

Candida et candidoses

Il existe deux types principaux de candidoses: les superficielles et les profondes (invasives). Ce sont des mycoses, les candida font partie des flores, donc on va les rencontrer sans arrêt.

Cas clinique

→ Les candidoses invasives (VS superficielles)

Patient de 56 ans admis aux soins intensifs après colectomie droite (cancer au niveau du caecum). On lui met une nutrition parentérale. Il a besoin d'oxygène et est inotrope dépendant. On fait des cultures à l'entrée pour vérifier la présence ou non d'infection bactérienne/fongique.

→ Pas de MRSA (staphylocoques auréus résistant à la méticilline)

→ Levures au niveau rectal. C'est habituel de retrouver des levures au niveau du tube digestif (levures chez 30% des gens, on peut en retrouver au niveau des selles, du coup on les identifie rarement).

Malgré le fait qu'on n'ait pas spécialement décelé d'infection particulière, on commence une antibiothérapie plutôt large (association contre les pseudomonases, bacilles gram - aérobies). Après 6 jours, le patient est extubé et va mieux.

Au septième jour, apparaît une fièvre et une leucocytose importante, avec une CRP très élevée à 189mg/L (N: < 5mg/L). On switch avec un antibiotique à spectre encore plus large (un carbapénem, le méropenem). On fait des hémocultures pour quand même savoir s'il n'y aurait pas une bactérie résistante ou une levure, et on fait des cultures au niveau du drain abdominal (souvent, après opération abdominal, on met un drain pour éliminer les sérosités).

Au neuvième jour, les hémocultures sont négatives mais on va trouver une levure au niveau de ce drain abdominal. Du coup, on met un antifongique (fluconazole = antifongique azolé surtout utilisé en première ligne quand on ne sait pas trop si la levure est sensible ou non. Il est efficace, surtout s'il s'agit de candida albicans).

Au onzième jour, la fièvre n'est pas totalement diminuée (38,2°) et les tests inflammatoires restent élevés. On met en évidence une réaction inflammatoire au niveau du foie avec une hépatite modérée (augmentation des transaminases hépatiques).

Au niveau du cathéter, la culture se positive (il y a une levure). Après le candida albicans (sensibles aux antifongiques), le plus fréquent candida est le candida glabrata (plus résistant vis-à-vis des azolés). Le C. glabrata présent sur le cathéter ne répondra sûrement pas au fluconazole, c'est pourquoi les médecins vont plutôt mettre un antifongique (caspofungine) de la classe des échinocandines. Echinocandine = classe de médicament un peu plus large (comme le méropenem pour les bactéries), agit quand la souche est plus résistante aux azolés.

Dans les guidelines, c'est l'antifongique n°1 qu'on devrait donner dans le cas d'une candidose invasive (ce qui n'est pas toujours fait).

Au treizième jour, il y a normalisation des paramètres inflammatoires et de la fièvre. Donc, le *C. glabrata* répond donc bien au changement d'antifongique.

5 jours après l'administration d'un traitement caspofungine, on met en évidence une chorioretinite (après avoir fait un fond d'œil, suite à des plaintes de trouble de vision). C'est une localisation secondaire fréquente dans le cadre d'une candidose invasive. En cas de candidémie (levures au niveau du sang), on a la possibilité de localisation profonde dans différents organes, l'œil étant une localisation fréquente.

En cas de candidémie, les médecins demandent un fond d'œil.

Les échinocandines et l'amphotéricine B (autre antifongique) sont de grosses molécules qui ne diffusent pas très bien dans l'œil. Les azolés et le 5-fluorocytosine ont une meilleure diffusion. → Intérêt de combiner les antifongiques.

En résumé, les choses intéressantes à connaître:

1. Les localisations secondaires suites aux candidémies
2. Le choix de l'antifongique
3. L'espèce de candida
4. La CMI (capacité minimale inhibitrice)
5. La pharmacocinétique (métabolisme, etc.)

Le patient va malgré tout décéder. Dans l'hémoculture poussant trois jours après son décès, on met en évidence du candida *glabrata* (même espèce que celle mise en évidence dans le drain). Dans un drain profond, il faut se méfier car ça peut dégénérer, ça peut être source d'infection invasive, de « keypoint » pour se dire attention, le patient fait probablement une candidose invasive. Ce qui est important aussi, c'est que l'hémoculture pousse trois jours après le décès. Ces cultures ne sont vraiment pas de bons tests pour diagnostiquer des candidoses invasives. Dans 50% des cas, la culture ne pousse même pas. Pour le moment, il n'y a pas de très bon test pour diagnostiquer les candidoses invasives. A l'autopsie, on retrouve un abcès cérébral dans l'hémisphère gauche. Les localisations cérébrales sont également possibles concernant les candidoses invasives.

Jusqu'à 10% des patients allant aux soins intensifs peuvent développer une candidose invasive.

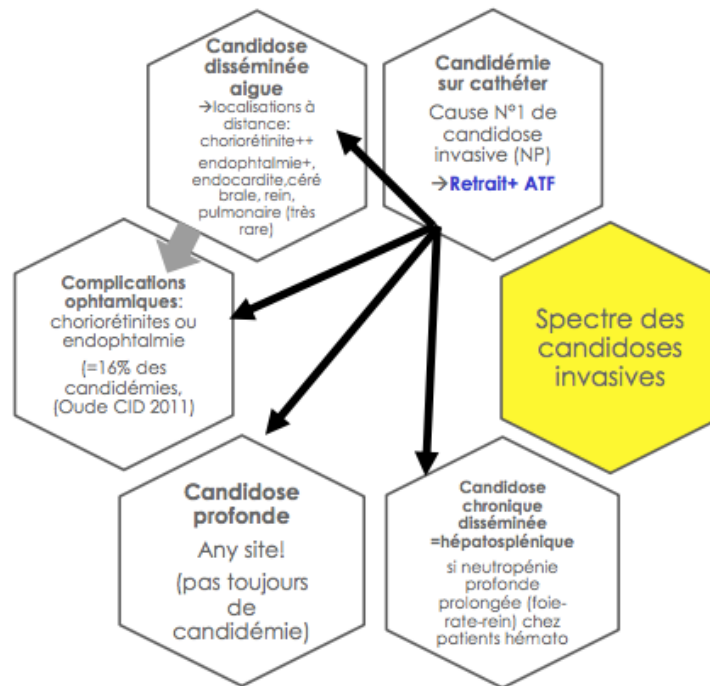
L'intestin est source de candida. En cas de chirurgie abdominale, il faut décontaminer les intestins avec un antifongique qui ne passe pas la barrière, souvent de la nystatine (polyène).

Les facteurs de risques sont :

- Chirurgie abdominale
- Antibiothérapie à large spectre : A partir du moment où l'on élimine les bactéries, les levures peuvent prendre le pas.
- La présence d'un cathéter: Les levures fournies d'adhésives adhèrent facilement à tout le plastique pour former des biofilms qui vont relarguer des levures progressivement.
- Les soins intensifs: Séjour prolongé, pas mal de cathéter sont utilisés, et antibiothérapie à large spectre.

Donc, la Candidose peut être une complication de la chirurgie abdominale. Les facteurs de risque pour la candidose invasive sont : ATB large spectre (92%), cathéters (82%), admission aux SI (51%) et chirurgie abdominale récente (50%).

Les complications de candidémie sont la chorioretinite et la localisation cérébrale. Le N°1 des candidoses invasives est le candida albicans. Le N°2 est le candida glabrata. La mortalité due à une candidose invasive est de 37%, plus souvent chez des patients débilisés. Plus le patient est jeune, moins il a de chance de développer une candidose invasive.



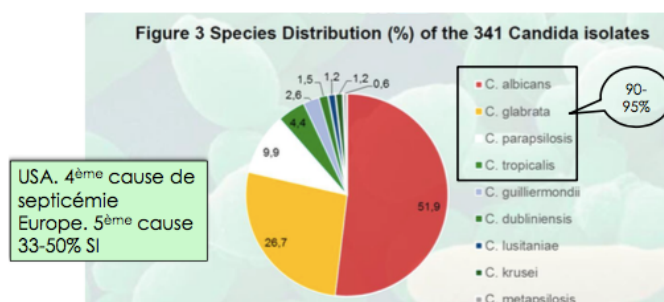
Dans les candidoses invasives, le patient peut développer une candidémie (hémocultures pour la diagnostiquer). Si elle est traitée rapidement, il y a très peu de chance de développer des localisations secondaires. A partir d'une candidémie, on peut développer des candidoses disséminées (localisation secondaire): cardiaque, rénal, pulmonaire, cérébral. A partir du moment où on a une candidose, il faudra « screener » le patient pour exclure ces localisations secondaires (ex : fond d'œil automatiquement demandé). Les endophtalmies sont rares. Si on développe une candidémie suite à une mise en place d'un cathéter, on ôte ce cathéter et on administre au patient un traitement.

Dans les candidoses invasives, on peut avoir des candidoses seules, sans association à la candidémie. On a une infection au niveau d'un site particulier. Les manifestations citées ici sont aiguës.

Dans de rares cas, on peut avoir des formes chroniques disséminées chez l'immunodéprimé (foie, rate, etc. chez 5% des patients hémato qui reçoivent un traitement chimio, une induction d'une leucémie par exemple).

Distribution des espèces de candida en Belgique dans le sang.

Dans les candidoses profondes avec candidémie en Belgique, 52% des cas sont dus au candida albicans, en deuxième place vient le C. glabrata. Il est très rare que le C. Albicans montre des résistances. Le C. glabrata en montre plus (faut donner des échinocandines ou autre, pas le fluconazole).



Introduction

Les espèces de levures: Candida (++) et Trichosporose (pas à retenir).

Les candidoses sont causées par les levures du genre Candida. Ceux-ci sont **cosmopolites** (partout). On les dit responsables d'infections **opportunistes** car ils sont généralement liés à une immuno-dépression, surtout dans le cas des candidoses invasives (dans les superficielles aussi il y a des facteurs de risques associés aux infections). Ils sont d'origine endogène (levures) ou exogène (moisissures et filamenteux). Le plus souvent ces dus à des candida endogènes.

Une levure n'est pas systématiquement associé à une maladie.

Le spectre clinique est varié:

- **Superficielles** (cutanéomuqueuses): Très fréquentes en médecine générale.
 - Onyxis: Infections au niveau des ongles, dues aux dermatophytes ou aux levures.
 - Muqueuses: Dans les petits plis/grands plis muqueux.

Les facteurs de risques associés aux candidoses superficielles, c'est par exemple le diabète, etc. Les infections superficielles sont gênantes mais pas graves.

- **Profondes**: Chez immunodéprimés (IDP) ou à risque → Mauvais pronostic

Donc, les infections profondes, c'est principalement chez le patient immunodéprimé, patient greffé ou un patient avec une moelle complètement détruite en attente de sa reconstitution, etc.

Quand on trouve un candida, il faut toujours discuter si sa présence est colonisante (passage) ou infectante (pathogène). Il sera intéressant de déceler l'éventuelle présence de leucocytes.

Quand on trouve une levure au niveau respiratoire, c'est très rare que le candida soit invasif (quasi toujours colonisant). Les levures du tractus respiratoire sont donc essentiellement colonisantes. Il ne faut donc pas traiter les patients chez qui on trouve à l'examen direct des levures au niveau respiratoire (les levures ne sont que de passage).

Epidémiologie

Au niveau des agents pathogènes, **le plus fréquent est le C. albicans**. Il y a 166 espèces du genre *Candida*. Les levures ont généralement un aspect blanc crémeux (lisse ou granuleux selon l'espèce).

Ce sont des levures non-pigmentées, non encapsulées, à bourgeonnement multilatéral. Le fait qu'elles soient (Ca) ou non (Cg) productrices de filaments peut être intéressant pour orienter le diagnostic. Par exemple, le *Candida glabrata* ne donne jamais de filaments.

L'adaptation au site:

- Endosaprophytes: *C. albicans* commensal des muqueuses (digestive, génitale); *C. glabrata* (génitale)
- Endosaprophytes en transit: *Candida Kefyr*.
- Exosaprophytes: *C. non albicans*: commensal de la peau et des muqueuses → Ex: *C. parapsilosis* fréquent sur la peau, qui peut rester sur des surfaces inertes.

Quelle est l'origine de l'infection? C'est le plus souvent endosaprophyte, par le *Candida* qui est déjà dans la flore. Certaines espèces sont normalement présentes au niveau de la peau et des muqueuses. D'autres comme *C. albicans* n'est présent qu'au niveau des muqueuses. Un *C. albicans* sur la peau est a priori pathologique.

Les exosaprophytes sont présents sur la peau de façon normale, le plus présent étant le *C. parapsilosis*.

Les non-*albicans* sont retrouvés sur la peau et sur les muqueuses. Le *glabrata* se retrouve surtout sur les muqueuses génitales. Le plus souvent, le patient s'infecte par ses propres candidas. Quand il s'infecte via une autre personne, ça peut se faire de patient à patient, patient-personnel, matériel contaminé, solution injectable contaminée, etc.

Les endosaprophytes en transit sont des endosaprosaprophytes facultatifs apportés par l'alimentation (lait, jus de fruit, bière, etc.): *C. kefyr/lait*

Des hémocultures positives au *saccharomyces* correspondent à un patient qui a reçu de l'entérol. L'entérol est du *saccharomyces boulardii*, sous espèce du *sacch. Cerevisiae*.

Donné pour traiter des diarrhées à *clostridium* ou comme agent biothérapeutique, on peut avoir une translocation au niveau digestif suivi de candidémies. Pour « traiter » ceci, il suffit généralement d'arrêter de consommer de l'entérol. C'est possible d'avoir ce *sacch. Boulardii* suite à l'ingestion d'entérol. La souche est impliquée → Fongémies chez les immunodéprimés.

Transmission:

—> D'origine endogène

—> Ou TRANSMISSION de personne à personne, via du matériel contaminé, via les mains du personnel médical, via solutions injectables contaminées.

Facteurs de risque

Concernant les infections à levures, ce sont des germes opportunistes, il faut des facteurs de risque particuliers.

Ceux liés à l'hôte:

- Formes cutané-muqueuses:
 - ▶ Locaux: macération, irritation
 - ▶ Généraux: diabète, grossesse, surcharge pondérale (plus de plis, d milieu humides où il y a frottement), âges extrêmes (enfants prématurés à cause des nutriments parentéraux qui leur sont donnés), immunité cellulaire, SIDA, ATB large spectre, corticothérapie
- Formes invasives:
 - ▶ Déficit de l'immunité cellulaire
 - ▶ Corticoïdes au long cours
 - ▶ ATB large spectre
 - ▶ Chirurgie abdominale lourde, patients en réanimation, toxicomanes IV, brûlés, ..

Ceux liés à l'espèce:

- *C. parapsilosis* est associé à une plus faible mortalité que *l'albicans* (infecte souvent les prématurés)
- *C. glabrata* le contraire car souvent infecte les patients plus fragiles (plus malades, plus vieux) et est résistant au fluconazole.

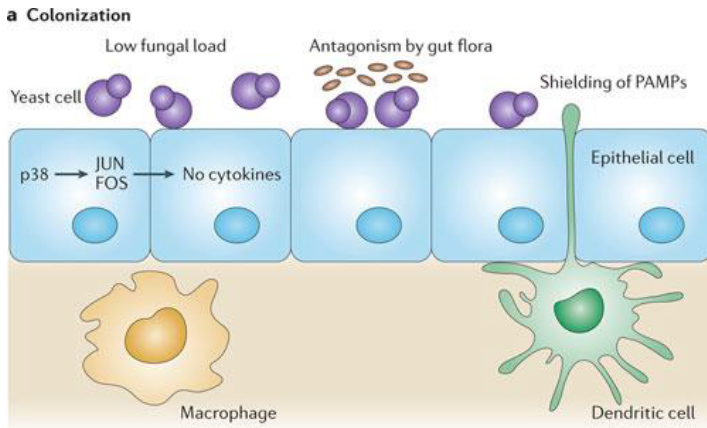
Des patients (notamment neutropéniques) qui ont reçu pas mal d'antifongiques en prophylaxie sont plus susceptibles d'être infectés au *C. glabrata* (qui est pour rappel plus résistant aux antifongiques).



→ Infection aux niveau des grands plis, des petits plis (DD: les dermatophytes peuvent aussi donner des infections des petits plis). Le muguet est une infection de la bouche chez les enfants en bas-âge. Les candidas donnent des périonyxis, pas les dermatophytes (critère clinique important). Si on a un onyxis au niveau du pied, c'est plus souvent à cause des dermatophytes. Au niveau de la main, c'est un candida.

Physiopathologie

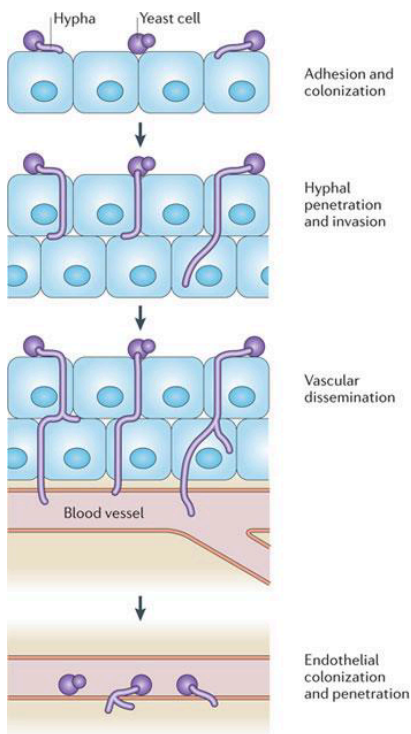
Candidose superficielle



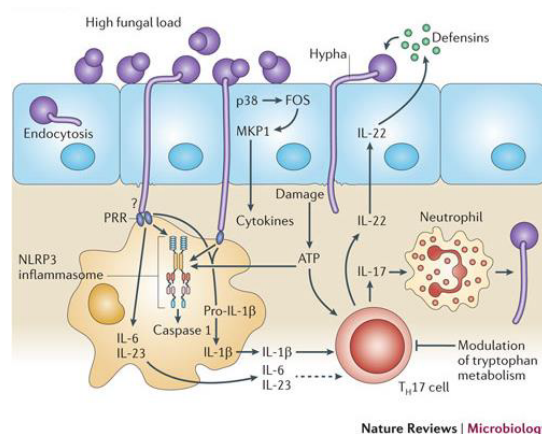
Plusieurs molécules d'adhérence sont présentes à la surface des candidas. Les candidoses superficielles donnent des infections non invasives, ils restent au niveau de l'épithélium (pas de passage à travers l'épithélium ou l'endothélium). Il y a adhérence aux cellules épithéliales via des adhésines, multiplication des levures et filaments. → Inflammation locale

Candidose profonde

Dans le cas de candidoses invasives, il y a la possibilité de passage de la levure au niveau des épithélia étant donné les défenses de l'hôte sont amoindries, soit en s'immiscant à travers les cellules, soit en passant à travers les cellules par endocytose. Il y a donc une traversée de l'épithélium puis de l'endothélium, ce qui déclenche un candidémie. A partir de ça, on peut avoir une dissémination dans d'autres organes.



Nature Reviews | Microbiology



Nature Reviews | Microbiology

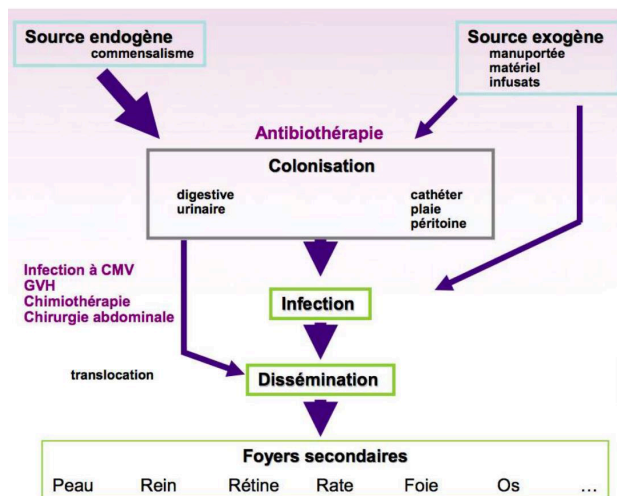
Au niveau des récepteurs, inflammatoires et immunitaires, on retrouve des manno-récepteurs. Ce sont souvent des récepteurs stimulés par l'infection, différents dans la réponse selon l'espèce. L'infection se fait soit par une source endogène, soit par une source exogène.

Lorsque la candidose est d'origine **endogène**, il y a un attachement via des adhésines (mannoprotéines) qui s'accrochent à l'épithélium de l'hôte au niveau de ligands (glycoprotéines). Ensuite, il y a une filamentation et une pénétration avec une sécrétion d'enzymes protéolytiques pour traverser l'épithélium et l'endothélium vasculaire.

Tandis qu'une candidose d'origine **exogène** s'observe lors de la formation de biofilms sur du matériel acrylique comme les cathéters, les lentilles de contact, etc. Il va donc y avoir un collage par les forces électrostatiques avec une production de polymères, polysaccharides qui forment une croûte protégeant le champignon contre les anti-fongiques.

Une candidémie est très difficile à soigner.

L'antibiothérapie va stimuler la prolifération locale des candidas puis la diminution de l'immunité chez les patients va provoquer l'infection et la dissémination. C'est important lors de la suspicion d'atteinte, de bien vérifier tous les organes qui pourraient être atteints (surtout un fond d'oeil car il y a un traitement spécial).



Clinique

Candidose superficielle

1. Cutanées:

C'est l'infection des plis qu'on retrouve chez les bébés au niveau de leurs fesses. Il y a des professions à risque, notamment les gens qui travaillent les mains dans l'eau (ex: la restauration), qui ont plus souvent des infections au niveau des mains.

Dans ces cas-là, ce sera soit intertrigos, soit des onyxis (infection au niveau des ongles). C'est plus rare au niveau des pieds (intertrigos à Candida rares au pieds, c'est plus souvent un dermatophyte). Dans ces plis, on retrouve souvent des érythèmes qui sont le résultat de la réaction inflammatoire importante, chaude avec du prurit. Chez les bébés, ça part d'une petite infection banale au niveau rectal, mais peut devenir relativement lâche si on ne traite pas rapidement.

2. Onychomycoses:

Les onychomycoses, c'est un onyxis avec périonyxis (périonyxis par une espèce endogène puis invasion par le bord latéral → onycholyse) au niveau des ongles.

Ca peut évoluer si on ne le traite pas vers la destruction de l'ongle. Les onychomycoses à levures sont moins fréquentes que les onychomycoses de dermatophytes mais plus fréquemment au niveau des mains. Pour rappel, les dermatophytes c'est plus les pieds et les levures les mains. Il n'y a pas de périonyxis dans les infections à dermatophytes. Candida et dermatophyte peuvent donner des intertrigos. Ca se traite pendant longtemps (12 semaines).



Des images permettent de faire le diagnostic différentiel. Quand il y a un périonyxis, ce qui n'est pas toujours le cas, parfois, on passe à côté de la lésion. Dans l'infection à dermatophyte, où il n'y a pas de périonyxis, une lésion part du bord latéral et va vers le bord proximal. Les 2 peuvent donner des intertrigos. Déjà cliniquement et par l'aspect, on peut faire la différence mais il faut faire une culture pour pouvoir faire le diagnostic définitif.

3. Muqueuses:

- Oro-pharyngées:

Voici un exemple du muguet buccal. Ca arrive plus souvent chez les bébés (> 18 mois) mais on en retrouve chez les patients HIV, les patients âgés (> 65 ans) et parfois, certains patients cancéreux. C'est un érythème, on a l'impression d'avoir une culture in vivo de levures. C'est le plus souvent blanc. Ca provoque une sécheresse et un goût métallique ainsi qu'une dysphagie. La conséquence éventuelle est une dénutrition. C'est parfois accompagné de perlèche (lésion cutanée inflammatoire située à la commissure des lèvres). Ca se soigne plutôt bien avec des crèmes comme Dakatarin.



- Génitales:

Les candidoses génitales sont bien plus rares chez l'homme que chez la femme. Chez l'homme, on parle de balanite. Quand ce n'est pas transmis par une partenaire qui est positive, le facteur de risque n°1 pour développer ce genre d'infection est le diabète.

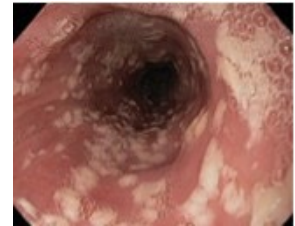
En général, chez la femme, ça se situe au niveau de la vulve et du vagin. Ce sont des candidoses vulvo-vaginales. 75 % des femmes vont faire au moins une infection au cours de leur vie. C'est une des plus fréquentes infections vaginales chez la femme en période d'activité.

L'espèce la plus fréquente est le *C.albicans* (80% des cas). Comme il est sensible aux anti-fongiques, une infection est facilement traitable. Si il s'agit de *C. glabrata* (20% des cas), c'est plus difficile à cause des résistantes. Comme elles sont hormono-dépendantes, c'est surtout pendant la deuxième partie du cycle menstruel et au cours du 3e trimestre pendant la grossesse.

Quand une femme fait une infection, mieux vaut mettre un préservatif ou ne pas avoir de rapport sexuel pour éviter la transmission de l'infection (20 % de risque de transmission). Les signes cliniques sont une leucorrhée, un prurit et des brûlures vulvaires. Chez la plupart des patientes, les infections se traitent sans problèmes mais dans 10 % des cas, il y a des infections récidivantes (4 fois en 12 mois), compliquée et sévère. Dans ce cas-là, c'est un peu difficile de les soigner particulièrement si c'est dû à un *C. glabrata* à cause de la résistance. On utilisera un traitement plutôt local.

- Digestives:

Le candida est la première cause d'oesophagite, suite à une candidose oro-pharyngées notamment. L'oesophagite est un marqueur d'infection au VIH et les patients qui auront un taux de CD4+ <150/mm³ (très bas) seront à risque de développer des oesophagites à candida. En général, ils présentent une dysphagie et une douleur rétro-sternale et ça se diagnostique par endoscopie et on peut faire un prélèvement.



Les patients atteints de SIDA vont aussi recevoir du fluconazole et peuvent également développer des résistances au bout d'un certain temps et le plus souvent, ils finissent par être colonisés par souches résistantes aux azolés comme le *glabrata*.

4. Cutanéo-muqueuses chroniques:

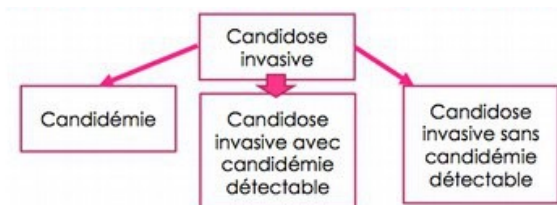
Cette pathologie cutané-muqueuse est relativement rare heureusement. Elle correspond à des déficits immunitaires chez certains enfants: déficit immunitaire congénital de l'immunité cellulaire anti-Candida. Ça donne des croutes hyper-kératosiques qui peuvent toucher les extrémités. On arrive à les traiter aux anti-fongiques, avec une guérison complète.



Candidose invasive

Dans les candidoses invasives, on retrouve: une candidémie seule, une candidémie associée à la candidose profonde et une candidose invasive au niveau d'un organe sans candidémie détectable. Ça se retrouve chez des patients immuno-déprimés.

Une candidémie est une hémoculture positive. Il y a une candidose systémique ou invasive, si il y a au moins un isolement dans 2 sites non contigus. La CI représente 8-10% des septicémies nosocomiales.



La symptomatologie n'est pas très spécifique d'où la difficulté du diagnostic. Le seul petit élément clé clinique serait la persistance de fièvre après antibiothérapie. Une résistance aux ATB et une AEG sont présents dans 80%, avec une hyperleucocytose dans 50% des cas.

Malheureusement, la mortalité est élevée (>40%). Savoir quelles sont les espèces les plus fréquentes aide au diagnostic et orientation du traitement. Donc, l'étiologie locale, *C. albicans* est le numéro 1. Les localisations secondaires sont mono- ou multi-viscérales.

Le problème des candidoses invasives est le diagnostic qui est difficile à faire.

La candidose hépato-splénique est la forme chronique d'une candidose systémique. C'est rare. Elle se retrouve principalement chez les patients hématologiques (5%), avec une leucémie aiguë en rémission. La fièvre est rebelle aux ATB. On rattache cette manifestation au « syndrome de reconstitution immunologique », c'est à dire qu'après la remontée des leucocytes suite à un traitement immunosuppresseur, il y a ces manifestations inflammatoires. Il y a une hépato- ou splénomégalie et des douleurs abdominales. Le diagnostic se fait par scanner ou IRM et par biopsie pour vérifier.

Diagnostic

Prélèvements

Le diagnostic est relativement facile pour les candidoses superficielles mais plus difficile pour les candidoses profondes.

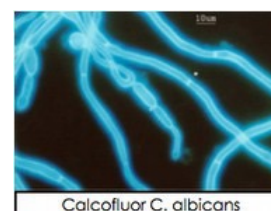
Les prélèvements sont faits dans des récipients stériles. Les hémocultures doivent être mises en flacons pour avoir la possibilité de répéter l'examen. En général, quand il s'agit de faire un écouvillon, il faut utiliser un milieu de transport. Pour faire une culture, on réalise des frottis sur une petite mousse imprégnée en général d'un liquide de conservation (AMIES). Pour faire des prélèvements de type biopsie, cela ne se fait **jamais sur une compresse**. En effet, les liquides présents sur la biopsie vont être absorbés par la compresse, une partie du bénéfice du prélèvement est ainsi dégradé.



On demande toujours de mettre dans un petit pot avec un petit peu de liquide physiologique, pas trop non plus. Ce n'est pas l'idéal non plus, mais c'est déjà mieux que sur une compresse. On n'utilise pas de formol non plus!

Diagnostic mycologique

Quand il s'agit d'une biopsie, d'un prélèvement de type frottis, on va faire un examen microscopique. La meilleure technique utilise le calcofluor, marqueur fluorescent non spécifique mais spécifique de la paroi fongique. C'est ce qu'il y a de plus sensible → Image avec filaments bleus.



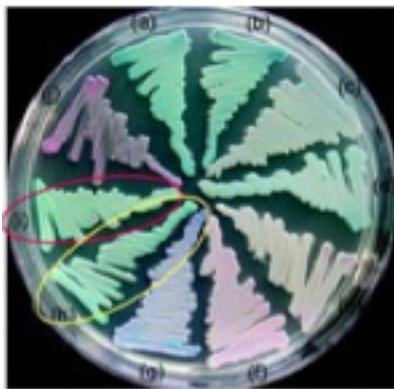
On peut faire des cultures sur quasi n'importe quel milieu même si le milieu de Sabouraud est le mieux pour la culture de levures.

Quand on fait une culture de bactéries, on fait également pousser les levures. Les levures vont pousser sur d'autres milieux de culture comme la gélose au sang (ne sont pas difficiles).

- Milieu de Sabouraud + ATB ou chromagar pour dépister les infections mixtes
- Identification: Maldi-tof MS
- Antibiogramme: milieu liquide, Sensititre → CMI

Quand on fait des **hémocultures**, on utilise les mêmes milieux que les milieux bactériens car les levures y poussent également très bien. Les levures s'identifient très bien en spectrométrie de masse et on fait également des anti-fungigrammes, donc en général avec le Sensititre (réservé aux infections invasives - donc quand l'hémoculture est positive). Concernant les hémocultures, la sensibilité pour une candidose invasive n'est pas très bonne (50%). Malheureusement, si on ne fait que des hémocultures, on passe à côté de 50% des candidoses invasives.

L'**histologie** est toujours possible lorsqu'on fait des biopsies. Les colorants recommandés sont le PAS (marche très bien) et le Gomori-Grocott (sel d'argent qui colore en noir). La photo en rouge c'est au PAS. On peut faire des biopsies au niveau de foie et de beaucoup d'organes mais aussi des ongles. Donc, pour l'examen histologique des ongles en dermatopathologie, il faut mettre l'ongle dans un bloc de paraffine et faire des coupes pour marquer au PAS.



On peut différencier les levures en fonction des substrats utilisés par les enzymes. En donnant des substrats colorés, on peut différencier les levures. Le code couleur est le suivant: C. albicans vert, C. glabrata rose, tropicanus bleu.

Les cultures sont principalement utilisées pour poser le diagnostic. Chez les onyxis, c'est le seul moyen de poser le diagnostic. Quoiqu'il y a des tests qui se développent également, donc on peut imaginer faire des tests PCR pour le diagnostic. Dans le diagnostic des candidoses invasives, on essaie de détecter la candidémie. On peut travailler en faisant une biopsie.

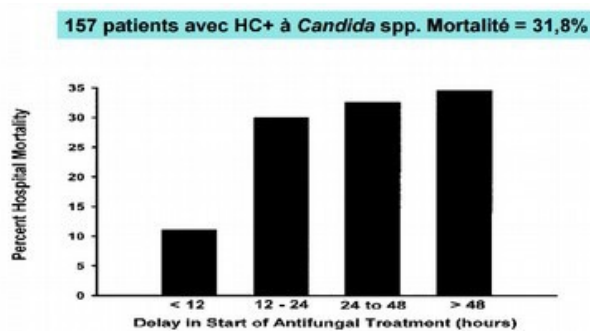
Diagnostic indirect

Les **tests sérologiques** correspondent à la mise en évidence d'un antigène présent dans la paroi des levures qui est le **Bêta-D-glucan**. Un **galactomannane** est un autre antigène présent dans la paroi de quasi tous les champignons et correspond aux chaînes de glucanes dans la paroi → il n'est pas spécifique des candidas. Quand le test est positif, le patient a une infection dû à des champignons, mais on ne sait pas dire lequel. La sensibilité n'est pas mal mais seulement de 60-80 % et la valeur prédictive négative est très élevée. Il est malgré tout recommandé dans les guidelines pour le diagnostic des candidoses invasives. Le problème, c'est que ce n'est pas très rapide non plus, c'est parfois mieux que rien, comme les hémocultures ne poussent pas toujours. Cela coûte aussi cher et ce n'est pas remboursé.

Un autre test parfois recommandé est la détection combinée d'antigènes mannane et d'anticorps anti-mannanes. Malheureusement, la sensibilité n'est pas très bonne (60%), donc en Belgique, on ne l'utilise pas du tout.

On utilise la PCR pour tout et elle est possible aussi pour les candidas, mais il n'y a pas vraiment de tests commerciaux. Ce n'est pas dans les guidelines mais c'est prometteur (pas de commercialisation → pas de reproductibilité → pas d'intérêt à l'inclure dans des guidelines). Pourtant, la sensibilité est bien meilleure que dans les hémocultures (70-80 % par rapport à 50%).

Quand on a une biopsie et qu'on veut détecter de l'ADN, par exemple quand on fait un examen direct positif mais que le patient était sous traitement, on n'a donc pas de culture possible à partir de la biopsie, il est toujours possible d'extraire l'ADN de la biopsie. On le séquence pour savoir ce que c'est. C'est vrai pour n'importe quoi dans le cas où une culture est impossible dû au traitement que le patient prend.



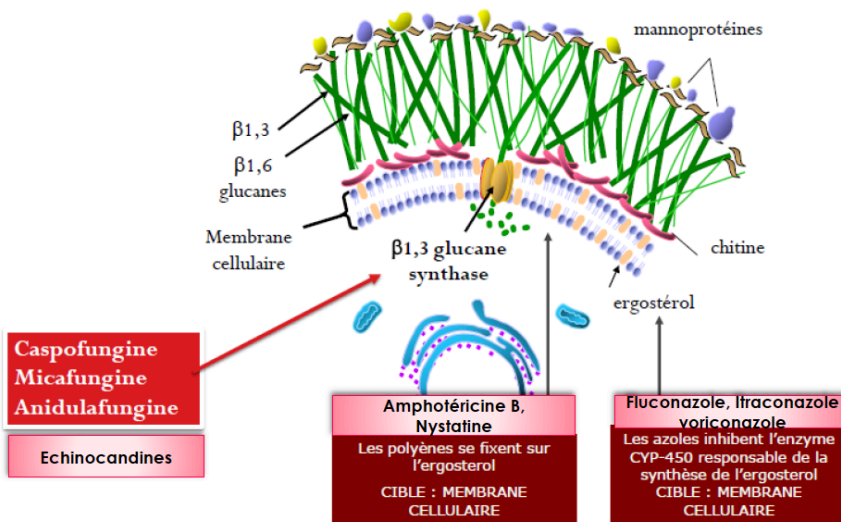
Traitement

Azolés d'abord !

- Cutanées: traitement local pendant 2-4 semaines: traitements non injectables en application locale. C'est pour éviter la macération.
- Onychomycoses: local et solutions filmogènes. Si périonyxis: plus antiseptique.
- Oropharyngée: traitement local 10-15j et bains de bouche à la chlorexidine
- Chez IDP: fluconazole Diflucan 100-200 mg/j
- Vulvo-Vaginales: capsules azolés
- Profondes:
 - ▶ Traiter une hémoculture positive
 - ▶ Ôter ou changer le cathéter
 - ▶ Echinocandines 1er choix

Dans les candidoses profondes, les guidelines actuelles sont les échinocandines. Après 5-10 jours, relais au fluconazole par exemple selon la sensibilité de la levure. C'est difficile de dire quand la levure ne pousse pas. Le fluconazole agit sur la membrane. Les échinocandines agissent sur l'enzyme qui est responsable de la synthèse des glucanes. Et l'amphotéricine B est nystatine agissent en bloquant l'ergostérol c'est-à-dire au niveau de la membrane aussi. Ce qui est difficile dans les candidoses invasives, c'est de savoir combien de temps on va traiter.

Cibles antifongiques.



Adapté de Maertens J et al. *Curr Med Chem Anti-Infect Agents* 2002 ; 1 : 65-81.

Plus le traitement est installé rapidement, moins la mortalité est élevée. Donc le fait de faire un diagnostic rapide est fort important.

Prophylaxie

La prophylaxie n'est à envisager que dans les groupes à risque : transplantés de moelle osseuse et certains transplantés d'organes solides comme foie. Aussi chez les neutropéniques, si neutrophiles du sang périphérique $< 500 / \mu\text{l}$. La prophylaxie générale est souvent du fluconazole ((notamment chez nouveau nés immuno-compromis et prématurés cf. Manzoni 2009) ou une solution d'itraconazole. Ce sont souvent les patients en héματο en attente de greffe de moelle. Chez les autres patients, souvent, il n'y en a pas sauf parfois chez les patients qui suivent une chimio.

Résumé

Ce sont des espèces opportunistes qui répondent à chaque fois à des facteurs de risque présent chez l'hôte. Leur pouvoir pathogène est donc en fonction du terrain de l'hôte.

C'est important de savoir l'espèce pour prédire le traitement à administrer. Il faut donc toujours penser à faire des cultures. En fonction des espèces, on va également pouvoir prédire la résistance et la sensibilité aux différents traitements possibles. Le *C.albicans* est le plus souvent impliqué dans ce genre d'infections. Il est commensal des muqueuses digestive et vaginale principalement mais pas toujours pathogène.

De plus, le spectre clinique est varié. En effet, ça peut être superficiel ou profond et le traitement varie également en fonction de ça. Pour les formes localisées, le traitement sera plus topique axé sur l'élimination des facteurs locaux. Tandis que dans des formes profondes souvent dues à un cathéter, le traitement est systémique avec bien sur la première chose à faire est d'enlever le cathéter. Cependant, la mortalité reste élevée.

Paludisme

Introduction

Les enfants de moins de 5 ans sont les plus à risques de contracter le paludisme. D'une part leur statut immunitaire est sous-développé. Après 5 ans, l'enfant développe des anticorps qui protège (semi-immunité donc ne protège pas à 100%).

D'autre part, les femmes enceintes faisant une anémie durant la grossesse donnent naissance à des enfants de poids plus faible, ce qui favorise l'apparition d'infections et la morbidité. Au deuxième et troisième trimestre de leur grossesse, on leur donne des traitements anti-paludiques de façon intermittentes. Dans nos pays, on en retrouve pas beaucoup, seulement les cas importés. On conseille donc fortement les moustiquaires pour les enfants et les femmes enceintes.

L'immunité n'est pas éternelle:

Un africain vient vivre en Belgique. Il s'était immunisé contre le paludisme. Mais petit à petit, du au manque d'exposition, son immunité va s'amoinrir. Pensant être toujours immunisé, il retourne en Afrique après quelques années et contracte le paludisme.

50% de la population mondiale est exposée, pas infectée. Il y a une diminution de l'incidence de 37 % depuis l'an 2000 et une diminution de la mortalité surtout des enfants de moins de 5ans. Des études cliniques ont été réalisées sur un vaccin chez les enfants de moins de 18 mois. La protection qui a été obtenue est d'environ 39%, ce qui n'est pas très élevé. L'OMS essaie de lancer un test dans 7 pays africains pour essayer de voir quels sont les bénéfices d'un essai pilote sur les enfants.

Le paludisme est la cinquième cause de décès dus à des maladies infectieuses au niveau mondial et la deuxième cause de décès en Afrique après le HIV.

Epidémiologie

Les agents du paludisme sont dans les zones tropicale et sub-tropicale. Il y a plusieurs espèces. Ce sont des parasites, des protozoaires.

- P. **falciparum**: Espèce la plus répandue et espèce qui **tue**.
- P. **vivax**: Seconde espèce la plus répandue, ne tue pas mais peut donner des cas assez sévères (rares), Asie du sud-est, Amérique du sud, Afrique de l'Est
- P. ovale: Afrique de l'Ouest
- P. malariae: Mondiale
- P. knowlesi: Zones forestières d'Asie du sud-est - infectait les singes mais maintenant infecte l'Homme. C'est le « petit frère » du malariae.

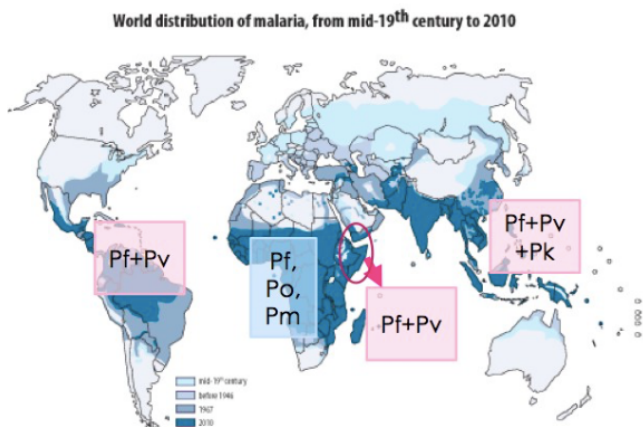
→ En Afrique: Plasmodium falciparum (95%) mais aussi plasmodium ovale et parfois plasmodium malariae.

→ P. vivax: corne de l'Afrique, en Érythrée, au Kenya parce que la population africaine est déficiente par rapport à un antigène qui est un récepteur sur lequel le vivax se fixe pour rentrer. Donc, en principe, on n'en trouve pas en Afrique de l'Ouest et Centrale.

→ En Asie: P. falciparum et P. vivax, également P. knowlesi. C'est une espèce qui infectait que les singes jusqu'il n'y a pas si longtemps. Le knowlesi ressemble morphologiquement au malariae et n'est distinguable que via PCR. P. malariae est quasi présent que chez des patients africains donc généralement, on n'en a pas besoin pour l'identifier.

→ En Amérique du Sud : P. falciparum et P. vivax.

En Afrique, il y a 10 pays où il y a 70% de transmission (rouge). L'endémie est constante dans ces pays. Les patients symptomatiques ET asymptomatiques peuvent avoir une parasitémie. Il y a des fortes hausses pendant la période des pluies (les larves se multiplient dans l'eau).



Les pourcentages observés correspondent aux pourcentages de parasitémie chez des patients asymptomatiques. Ça explique que le cycle biologique continue parce que si on a des patients asymptomatiques avec des fréquences élevées qui se baladent dans la rue, les moustiques peuvent les piquer, s'infecter et recommencer un cycle. Les parasitémies asymptomatiques sont importantes dans la continuité du cycle. En premier lieu, ce n'est pas contre quoi on lutte mais dans les pays où on a diminué très fortement la transmission, on termine la lutte chez les patients asymptomatiques. Il y a donc des porteurs sains.

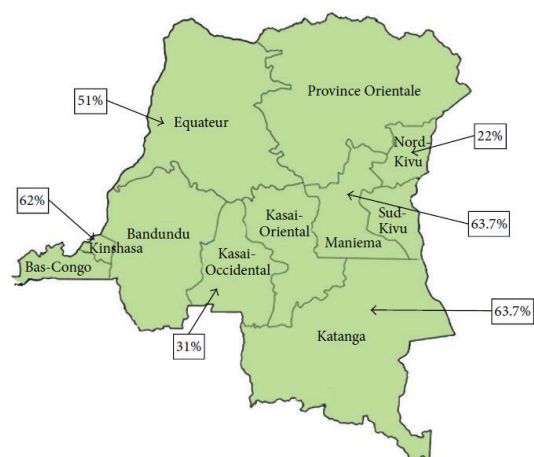
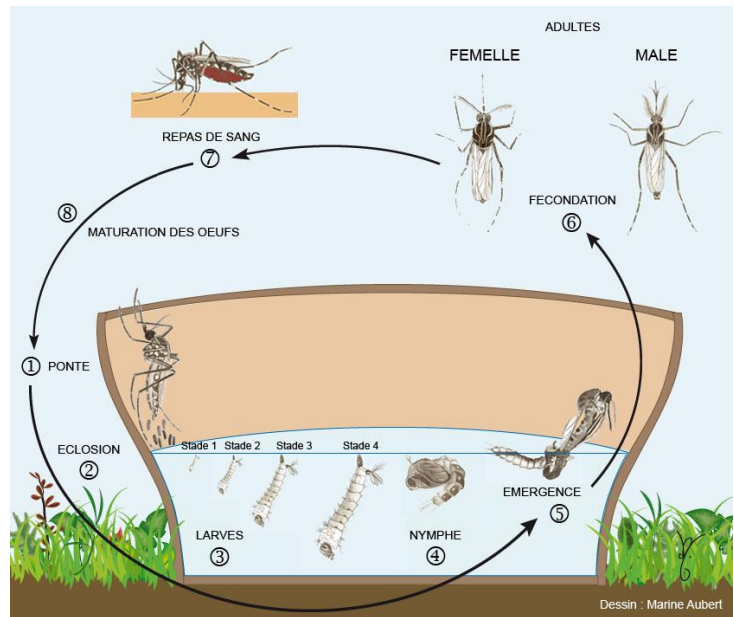


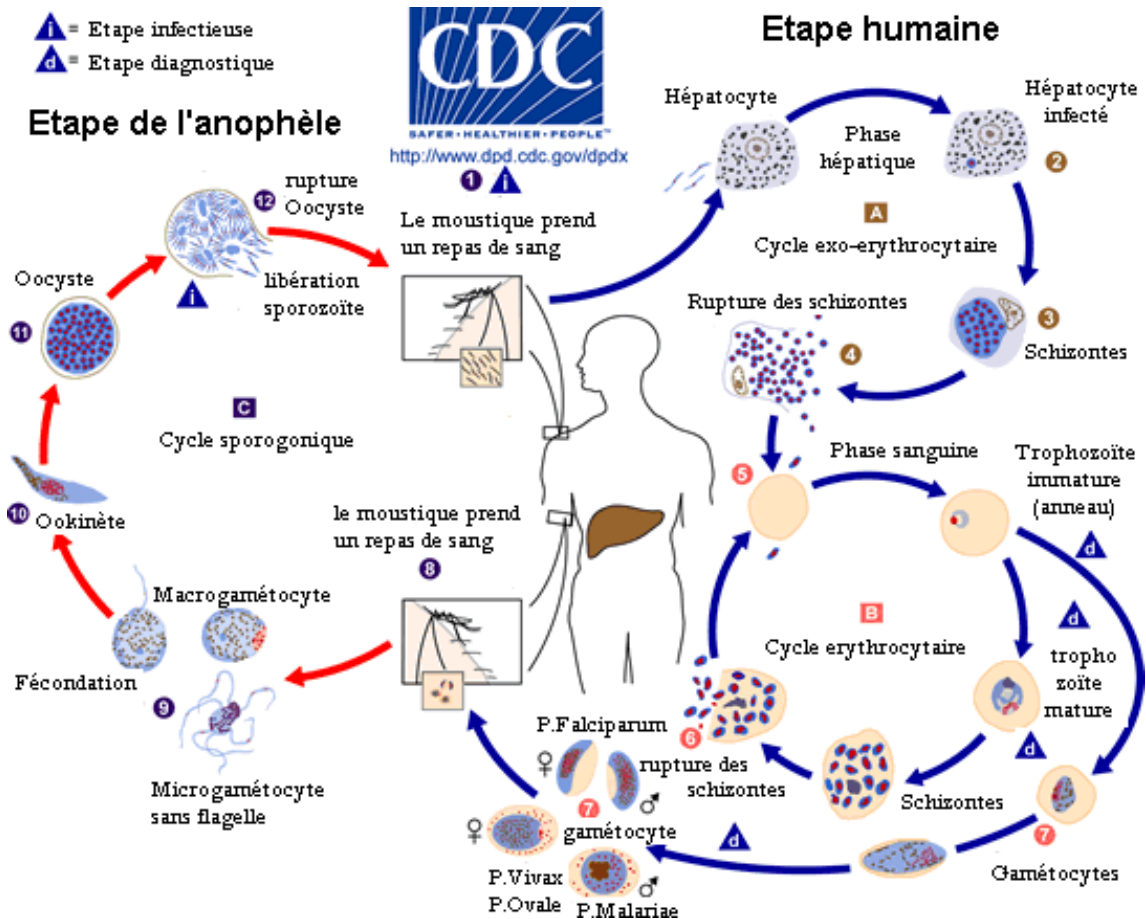
FIGURE 1: Prevalence of *P. falciparum* infection by collection sites based on a RT-PCR assay.

Cycle biologique de l'anophèle



Quand le moustique pique, il transmet des sporozoïtes, les espèces de longs filaments avec le noyau au bout. Forme qui se retrouve dans les glandes salivaires du moustique et qui va être transmise à l'homme.

Le vaccin qui a été mis au point et qui fait l'objet des études cliniques chez l'enfant est une protéine de ce stade là (sporozoïte). L'idée est d'éviter la transmission de l'infection au niveau du foie. Ce vaccin donne 50% de résultat, c'est pas énorme mais c'est mieux que rien.



Quand le moustique pique, il infecte le foie (en une demi-heure). C'est la phase hépatique. Sa durée varie selon l'espèce. Il n'y a pas de symptômes cliniques.

Après la phase hépatique, vient la phase érythrocytaire. La phase hépatique est généralement asymptomatique ; tandis que la phase érythrocytaire est symptomatique.

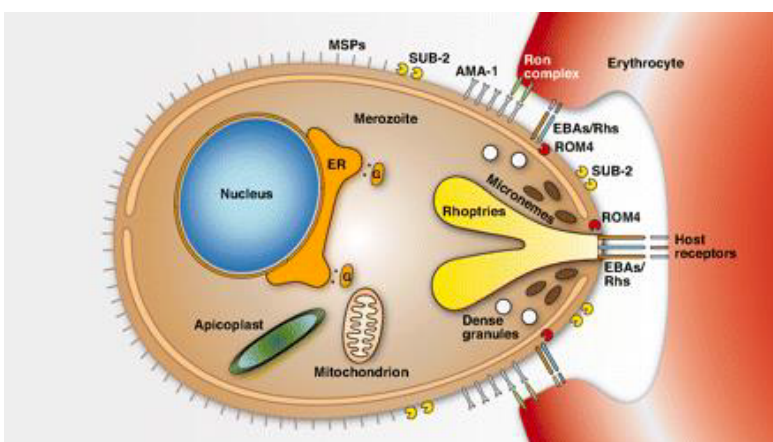
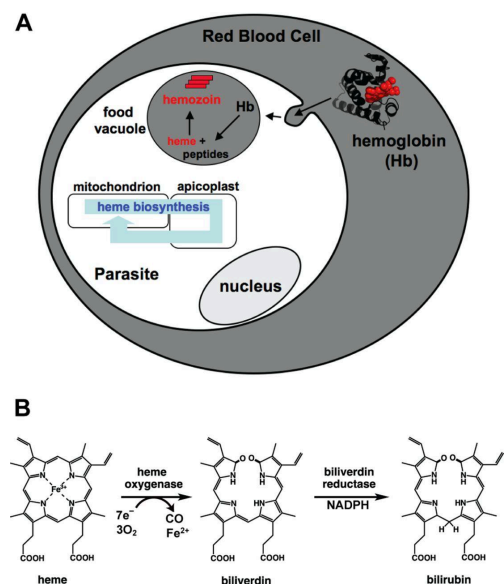
En effet, à chaque fois qu'on aura des éclatements des hématies suite à la maturation complète des parasites, on aura un relargage de pigments palustres qui vont générer cette **fièvre** associée au pic fébrile. Les pics (= éclatements d'hématies) peuvent être synchrones ou non synchrones, et en fonction de ça, on aura des pics de fièvre qui seront réguliers ou non.

La formation des formes sexuées arrive au bout d'un certain nombre de cycles. Ça n'a d'intérêt que lorsque le moustique pique un homme qui a des formes sexuées dans le sang. Les formes sexuées n'évoluent plus chez l'homme. Quand on fait une parasitémie, on ne compte pas les formes sexuées dans le compte des parasites.

L'étape de l'anophèle, c'est le cycle des formes sporozoïtes qui passent de la cavité aux glandes salivaires et qui seront ensuite transmis chez l'homme.

Pénétration du mérozoïte et digestion de l'hémoglobine.

Voici une représentation du parasite dans le globule rouge. Le parasite est dans une vacuole parasitaire. Il se nourrit d'hémoglobine. Il va absorber l'hémoglobine pour en extirper les acides aminés des chaînes de globines. Il va rester l'hème, mais qui est toxique pour le parasite. S'il ne le détruit pas ou ne le transforme pas en hémozoïne, c'est-à-dire qu'il ne détoxifie pas l'hème, il va être détruit. C'est d'ailleurs la cible des médicaments comme la quinine et la chloroquine. Le but est d'empêcher la détoxification, la transformation de l'hème en pigment palustre. Cette transformation est la bio-cristallisation en bêta-hématine de l'alpha-hématine toxique. Cette transformation permet au parasite de survivre à la dégradation de l'hémoglobine, à la toxicité de l'hème.



Voici le stade du mérozoïte. Il va infecter les hématies et va s'y fixer selon la reconnaissance des récepteurs au niveau des hématies. Il sera ainsi vacuolisé à l'intérieur du globule.

Clinique

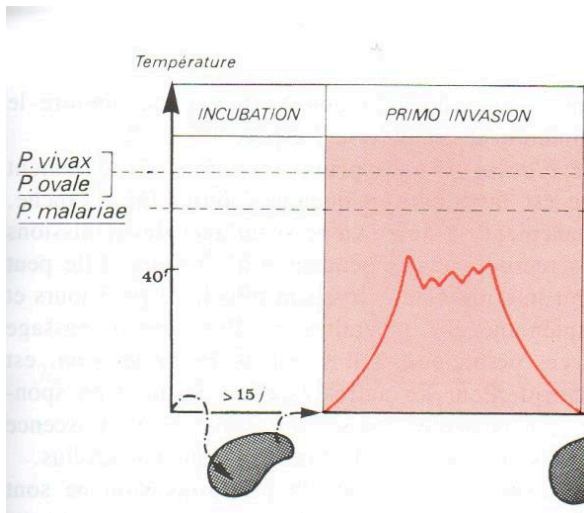
La pièce centrale est la fièvre.

Au niveau des formes cliniques, on peut retrouver le paludisme maladie et le paludisme infestation (= asymptomatique). On a des tableaux communs à toutes les espèces avec des accès simples ou des formes chroniques. Et d'un autre côté, on retrouve des tableaux plus spécifiques avec un accès pernicleux (provoque une anoxie cérébrale et tue) dans le cas du falciparum.

Le P. Malariae donne de la fièvre quartane.

Accès simples

1. Primo-invasion:



Il arrive après l'incubation silencieuse. Le temps d'incubation silencieuse dépend de l'espèce et varie de 12 à 20 jours (plus courte chez le P.falciparum: 7jours). On aura souvent un syndrome fébrile, c'est-à-dire une fièvre continue parfois irrégulière ($> 39^{\circ}\text{C}$), anarchique car l'éclatement des hématies est asynchrone associée à des céphalées et un malaise général. Les gens ont souvent un **embarras gastrique fébrile** qui est une sorte de gastroentérite associée avec les symptômes classiques de nausées, vomissements, épigastralgies et une diarrhée < 5 selles/24h.

2. Fièvre périodique:

Les espèces **vivax** et **ovale** peuvent rester dans le foie (hypnozoïtes). Quand on fait une infection et qu'on ne traite pas avec un médicament qui élimine les formes intra-hépatiques, on peut faire des reviviscences, des sortes de rechutes.

Ce sont des accès de reviviscence schizogonique:

- Fièvres tierces: Po, Pv et Pf - un jour de la fièvre, un jour sans etc.
- Fièvres quartes: Pm : même chose mais par 2jours.
- Fièvres quotidiennes: Pk

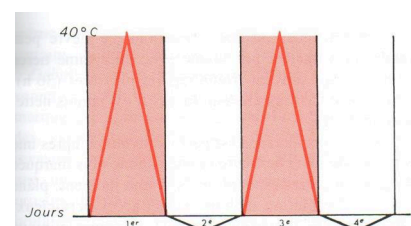


Fig. 1-9. - Fièvre tierce survenant le 1^{er} et le 3^e jour, etc.

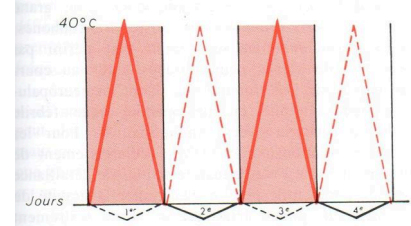


Fig. 1-10. - Fièvre quotidienne résultant de deux fièvres tierces alternées.

Ce sont pour les formes qui restent au niveau du foie. Le malariae, on ne sait pas trop où il reste mais il peut donner également des fièvres à distance. Le falciparum, on peut avoir des fièvres régulières après avoir fait un certain nombre de fièvres qui au début étaient anarchiques et se régularisent ensuite. L'accès simple à fièvre périodique peut donc suivre une primo-invasion pour Pf.

On fait une PCR pour voir quels types sont présent et on peut donner de la primaquine pour éliminer les formes latentes dans le foie.

A ces fièvres périodiques sont associés:

- Frissons (1h): frissons, sensation de froid, fièvre 39°C, ↓PA
- Chaleurs (4h): ↑ T°C 40-41°C
- Sueurs (2-4h): sueurs abondantes

Ils sont plus caractéristiques de la fièvre associée au paludisme. Si ce n'est pas associé au falciparum, on peut avoir un retour à la normale après quelques cycles.

Si falciparum, on peut avoir un accès pernicieux. Le falciparum a le temps d'incubation le plus court (7-10j). Quand on a un patient qui a fait un accès à falciparum, c'est urgent car ce falciparum peut passer d'un accès simple à un accès pernicieux. Quand on fait une infection à falciparum, en principe on ne fait pas de rechute une fois que la guérison est acquise.

Le pourcentage de parasitémie est important à mesurer!

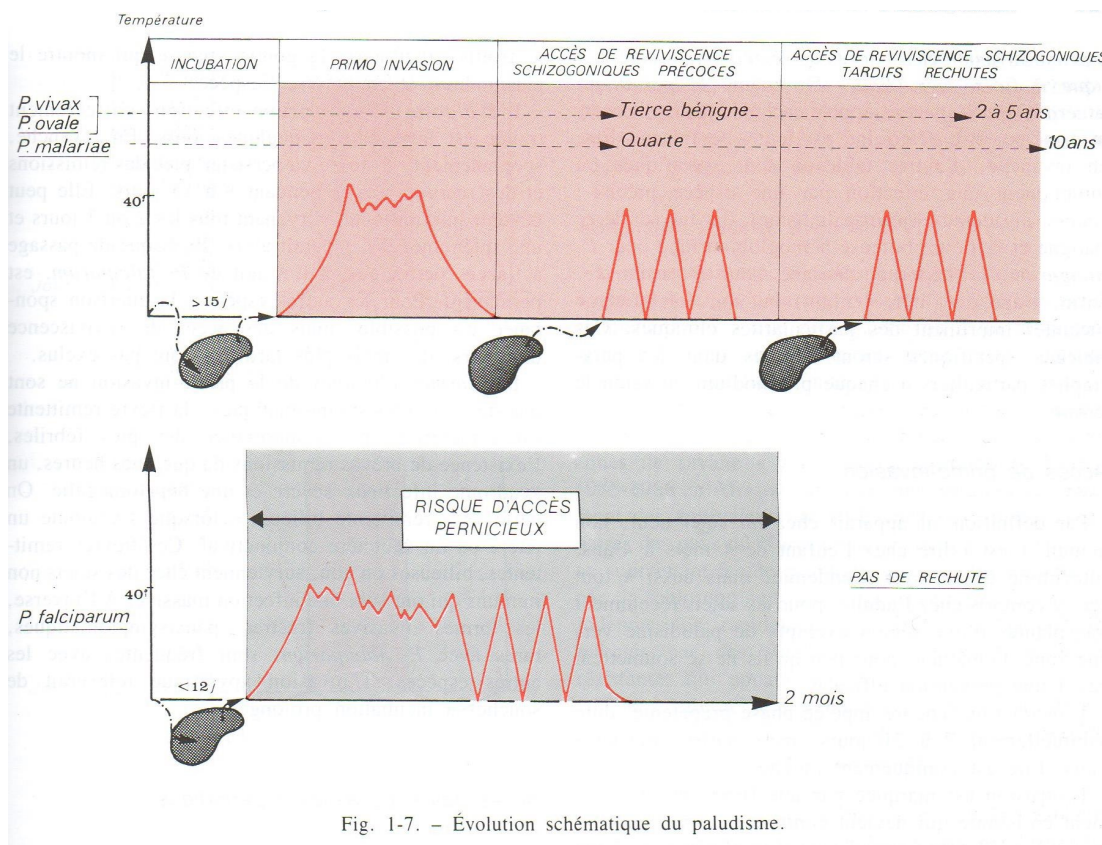


Fig. 1-7. – Évolution schématique du paludisme.

3. Paludisme viscéral évolutif:

Ces formes cliniques sont beaucoup plus rares. Ce sont plutôt des maladies sub-aiguës ou chroniques. Le sujet fait des infections répétées et des infestations massives, il a une semi-immunité, il est mal prémunis.

On les retrouve souvent chez des enfants de 2 à 5 ans dans des zones de transmission saisonnière.

Les signes cliniques sont subaigu ou chronique. Au bout d'un moment, une **anémie** évolue (pâleur asthénie). Le patient sera de plus en plus anémique jusqu'au moment où on trouve le diagnostic et qu'on lui donne le traitement. On peut observer aussi une petite fièvre (38°C) et une splénomégalie car elle essaie d'arrêter les hématies infectées.

C'est embêtant chez les enfants qui sont infectés de façon chronique car ça peut entraîner un retard staturo-pondéral voir dans certains cas, une rupture de la rate.

Le diagnostic est difficile car il n'y a pas beaucoup de parasites dans le sang (hématozoaires). Parfois, dans les pays endémiques, le niveau de diagnostic n'est pas très bon, les gens le font en général sur les gouttes épaisses et le diagnostic sur gouttes épaisses est assez difficile.

Accès pernicieux

1. Neuropaludisme (ou accès pernicieux):

Ca ne concerne que le falciparum, il y a un accès pernicieux qui peut entraîner le décès du patient assez rapidement. Un patient qui vient en garde et qui fait un accès palustre, c'est une urgence.

Il faut absolument instaurer un traitement et contrôler ce traitement par des frottis ou gouttes épaisses. Ca dépend de la parasitémie mais quand elle est supérieure à 10, il faut contrôler tous les 2-3 jours jusqu'à une diminution. Les accès pernicieux ne concernent qu'un petit pourcentage (5%) d'accès palustre à falciparum mais ça peut être gravissime.

Ca provoque une **encéphalopathie aiguë fébrile ou coma fébrile** qui entraîne la mort du patient en 2-3 jours sans traitement. Cela s'associe à des troubles de la conscience, des convulsions, des troubles du tonus, et ça peut se terminer par une défaillance multi-organe. Il y a donc une liste de critère de gravité faite par l'OMS et parmi ces critères de gravité, on a une parasitémie > 5 %.

2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique:

C'est une immuno-allergie à la quinine chez les anciens paludéens mais qui devient exceptionnelle.

Physiopathologie

Différentes manifestations peuvent s'expliquer. La multiplication (ou schizogonie) hépatique est asymptomatique. Donc, l'incubation est asymptomatique.

Les manifestations cliniques, liées à la multiplication (ou schizogonie) **érythrocytaire** sont l'anémie, et au niveau biologique, une augmentation LDH et bilirubine, etc.

La gravité est parallèle au type de souche mais surtout à l'**espèce plasmodiale**. Il y a également l'intensité de la **parasitémie** et l'immunité de l'hôte qui joue un rôle dans la gravité de l'infection.

Dans le cas d'un Pf, il y a un risque d'accès pernicieux et avec certaines souches de Pv un risque d'avoir des accès plus graves qu'avec les autres espèces.

Accès simples

On observe de la fièvre qui est due à l'éclatement des rosaces et à la libération de pigments malariques. Elle est régulière si la libération est synchrone, sinon irrégulière.

L'anémie est également due à la lyse des hématies parasitées et saines.

Tandis que l'hépto-splénomégalie est due à l'hyperactivité de ces organes par leurs fonctions de phagocytose, de synthèse d'Ac, etc.

Risque des femmes enceintes

Les femmes enceintes sont plus exposées au risque d'accès palustre grave. Lors d'accès palustres répétés, il y a une accentuation de l'**anémie**, et donc, une augmentation du risque de mort à l'accouchement. Le paludisme augmente le risque d'avortement, d'accouchement **prématuré** et d'insuffisance pondérale à la naissance. Si la femme est anémique, il y a plus de chance d'avoir des enfants prématurés et plus de risque d'avortement ce qui augmente les risques de mortalité pour les enfants à naître.

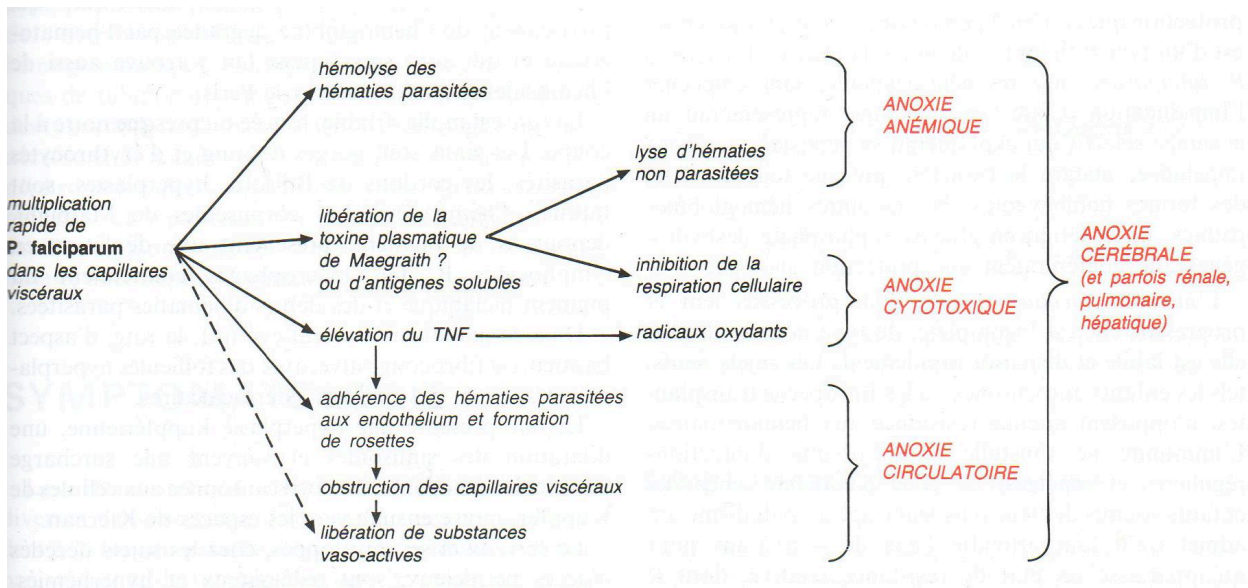
La transmission du paludisme au fœtus est relativement rare ; le véritable paludisme congénital est rare.

La mortalité est donc surtout associée au fait que la mère est anémique et donne naissance à un enfant de faible poids.

En Afrique et en Asie, on sait qu'il y a pas mal de maladies infectieuses par ailleurs, et donc le fait de naître avec un poids faible augmente le risque d'infection.

On va donc traiter les femmes enceintes de façon intermittente par Fansidar. Malheureusement les souches de falciparum deviennent résistantes à ce traitement.

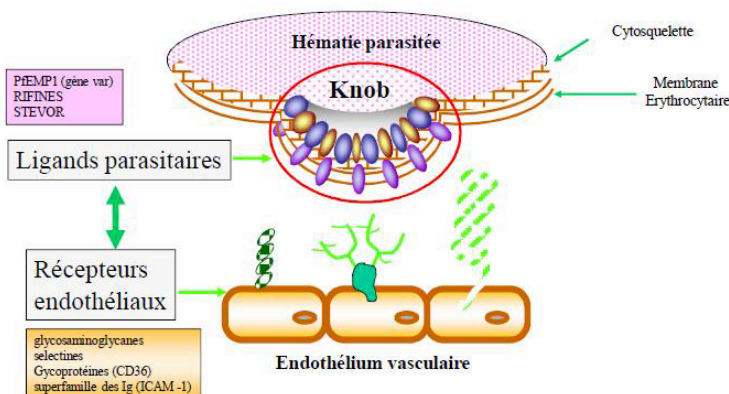
Accès pernicieux



Au niveau de l'accès pernicieux, on a une émission en surface des globules rouges d'antigènes particuliers = les Knob. Ces antigènes se localisent en surface et favorisent l'adhésion à l'endothélium vasculaire et avec les autres hématies, même les non parasitées. Cela va provoquer la création de micro-thrombi parasitaires. C'est ça qui va être responsable de l'éventuelle anoxie cérébrale dans le cas de micro-thrombi dans les capillaires cérébraux. C'est une particularité de l'espèce qui est générée par la présence d'un gène particulier qui permet la formation d'une classe de protéines qui va générer les antigènes particuliers. Le fait d'avoir des antigènes va générer l'adhérence aux hématies, formation de thrombi et libération de substances vaso-actives → anoxie circulatoire pas qu'au niveau cérébral. Ceci est caractéristique du falciparum.

L'hémolyse entraîne une anémie, on aura une anoxie liée à l'anémie mais c'est non-spécifique de l'infection liée au falciparum. Ce qui est spécifique, c'est la libération d'antigènes, une toxine qui va avoir aussi une action sur la lyse d'autres hématies non parasitées et sur l'inhibition de la respiration cellulaire.

Les bases moléculaires de la cyto-adhérence



L'anoxie est due à l'anémie, l'effet cytotoxique et les problèmes circulatoires (micro-thrombi capillaires) qui provoquent la mort ou le coma du patient.

Résistance

Les parasites rentrent dans les hématies en reconnaissance et les récepteurs reconnaissent des antigènes présents sur les parasites. Donc, dans le cas de l'**immunité innée**, pour le *P. vivax*, les patients qui n'ont pas d'antigène **Duffy** (récepteur) sur leurs globules rouges seront protégés de l'infection (d'où l'absence de cette espèce en Afrique inter-tropicale) même si certaines publications récentes ont montré que d'autres antigènes interviennent également puisque certains patients sans antigène Duffy ont quand même été infectés par du vivax. En tout cas, l'antigène Duffy intervient dans la reconnaissance du Pv et l'internalisation du parasite.

Les patients **drépanocytaires** (Hémoglobine S) sont naturellement résistants à l'infection au falciparum. C'est pas spécialement un avantage par rapport au Pf car on peut guérir du falciparum alors que la drépanocytose est une sale maladie.

L'immunité **acquise** (=prémunition): humorale (détectée) et cellulaire (difficilement mesurable).

Pour ce qui est de l'immunité cellulaire, c'est surtout elle qui intervient mais on peut difficilement le mettre en évidence. Ce qu'il faut savoir, c'est qu'il existe une immunité contre le plasmodium mais elle ne garantit pas une protection à vie. Elle est lente et progressive, non stérilisante. Elle peut diminuer si l'individu n'est plus entretenu par les piqûres régulières. Il va, au bout d'un certain temps (12-18 mois), perdre sa semi-protection. En effet, elle est incomplète, pas éternelle. S'ils quittent leur pays d'origine d'endémies et veulent y revenir par après, ils devront prendre une prophylaxie.

Diagnostic

- Biologique non spécifique:
 - ▶ Hémogramme, tests hépatiques, tests inflammatoires
- Direct:
 - ▶ Frottis-goutte épaisse
 - ▶ Recherche d'antigènes sanguins
 - ▶ Détection d'ADN par PCR (confirmation)
- Indirect:
 - ▶ Sérologie (banques de sang pays industrialisés, épidémiologie) → Pas en aigu

Le diagnostic peut se faire par un diagnostic spécifique et le gold standard diagnostique est le **frottis-goutte épaisse**. Souvent, la goutte épaisse n'a d'intérêt que si le frottis est négatif. Au labo, on fait directement un frottis et puis seulement une goutte épaisse. Certains labos complètent par une recherche antigénique, mais ce n'est pas suffisant pour établir le diagnostic, il faut toujours regarder au microscope.

Diagnostic non-spécifique

1. Hémogramme:

On fait toujours une biologie quand on a une suspicion d'infection à plasmodium. On note une anémie qui peut être plus importante si le cycle s'est déjà fait depuis plusieurs jours. L'anémie hémolytique est constante. On note surtout une hypo-plaquettose qui est relativement constante dans l'accès à falciparum. La leucocytose, on ne regarde pas trop parce que ça varie trop. En effet, on observe une augmentation des PNN en cas d'accès pernicieux et de primo-invasion, tandis qu'on aura une diminution des PNN si on a un accès de reviviscence. Ce n'est pas quelque chose qui va nous aider à déceler l'infection spécifique.

D'autres signes biochimiques peuvent être pris en compte, surtout en cas d'accès pernicieux. La glycémie peut être diminuée mais ce ne sera pas majeur dans le diagnostic. Par contre en général, on peut avoir une CRP peut être élevée mais faiblement (30-40). La CRP augmente souvent la première, puis on peut avoir une accélération de la vitesse de sédimentation.

Suite à l'hémolyse, on a une augmentation de la bilirubine et de LDH mais ça dépend de quand on fait la prise de sang (début de diagnostic ou patients a fait plusieurs cycles de multiplication). Les transaminases peuvent également être augmentées. Et en cas d'accès pernicieux, on peut avoir des troubles de la coagulation.

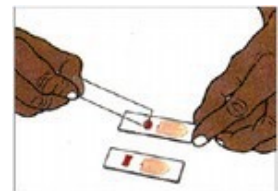
On voit une diminution des plaquettes surtout avec Pf.

Diagnostic spécifique direct (= parasitologie)

1. Frottis mince:

Le frottis permet de faire le diagnostic de l'espèce. D'abord, il permet de dire s'il y a ou pas un parasite, faire le diagnostic de l'espèce et **donner la parasitémie** (en % d'hématies parasitées: >5% est le critère de gravité). C'est la première chose qu'on fait. Il a la même sensibilité que les tests rapides en tout cas pour le falciparum (100 à 300 parasites/microl).

Quand on demande au biologiste un frottis, le temps de réalisation est de 1h ou 2h.



2. Goutte épaisse:

C'est une goutte de sang séché et coloré. Elle n'a d'intérêt que si le frottis est négatif car c'est 10 fois plus sensible. Si le frottis est positif, la goutte épaisse ne sert pas. La sensibilité est bien meilleure (10 à 20 parasites/microl) mais le temps de réalisation est plus long (4h), c'est pour ça qu'on préfère d'abord faire le frottis et en plus, c'est beaucoup plus difficile au niveau microscopique. C'est plus difficile de faire une parasitémie.



Chaque espèce a ses particularités. On préfère voir les parasites sur les hématies que plic ploc sur la lame. Sur les gouttes épaisses, on peut faire un décompte en fonction du nombre de globules blancs. Quand on fait un suivi d'une parasitémie, la dernière parasitémie se fait sur la goutte épaisse, car le frottis devient négatif. On rend ainsi un nombre de parasites par mm³, et on rapporte tout ça au nombre de globules blancs.

On peut avoir des associations. Ce qui est important, c'est le falciparum. Par contre, on peut avoir des associations falciparum et autres espèces, ça peut avoir son importance. A liège, on fait des PCR pour savoir s'il faut donner un traitement éventuel sur les formes hépatiques.

Diagnostic différentiel

- Infection à Babesia (microti, divergens):

On peut faire des diagnostics différentiels avec d'autres protozoaires transmis par des tiques: les Babesias. Ça ressemble au plasmodium mais contrairement aux anophèles, les tiques préfèrent les pays froids aux pays chauds: Europe ou Usa (pas Afrique).

Il y a une hémolyse aiguë et des complications cardiaques et rénales.

- Fièvres tropicales:

- Dengue
- Fièvres hémorragiques
- Typhoïde

Mais on commence toujours par penser au paludisme.

Tests rapides

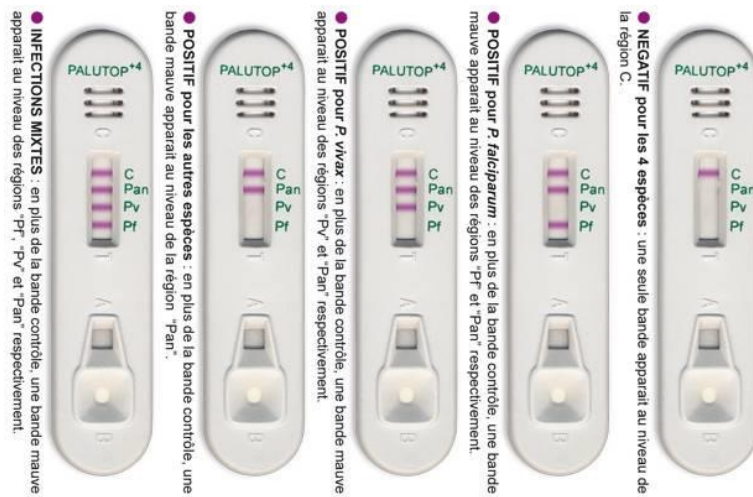
2 bandes > 3 bandes > 4 bandes. Il y a toujours Pf (HRP-2 ou p-LDH) ; et un autre pan ou pv + pan (aldolase ou p-LDH). Attention > Persistance de HRP2 1 mois après traitement.

Pour le falciparum, l'antigène le plus utilisé est l'histidine rich protéine. Il persiste un mois après un traitement. Ce n'est pas vrai pour les 2 autres antigènes utilisés. Si un frottis est négatif mais un antigène positif, il faut se demander si:

- Le patient a reçu le traitement
- Faux positif → On résout le problème en faisant une PCR sur le sang, d'où l'importance de ne pas poser le diagnostic seulement sur la recherche d'antigènes.



Recherche d'Ag plasmodiaux.



Tests immunochromatographiques méthode sandwich de capture

- **HRP-2: histidine rich protein: Pf**
 - > Produite par stades asexués+gamétocytes jeunes de Pf
 - > Exprimée en surface du GR et diffuse dans plasma
 - > **Persiste plusieurs semaines après guérison**
- **Aldolase : pan Plasmodium**
 - > Enzyme de la glycolyse des *Plasmodium*
 - > **Éliminée directement après traitement**
- **pLDH: spécifique ou pan**
 - > Enzyme de la glycolyse de *Plasmodium* produite par les stades sexués et asexués
 - > **Éliminée directement après traitement**

Quels sont les avantages et les inconvénients?

- Limite de détection: 100 parasites / μ l soit parasitémie de 0,002% (limite recommandée par OMS)
- Sensibilité: toujours meilleure pour détection de HRP-2 (sensibilité des tests pour Pf de 98 à 100%)
- Si répétition: ne pas attendre le pic fébrile pour prélever un antigène (jusqu'à 4 fois à 12 h d'intervalle).

Sérologie

La sérologie n'est pas utilisée en urgence, rétrospectif, épidémiologie et banque de sang. Elle n'est utilisée que dans les banques de sang pour screener les donneurs ayant vécu ou ayant été en contact avec les pays endémiques.

- Immunofluorescence indirecte: le plus utilisé
 - ▶ Pf, Pv, Po
 - ▶ Seuil $\geq 1 / 20$
- ELISA : Pb de faux positifs

Tests moléculaires : PCR

Ce n'est pas un test pas utilisé en première ligne, seulement quand on arrive pas à identifier l'espèce. Ca aide dans les infections **mixtes**, c'est important pour traiter les formes hépatiques. La sensibilité du test au P. ovale est basse (5%).

- Peu utilisés en routine
- Intérêt:
 - ▶ Faux positifs en tests rapides avec microscopie négative
 - ▶ Identification des non Pf ou formes douteuses ou difficiles à identifier (formes atypiques)
 - ▶ Infections mixtes (traitement des formes hépatiques)

Traitement

En Afrique, il y a plus de 70% de résistance à la chloroquine (ce n'est que pour Pf). Celle-ci n'est donc plus recommandée par l'OMS. Donc, on donne toujours des associations de dérivés d'artémisinine avec un autre anti-paludique.

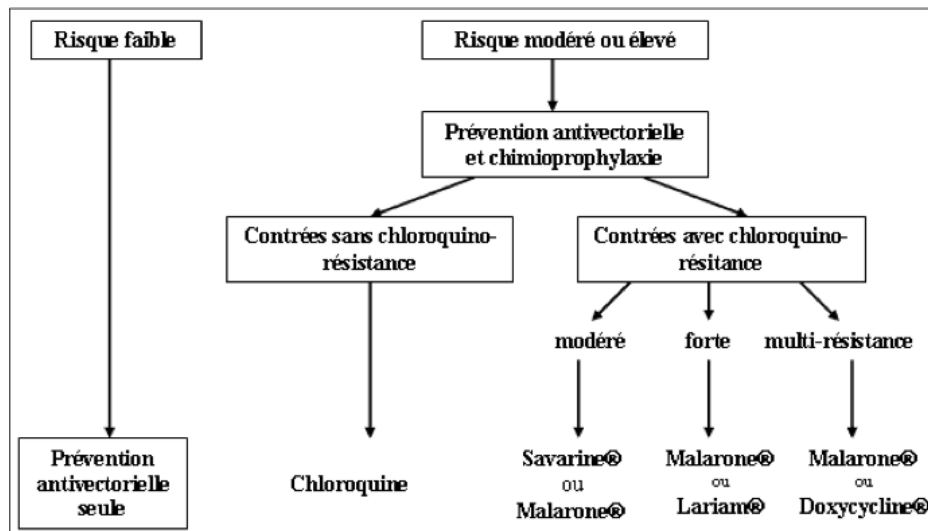


Traitements actuels en Europe:

- Pf non compliqué: Malarone si Pf (atovaquone/proguanil) pendant 3 jours
- Pf sévère: Quinine I.V. relayée par un traitement po ou artésunate
- Pv, Po, Pm: Chloroquine sulfate + 14 jours de primaquine (formes hépatiques Po, Pv)

L'Artésunate est utilisée en Belgique en IV si parasitémie très élevée car il est le plus efficace en cas d'infections graves.

Les dérivés de l'artémisinine sont les plus utilisés, les plus récents aussi. Malheureusement, on a déjà trouvé des souches résistantes en Asie du sud-est (Cambodge, Thaïlande, Vietnam), mais pas encore en Afrique.



Prophylaxie

Les centres de conseil aux voyageurs permettent de se renseigner sur les risques. Il faut aussi éviter de se faire piquer (vêtements longs, répulsifs, moustiquaires). Les **moustiquaires** sont aussi très utiles pour les locaux, surtout les femmes enceintes. Il faut également utiliser une chimioprophylaxie adaptée pour voyager dans un pays d'endémies.

Tandis que pour les voyages d'affaires (hôtels climatisés), on prend un médicament avec soi mais on ne prend pas de prophylaxie. Pour la chimioprophylaxie, les zones d'endémie palustre sont divisées en 3 groupes correspondant au niveau de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine: pays du groupe I (pas de R.), pays du groupe II (R. modérée) et pays du groupe III (R. élevée ou multiR.)

La posologie:

- Chloroquine: 100mg/jour à commencer le jour du départ et à poursuivre 1 mois après le retour.
- Savarine (chloroquine + proguanil): 1cp par jour à commencer le jour du départ et à poursuivre 1 mois après le retour.
- Malarone: 1cp/j à commencer le jour du départ et à poursuivre pendant 7 jours après le retour.
- Lariam: 1cp/semaine à commencer une semaine avant le départ et à poursuivre 1 mois après le retour
- Doxycycline: 100mg/jour à commencer le jour du départ et à poursuivre 1 mois après le retour.

Conclusion

En Belgique, on a une 15aine de cas par an. 90% des cas de paludisme importé est du **falciparum**, puis vivax / ovale / malariae. Il faut vraiment faire attention aux formes mixtes. C'est toujours une urgence.

Le diagnostic repose encore et toujours sur la microscopie (= diagnostic d'urgence!). Les tests rapides aident au diagnostic mais ce n'est pas nécessaire. Ils sont de plus en plus utilisés dans les pays d'endémie. Le vaccin de l'OMS va certainement aider mais il faudra voir dans quelques années ce que ça va donner.

Le frottis, on regarde le nombre d'hématies parasitées même s'il y a un poly-parasitisme, c'est-à-dire qu'il y a plusieurs parasites dans une hématie, on n'en compte qu'une. Et quand on fait une appréciation quantitative sur la goutte épaisse, il n'y a pas d'hématies, elles sont toutes lysées, donc on compte le nombre de GB et le nombre de parasites. Puis, on fait un hémogramme et on regarde le nombre de GB/mm³ puis on rend le nombre de parasites/mm³.