paludisme simple**

- **Hémolyse** des hématies parasitées : **anémie hémolytique** non immunologique avec **hémoglobinurie ± IRA et sub-ictère** (car hémoglobine libérée métabolisée en bilirubine), libération d'hémozoïne (Hb => ferriprotoporphyrine IX toxique => hémozoïne) et de déchets métaboliques = substances pyogènes => **fièvre périodique**
- **Activation phagocytaire des monocytes-macrophages et des PNN** vis-à-vis des GR parasités, des débris cellulaires, du pigment parasitaire => **leucocytes mélanifères**
- **Foie asymptomatique** car absence de réaction inflammatoire
- **Thrombopénie** (mécanisme non élucidé)

Pour *P. falciparum* : **neuropaludisme** ou **accès grave/pernicieux** (urgence diagnostique et thérapeutique : encéphalite fébrile aiguë)

- Théorie de la séquestration : séquestration des hématies parasitées dans les capillaires et veinules post-capillaires (cerveau +++) => ↓ clairance splénique => accumulation et agglutination d'hématies saines et parasitées = **micro-agrégats et CIVD** => **hypoperfusion d'organes, acidose métabolique, lactatémie, altération de l'intégrité de la BHE** (œdème cérébral par ischémie)
- Théorie immuno-inflammatoire : Ag plasmodiaux => recrutement des macrophages, libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α)

VIII.3 Immunité

- Immunité acquise : **lente** (exposition continue pendant 2-5 ans, plusieurs infestations nécessaires pour développer assez d'Ac dirigés contre les différents Ag possibles), **non stérilisante** (= n'empêche pas une nouvelle contamination mais protégeant des formes graves), **partielle** (= n'élimine pas le parasite mais limite son développement), **labile** (jamais définitive, disparaît si absence d'exposition > 6 mois), **spécifique** (de l'espèce, de la souche et du stade du parasite)
- Immunité naturelle = facteurs génétiques conférant une susceptibilité moindre à l'infection :
 - **Trait drépanocytaire (sujet AS), thalassémie (HbF)** car durée de vie érythrocytaire + courte
 - **Groupe sanguin O** : résistance au *P. falciparum*
- Conditions défavorables (facteurs aggravants) : **déficit en G6PD** (risque hémorragique et CI à la chloroquine), **ID**, **grossesse** (primiparité +++ car placenta immunologiquement « malaria naïf »), **enfant de 6 mois à 6 ans**
- Cas particulier de la FE :
 - L'infection lors de la 1^{ère} grossesse produit une stimulation antigénique suffisante pour induire une **protection significative contre le paludisme lors des grossesses suivantes = immunité parité-spécifique**
 - **Immunité transmissible** de la mère à l'enfant durant la grossesse
 - **Perte de la protection maternelle chez le nourrisson à partir de 6 mois** (d'où enfant à risque à partir de 6 mois !)

VIII.4 Clinique (commune à toutes les espèces = accès palustre simple)

Toute fièvre (isolée ou associée à des symptômes généraux, digestifs, respiratoires ou neurologiques) **au retour** (dans les mois suivant le retour) **d'une zone endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire** (possibilité de formes sans fièvre chez l'enfant)

➤ DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE EN URGENCE

- Primo-invasion ou ré-invasion :
 - Phase d'incubation : **7-12 j à 2 mois pour *P. falciparum*** ; 15-21 jrs pour les autres (jusqu'à 4 ans pour *P. ovale*)
 - Phase d'invasion : **tableau non spécifique de gastro-entérite fébrile chez un céphalalgique ou pseudo-grippal**
 - ⇒ Syndrome infectieux : **fièvre > 39°C d'apparition brutale, continue ou irrégulière, frissons, sueurs**
 - ⇒ Syndrome algique : **céphalée, arthralgie, myalgie**
 - ⇒ Syndrome digestif : **anorexie, NVD, douleurs abdominales**
 - Evolution :
 - ⇒ **Si traitement : favorable en quelques jours**
 - ⇒ Si non ou mal traité :
 - ✓ Si *P. falciparum* : persistance avec rémissions + recrudescence pdt 8-15 jrs ou accès intermittent (fièvre tierce = tous les 2 jrs + SMG) ou évolution vers l'accès grave
 - ✓ Autres espèces : guérison spontanée possible + accès ultérieur(s) de reviviscence palustre
- Sujet immun : **portage chronique asymptomatique fréquent** et accès simple pauci-symptomatique dans les zones de forte endémie
 - Paludisme chronique : lorsque parasitémie > 10⁴ parasites/μl
 - Accès de reviviscence (jusqu'à 3-4 ans après pour *P. vivax* et *P. ovale*, jusqu'à 20 ans pour *P. malariae*) ou ré-infection
 - ⇒ **Triade « frissons, chaleurs, sueurs » = accès stéréotypé** (durée = **10-12h, suivi d'apyrexie**)
 - ✓ Stade de frisson (1h) : malaise, sensation de froid, fièvre à 39°C, SMG
 - ✓ Stade de chaleur (3-4h) : fièvre > 40°C, céphalées, douleurs abdominales
 - ✓ Stade de sueurs (2-4h) : profuses, effondrement de la T°C voire hypothermie
 - ⇒ Rythme de la fièvre :
 - ✓ Se répétant tous les 2 jours (**J1, J3, J5**) : **fièvre tierce** (Pv, Po) => cycle de 48h
 - ✓ Se répétant tous les 3 jours (**J1, J4, J7**) : **fièvre quarte** (Pm) => cycle de 72h
- Femme enceinte : séquestration des hématies => hypoxie => ↓ vascularisation => ↓ apports nutritifs et hypoxie fœtale => **retard de croissance intra-utérin** (faible poids de naissance), **décès in utero, paludisme congénital** (infestation du placenta, rare)...

VIII.5 Diagnostic

- Urgence diagnostique :
 - **Obligation légale de rendu de résultat en moins de 2h** à compter de l'arrivée de l'échantillon au laboratoire
 - **Diagnostic biologique réalisable 24h/24, 7j/7**
 - **Hospitalisation obligatoire pour recherche de signes de gravité** (mortalité en 2-3 jours si signes de gravité)
- **NON SPÉCIFIQUE** (=> pas suffisant mais forte VPP) :
 - NFS-plaquettes : anémie hémolytique modérée, **thrombopénie** +++, hyperleucocytose neutrophile (PI) ou neutropénie (rechute, paludisme chronique)
 - Bilan d'hémolyse : bilirubine totale + conjuguée, haptoglobine, LDH, frottis sanguin (schizocytes)
 - Biochimie : hypoglycémie, hypocholestérolémie, syndrome inflammatoire (↑ CRP, VS accélérée)

- **CERTITUDE** : mise en évidence de **formes érythrocytaires de Plasmodium** sur prélèvement de sang + parasitémie
 - Prélèvement immédiat sans attendre frisson ou pic thermique (sur tube EDTA ou piqûre digitale)
 - **Frottis mince** : coloration MGG ou rapide, **parasites intra-érythrocytaires sous forme de petites bagues**
 - ⇒ Seuil de détection = 100 parasites/ μ l
 - ⇒ Peu sensible mais adapté à l'urgence car résultat rapide
 - **Goutte épaisse** (examen + sensible mais + difficile) : hémolyse (⇒ parasites isolés), coloration de Giemsa
 - ⇒ Seuil de détection = 10 parasites/ μ l
 - ⇒ Meilleure sensibilité mais pas de diagnostic d'espèce
 - **Tests de diagnostic rapide (TDR) : détection de protéines plasmodiales (Ag) par immunochromatographie (Ac)** :
 - ⇒ *P. falciparum* : (Pf)HRP2 (sensibilité = 100% = VP mais FN possibles car certaines souches non sécrétrices), Pf LDH
 - ⇒ *P. vivax* : PvLDH
 - ⇒ Inconvénients : coût, ne permet pas le suivi post-thérapeutique (car positivité prolongée car clairance tardive des protéines détectées), doit être confirmé par technique de référence
 - Attention à l'interprétation : faux positifs (infections, MAI, persistance sous TT), faux négatifs
 - Techniques complémentaires (pas en urgence) : QBC Malaria Test®, sérologie (positive jusqu'à 2-3 ans après accès traité), intérêt dans le diagnostic des complications chroniques et dans le dépistage des donneurs de sang, PCR (confirmation de l'espèce, étude des marqueurs moléculaires de résistance ⇒ long et pas adapté au suivi car positivité prolongée)

	<i>P. falciparum</i>	Autres plasmodium
Pigments	Tache de Maurer (tache rouge sombre en coup d'ongle)	Granulations de Schüffner (\pm volumineuses)
Gamétocytes	Forme caractéristique en banane	Forme arrondie
Schizontes (rosace)	Absents (présence = signe de gravité)	Présents
Parasitémie	Peut être massive ($> 10\%$)	Dépasse rarement 2%
Hématies parasitées	Taille identique aux hématies non parasitées	Plus grandes que les hématies non parasitées
Pluri-parasitisme	Fréquent	Absent

VIII.6 Diagnostic différentiel

- Devant une fièvre au retour de voyage (fièvres tropicales) :
 - Virale : dengue, chikungunya, fièvres virales hémorragiques, VIH
 - Bactérienne : méningite, typhoïde
 - Parasitaire : amébose, bilharziose invasive, babébiose (= hématozoaire responsable de fièvre pseudo-palustre)
- Devant des signes neurologiques fébriles :
 - Méningite bactérienne (pneumocoque, méningocoque)
 - Méningoencéphalite (listériose, herpès)
 - Arboviroses
 - Typhoïde
 - Abscès cérébral, toxoplasmose cérébrale

VIII.7 Complications

VIII.7.1 Aiguës

a) Neuropaludisme ou accès grave/pernicieux à *P. falciparum*

- Mortel sans TT, mortalité forte (30%) même si bonne prise en charge, guérison possible sans séquelles
- Critères clinico-biologiques de gravité de l'OMS : 1 critère présent = accès palustre grave

Moyen mnémotechnique : « CACHI CACHO PIL »	
C onvulsions répétées	$> 1/24h$
A némie grave	Hb < 7 g/dl (enfant : 5 g/dl) ou Ht $< 20\%$ (enfant : 15%)
C IVD/Hémorragie	
H ypoglycémie	Glycémie $< 2,2$ mmol/l
I RA	Créatinine > 270 μ mol/l ou diurèse < 400 ml/24h (enfant : < 12 ml/kg/24h)
C onscience	Coma, astérisis*, agitation
A cidose métabolique	pH $< 7,35$ ou bicarbonates < 15 mmoles/l
C hoc, instabilité hémodynamique, collapsus	PAS < 80 mmHg (< 50 mmHg chez l'enfant)
H émoglobininurie macroscopique	Urines rouge foncé ou noires, hémoglobininurie ou myoglobininurie à la bandelette, pas d'hématurie microscopique
O AP/SDRA/défaillance respiratoire	Définition radiologique
P arasitémie	$\geq 4\%$ chez un sujet non immun
I ctère	Clinique ou biologique (bilirubine > 50 μ mol/l)
L actates	> 5 mmol/l

* « a » = privatif + « stéraxis » = maintien d'une position : chute brutale et de brève durée du tonus des muscles extenseurs de la main => mouvement rythmique comparable à un battement d'aile lors du maintien des mains devant soi à 90°

b) Fièvre bilieuse hémoglobinurique à *P. falciparum*

- Rare, ATCD de consommation irrégulière de quinine, méfloquine, halofantrine
- Immuno-allergie aux antipaludéens associant hémolyse intraV, anémie, ictère hémolytique, urines rouge porto, SMG et IRA
- Evolution : anurie, coma => pronostic vital dépend uniquement de la remise en route de la fonction rénale

VIII.7.2 Chroniques

- **Paludisme viscéral évolutif** : zone d'hyperendémie, chez l'enfant < 15 ans (2-5 ans), SMG et anémie clinique fébrile, évolution favorable rapide avec chloroquine
- **Splénomégalie malarique hyperréactive (SMH)** : maladie des complexes immuns par réaction splénique inappropriée = hypersplénisme => pancytopenie, pas de fièvre, hypergammaglobulinémie polyclonale sur les IGM totales, chez l'adulte +++, évolution favorable lente avec chloroquine (> 6 mois)
- Néphropathies du paludisme

VIII.8 Prise en charge thérapeutique

VIII.8.1 Recherche de signes de gravité et critères de prise en charge en ambulatoire

- **Accès grave** : hospitalisation en urgence en réanimation ou soins spécialisés (surveillance continue) + artésunate IV (2,4 mg/kg à H0, H12, H24 = au moins 3 doses, possible chez FE) ou Quinine IV (16 mg/kg, si AS impossible) puis relais par TT oral (ACT)
- **Vomissements** : Quinine IV (8 mg/kg/8h) (2^e intention chez l'enfant, si échec d'un mélange SRO + A/L ou A/PQ) puis TT oral
- **Absence de signes de gravité et de vomissements = Accès simple** => vérifier les critères de prise en charge en ambulatoire : l'absence d'un seul de ces critères nécessite l'hospitalisation
 - Diagnostic parasitologique fiable
 - Paludisme simple, sans signe de gravité
 - Absence de troubles digestifs
 - Absence de grossesse
 - Absence de facteur de risque de gravité (âge, affection associée, patient splénectomisé)
 - Patient entouré et garantie d'une bonne observance (déficit intellectuel, difficultés linguistiques)
 - Vérification d'une délivrance immédiate du TT et période d'observation minimale de 2h après la 1^{ère} prise
 - Résidence à proximité d'un établissement hospitalier
 - Consultation de suivi à J3, J7 et J28 et contact téléphonique possible
 - Absence de situation d'échec d'un premier traitement
 - Parasitémie < 2%, plaquettes > 50 G/L, Hb > 100 g/l, créatininémie < 150 µmol/L

VIII.8.2 Stratégies thérapeutiques

	Plasmodium falciparum			Autres plasmodium	
	Accès grave	Accès simple		Zone chloroquino-sensible	Zone chloroquino-résistante
Patient	Tous	Adultes, enfants FE au T2 ou T3	FE au T1	Pour le TT radical de <i>P. vivax</i> , associer de la primaquine* (sauf si < 6 mois) pdt 14 jrs	
1^{ère} intention	Artésunate IV ou IM pdt 24h, puis CTA** pdt 3 jrs si TT PO toléré par le patient	CTA pdt 3 jrs VIH+ : CTA (AS + SP) si prise de Bactrim® ou CTA (AS + AQ) si prise d'efavirenz ou zidovudine	Quinine + clindamycine pdt 7 jrs	Adulte, enfant, FE au T2 ou T3 : CTA ou chloroquine (3 jrs : 10 mg/kg J1 et J2, 5 mg/kg J3) FE au T1 : chloroquine (3 jrs)	Adulte, enfant, FE au T2 ou T3 : CTA (sauf AS + SP) FE au T1 : quinine
Alternatives	Atovaquone + proguanil Quinine*	Autre CTA			

Atovaquone-proguanil : prise simple (4 cp en 1 prise pdt 3 jrs au cours d'un repas, à partir de 40 kg) mais NV et ⚠ INR chez AVK (proguanil)

Quinine : tolérance moyenne, TT long (8 mg/kg/8h pdt 7 jrs, ne pas dépasser 2500 mg/j, perfusion IV si vomissements), cinchonisme (troubles digestifs, céphalées, acouphènes +++) , TDR (surdosage), hypoglycémie => en cas de résistance aux autres antipaludiques

***Primaquine** : seul antipaludéen capable de détruire les hypnozoïtes hépatiques de *P. vivax* mais CI chez FE ou allaitant, l'enfant < 6 mois, le sujet déficitaire en G6PD (30 mg/j en 2 prises ou 0,5 mg/kg/j pdt 14 jrs)

Femme enceinte : quinine, atovaquone-proguanil, pas de CTA au 1^{er} T (privilégier AL au 2^e et 3^e T) + évaluation de la vitalité fœtale

****CTA** (Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine) = **1^{ère} ligne** (Pf = **résistant** +++ à la chloroquine)

- Administration **PO**, pdt **3 jrs minimum**
 - o **Artéméter + luméfantrine (AL) (Riamet®)** : 3 cp en 1 prise/j, à jeun, pdt 3 jrs consécutifs (4 cp si > 75 kg)
 - o Artésunate + amodiaquine (AS + AQ) (Coarsucam®)
 - o Artésunate + méfloquine (AS + MQ) (Artequin®)
 - o Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS + SP)
 - o **Dihydroartémisinine + pipéraquine (DHA-P) (Eurartesim®)** : 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (à partir de 35 kg)
- Pas d'utilisation d'artémisine et de ses dérivés en monothérapie car risque important d'émergence de résistance
- Avantages : clairance parasitaire rapide, TT court, bonne tolérance générale
- Inconvénients : interactions médicamenteuses (inhibiteur du CYP3A4)
- EI : **toxicité cardiaque** (allongement du QT sans traduction clinique), céphalées, vertiges, troubles digestifs
- Traitement antipaludique présomptif (ou de réserve) :
 - Modalités :
 - ⇒ Peut être **prescrit aux voyageurs se rendant dans des zones très reculées ou en l'absence de prophylaxie** (séjours très prolongés, répétés, refus de TT prophylactique)
 - ⇒ Doit être **pris en l'absence de possibilité de consultation médicale dans les 12h mais ne doit pas être pris en France après le retour en cas de fièvre** (une consultation doit être organisée en urgence)
 - ⇒ **Ne doit pas être envisagé chez l'enfant**
 - Molécules utilisées :
 - ⇒ Atovaquone + proguanil (Malarone®) :
 - ⇒ Artéméter + luméfantrine (AL) (Riamet®)
 - ⇒ Dihydroartémisinine + pipéraquine (DHA-P) (Eurartesim®)
- Suivi de l'efficacité thérapeutique :
 - Clinique : ↓ fièvre, examen neurologique normal
 - Biologique : parasitémie à J3, J7, J28 (+ J14, J21 si artésunate = accès grave)
 - Suivi par microscopie : frottis/goutte épaisse => quantification, différenciation des gamétocytes
- Suivi de la tolérance thérapeutique à la quinine :
 - **Quininémie** plasmatique (marge étroite)
 - **ECG** (QRS, QTc) : risque de QT long
 - **Glycémie** capillaire/veineuse : risque d'hypoglycémie
 - **Fièvre bilieuse hémoglobinurique** après TT ou prophylaxie par quinine

VIII.9 Prophylaxie

VIII.9.1 Individuelle

- **Chimioprophylaxie antipalustre fonction :**
 - **De la géographie, du niveau de chloroquinorésistance :**
 - ⇒ Sans résistance (Am. centrale, Haïti, République dominicaine) : **chloroquine 1 cp/j pdt le séjour et 4 semaine après**
 - ⇒ Zone de chloroquinorésistance isolée (Inde, Sri Lanka) : chloroquine = cardiotoxicité
 - ✓ **Chloroquine + proguanil 1 cp/j** durant le repas, **pdt séjour et 4 semaine après** (possible chez FE, > 50 kg)
 - ✓ Ou **Atovaquone + proguanil 1 cp/j** durant le repas ou avec une boisson lactée, **pdt le séjour** (début la veille ou le jour du départ) **et 1 semaine après** (max 3 mois) (possible chez FE)
 - ⇒ Zone de forte résistance (Afrique subsaharienne, bassin amazonien, Madagascar, Asie du Sud-Est) :
 - ✓ **Atovaquone + proguanil 1 cp/j** durant le repas, **pdt le séjour et 1 semaine après** (max 3 mois)
 - ✓ **Méfloquine** (toxicité cardiaque, déconseillé en cas de pratique de la plongée, CI si convulsions) **1 cp/semaine, commencer 10 jrs avant le séjour, pdt et 3 semaines après** (possible chez FE)
 - ✓ **Doxycycline 1 cp/j**, durant le repas du **soir** (au moins 1h avant le coucher), **pdt le séjour et 4 semaine après** (CI FE, enfant < 8 ans) => photosensibilisation, toxicité hépatique, potentialisation de l'effet des AVK par modification de la flore commensale
 - **De la durée du séjour :**
 - ⇒ **Si < 7 jrs** : chimioprophylaxie facultative si zone où risque de transmission faible + conditions de séjour favorables + respect strict des règles de protection anti-anophèle + possibilité de consulter au retour en cas de fièvre
 - ⇒ **Si > 7 j et < 3 mois** : chimioprophylaxie toujours nécessaire
 - **Du sujet** : nourrisson, enfant, FE, co-morbidités => adaptation posologique (voir les références)

- Information du voyageur :
 - Efficacité incomplète de la chimioprophylaxie : n'empêche pas l'impaludation
 - TT préventif donc non curatif +++
 - Observance : accès palustre possible si interruption prématurée au retour +++
 - Ne protège pas des reviviscences
 - Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale
 - Ne pas se baigner en eau douce
- Protection personnelle anti-vectorielle :
 - À l'extérieur des habitations :
 - ⇒ **Répulsif cutanés (DEET, Citriodiol)** sur parties découvertes, **durée de protection ≈ 2-5h** en fonction de la T°C
 - ✓ Enfant < 6 mois : pas d'utilisation de répulsif
 - ✓ Enfants > 6 mois, et FE : utilisation possible en fonction du PA, de la concentration
 - ⇒ **Vêtements amples, longs**, couvrant le maximum de peau, **imprégnés de perméthrine, le soir**
 - ⇒ Tortillons fumigènes, toiles de tentes imprégnées de perméthrine
 - À l'intérieur des habitations :
 - ⇒ Dormir sous une **moustiquaire (pyréthrinoides)** durable (MID) ou à longue durée d'action (MILDA) en bon état
 - ⇒ Dormir dans pièce dont les ouvertures sont protégées par des grillage-moustiquaires en bon état
 - ⇒ Pulvérisation intra-domiciliaire (PID) d'insecticides à effet rémanent
- Ce qui ne marche pas : bracelets anti-insectes (pas efficaces sur les Aedes), huiles essentielles (durée d'efficacité insuffisante, < 20 minutes), appareils à ultrasons, vitamine B1, homéopathie, raquettes électriques, rubans et papiers auto-collants gluants sans insecticide

VIII.9.2 Collective

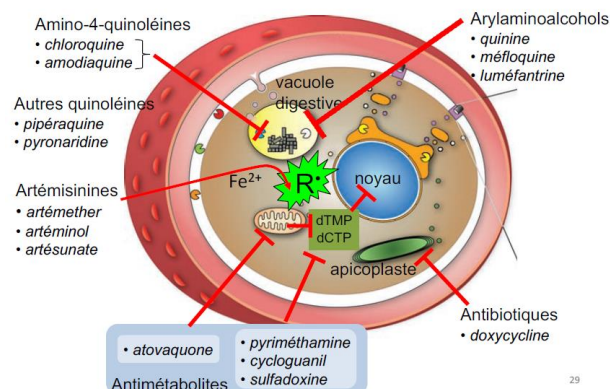
- **Lutte antivectorielle** : technique de l'insecte stérile (par irradiation aux rayonnements γ), assainissement du territoire (↓ nombre de gîtes larvaires anophéliens)
- **Vaccination : MOSQUIRIX®**
 - 1^{er} vaccin anti-Pf
 - Indication : zones d'endémie, enfants âgés de 6 semaines à 17 mois
 - Efficacité modeste (problème du polymorphisme élevé du parasite)

Type de séjour	Amérique tropicale / Caraïbes	Afrique sub-Saharienne	Asie Sud et Sud-Est
< 1 mois avec nuitées en milieu urbain (séjour « conventionnel »)	pas de CP	CP	pas de CP
< 1 mois avec nuitées en zone rurale	pas de CP TTR* si séjour en condition isolée	CP	pas de CP TTR si séjour en condition isolée
> 1 mois avec nuitées en milieu urbain	pas de CP	CP	pas de CP
> 1 mois avec nuitées en zone rurale	avis spécialisé (à priori pas de CP TTR si séjour en condition isolée)	CP	Avis spécialisé (à priori pas de CP TTR si séjour en condition isolée)

TTR : traitement de réserve

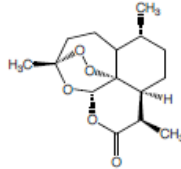
VIII.10 Antipaludiques = anti-malariaux

Antipaludiques = schizonticides érythrocytaires



ARTÉMISININE (= qinghaosu), sesquiterpènes (C₁₅)

Origine	Feuilles d' Armoise annuelle (= <i>Artemisia annua</i> = qinghao) très odorantes, d' origine asiatique (régions montagneuses de la Chine, Vietnam, Thaïlande, Afrique de l'Est, Madagascar)
Production	Levures (en cours d'études) : production d'acide artémisinique et hémisynthèse de l'artémisine
Caractéristiques	Lactone sesquiterpénique avec endoperoxyde (lipophilie +++), fragile, sensible à la chaleur, instabilité chimique responsable de l'activité (teneur diminue après 6 mois)
Activité biologique Emplois	Paludisme résistant (IV) : génération de radicaux susceptibles d'alkyler les protéines du parasite et l'hème polymérase Association dérivé de l'artémisinine (artéméthér, artééthér, artésunate, dihydroartémisinine) + composé de synthèse (luméfántrine, amodiaquine, sulfadoxine-pyriméthamine, méfloquine, piperaquine) => cibles ≠

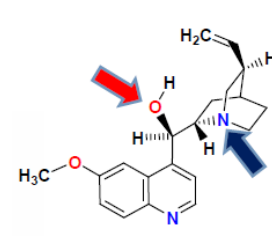
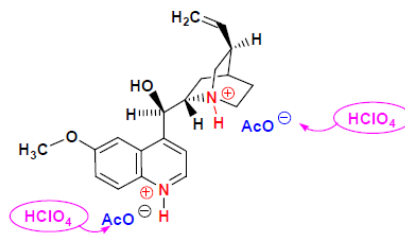
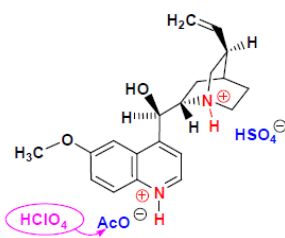
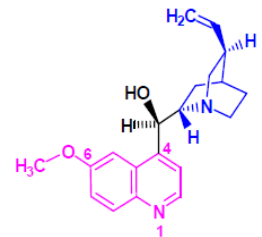
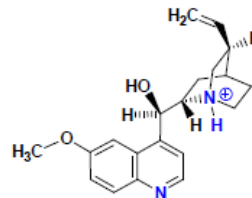
**QUININE**

- Source : écorce de quinquinas (rubiacée) => cueillette (très faible), culture
- Structure** : alcaloïde quinoléique (**quinoléine** + **quinuclidine**), 4 C*, CHO (R), C-N (S), **isomère anti**, soluble dans eau en sel (αD)
- Relation structure-activité** :

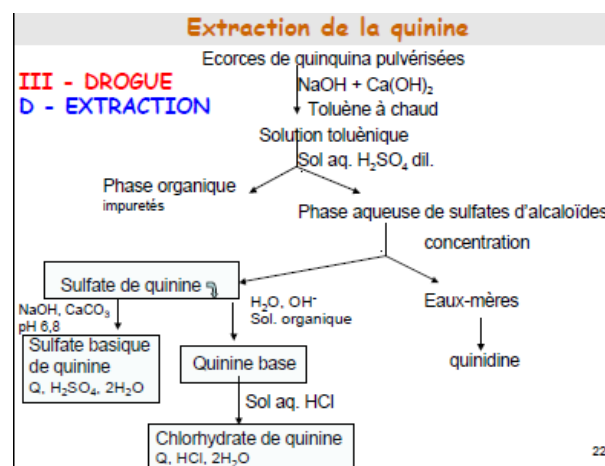
- CH-OH et CN quinuclidine **anti obligatoire**
- CHOH => CH₂ = **inactif**
- OCH₃ : **non indispensable**

- Caractères chimiques** :

- Basicité :
 - Quinuclidine** N sp³: pK_a = 9,7
 - Quinoléine** N sp²: pK_a = 5,07
- Dosage Qn, HCl** :
 - => **NaOH/EtOH** (1 mole de sel pour 1 mole NaOH). **Acide conjugué NH⁺ dosé par NaOH.**
 - => **Cl⁻ pas assez basique pour capter un H de AcOH, pour être dosé directement par HClO₄ dans AcOH**
- Dosage Qn2, H₂SO₄** :
 - => **HClO₄/AcOH** (SO₄²⁻ capte un H de AcOH mais HSO₄⁻, pas assez basique, ne peut pas capter un H de AcOH)
 - => 1 mole d'acide sulfurique => 2 moles de quinine => => 3 moles d'HClO₄



- Mécanisme d'action** : semblable à la chloroquine => liaison de coordination **Fe – O en anti** (interaction charge-dipôle), complexe π-π, interaction ionique CO₂⁻ - NH⁺



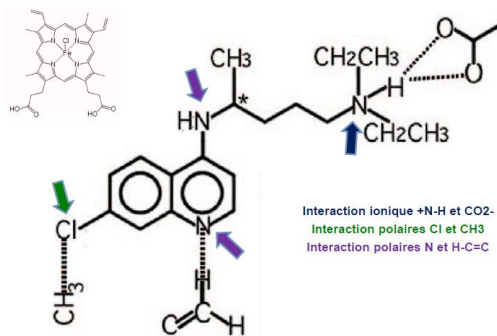
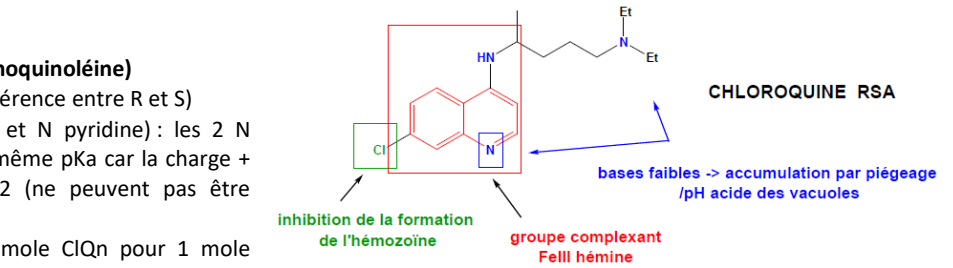
- Contrôle** :
 - Caractérisation** : **R colorées** (quinine en solution dans les **acides oxygénés** => **fluorescence bleue intense UV**), CCM, HPLC
 - Dosage** : **extraction** des alcaloïdes (solvant organique apolaire), **purification** des alcaloïdes par extraction liquide-liquide (acide-base), **dosage** effectué sur une solution aqueuse acide : spectro UV

- El : cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, IR), hypersensibilité, réactions locales de nécrose (voie parentérale), troubles cardiaques graves (car dépresseur de toutes les fonctions cardiaques), troubles neurosensoriels

DÉRIVÉS DE LA QUININE

▪ Chef de file : CHLOROQUINE (4-aminoquinoléine)

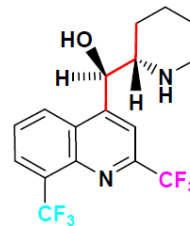
- 1C* racémique (pas de différence entre R et S)
- **UV, IR, dibasique** (N sp^3 et N pyridine) : les 2 N conjugué se partagent le même pKa car la charge + est équilibrée entre les 2 (ne peuvent pas être protonés simultanément)
- Dosage : ClQn H_2SO_4 (1 mole ClQn pour 1 mole d' $HClO_4$) => **base monovalente** dans AcOH et $HClO_4$
- Relation structure-activité et mécanisme : parasiticide, inhibition détoxification de l'hème dans vacuole digestive du parasite
 1. **Entre dans la vacuole par diffusion de la base libre** à travers la membrane (**molécule lipophile non ionisée**)
 2. **Accumulation dans vacuole par piégeage de la forme protonée** (car pH + acide)
 3. **Inhibition des protéases parasitaires** responsables de l'oxydation du Fe^{2+} de l'Hb en Fe^{3+} Hémine et formation d'un **complexe $\pi-\pi$ avec hémine Fe^{3+}** (\nearrow accumulation ClQn) => **inhibition formation de hématozoïne** (hémine – protéines parasitaires)
 4. Exerce un **effet toxique sur le parasite** sous la forme de ce complexe (**lytique**)



- Intoxication : 2 g chez l'adulte (20 cp), 25 mg/kg chez l'enfant, décès possible > 5 g
 - ⇒ Potentiellement létale sans prise en charge adaptée
 - ⇒ Élimination très lente (présence jusqu'à 100 jrs après ingestion)
 - ⇒ Phase prodromique : signes neurosensoriels (cochléo-vestibulaires, oculaires, céphalées), troubles digestifs (NV)
 - ⇒ Phase d'état : manifestations CV (hypoT par vasoplégie généralisée intense, arythmies ventriculaires, ESM) => décès par arrêt cardiaque ou collapsus CV, troubles respiratoires (polypnée avec hypoxie sans hypercapnie), signes métaboliques (acidose lactique, IR)
 - ⇒ Prise en charge : charbon activé, LG inutile voire dangereux, oxygénothérapie, amines vasoactives (collapsus vasoplégique), sels de sodium molaire + KCl (ESM), diazépam (antidote ?)

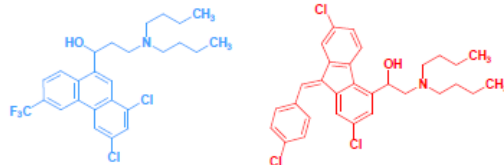
▪ MÉFLOQUINE : 4-quinoléine méthanol

- Pipéridine à la place quinuclidine
- **Racémique anti CHOH (R), C-N (S)**
- Syn un peu moins actif mais plus toxique
- **CF3 en 8 = \nearrow activité antipaludique**
- **CF3 en 2 = \nearrow durée d'activité**
- Mécanisme d'action : comme ClQn, détruit les formes asexuées



PHENANTHRENE : Halofantrine, Luméfantrine

- CF_3 + OH de méfloquine
- $N(Alk)_2$ de la chloroquine



VIII.10.2

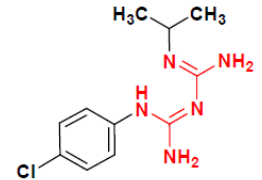
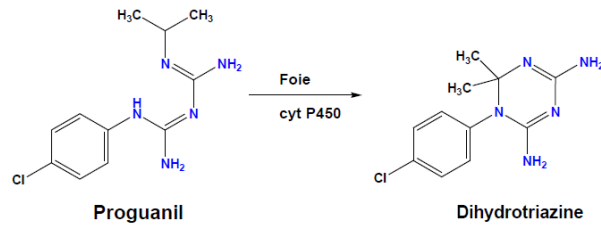
Antimétabolites à action lente = plasmodistatiques (bloque division noyau => inhibition croissance)

- Inhibition sélective des enzymes parasitaires pour lesquels ils ont plus d'affinité par rapport à celle de l'hôte. Résistance +++

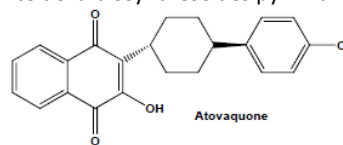
INHIBITEURS DE LA DIHYDROFOLATE RÉDUCTASE

PROGUANIL (schizonticide à action lente)

- Structure : Biguanide
- **Prodrogue** activation hépatique : transformation en **dérivé cyclique de la dihydrotriazine**

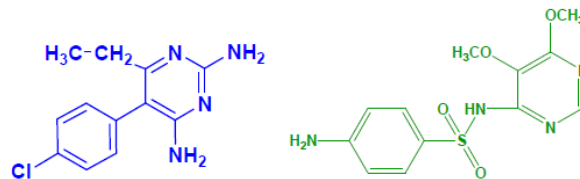


- **Inhibiteur spécifique de la dihydrofolate réductase** = inhibiteur de la synthèse de l'acide folique => limite l'apparition des résistances à l'Atovaquone
- **ATOVAQUONE** (analogue structural du CoEnzQ = Ubiquinone) & **PROGUANIL** = schizonticide à **action synergique**
 - ⇒ Naphtoquinone + bicycle = lipophilie +++
 - ⇒ CoEnzQ intervient dans la chaîne respiratoire => Atovaquone = **inhibiteur puissant spécifique de la chaîne respiratoire** (transport des électrons) **des mitochondries** chez certains parasites
 - ⇒ **Bloque** une enzyme importante de la biosynthèse des pyrimidines = la **déshydrogénase déhydroorotate**



Association **sulfamide antifolique** & **inhibiteur de la dihydrofolate-réductase (DHFR)** = **Sulfadoxine** + **Pyriméthamine**

- **Pyriméthamine** : pyrimidine diamine, analogie structurale avec **dihydroptéridine** de l'acide dihydrofolique => **inhibition de la synthèse des folates et donc des bases puriques** (= antifolique = parasiticide = Triméthoprime)
- **Sulfamides** (= Sulfadiazine, Cotrimoxazole) = bactériostatiques, inhibiteur de la biosynthèse de l'acide (tétrahydro)folique = **inhibiteur compétitif de la dihydrofolate synthase (DHFS)** actif chez la bactérie mais sans action chez l'homme



- Intérêt de l'association : blocage en 2 points différents d'une même chaîne métabolique commandant la biosynthèse des acides nucléiques = **synergie d'action** = schizonticide puissant efficace