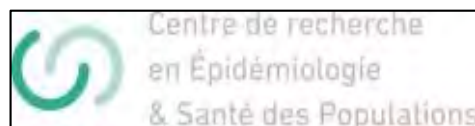


Tour d'horizon : Paludisme, Chagas, Babésiose

Pr. Stéphane Jauréguiberry

- Service des maladies infectieuses et médecine tropicale, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France
- CESP INSERM / Université Paris Saclay, France
 - Centre National de Référence du Paludisme
 - Société de Médecine des Voyages



Paludisme

Zones à risque de paludisme

3,2 milliards personnes exposées
En 2019 : 229 millions de cas
409 000 décès

■ No malaria
■ Limited risk
■ Malaria transmission
■ Mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum*

Emergences :
Résistances ACT
Résistance vectorielle
Modifications
comportementales vectorielles

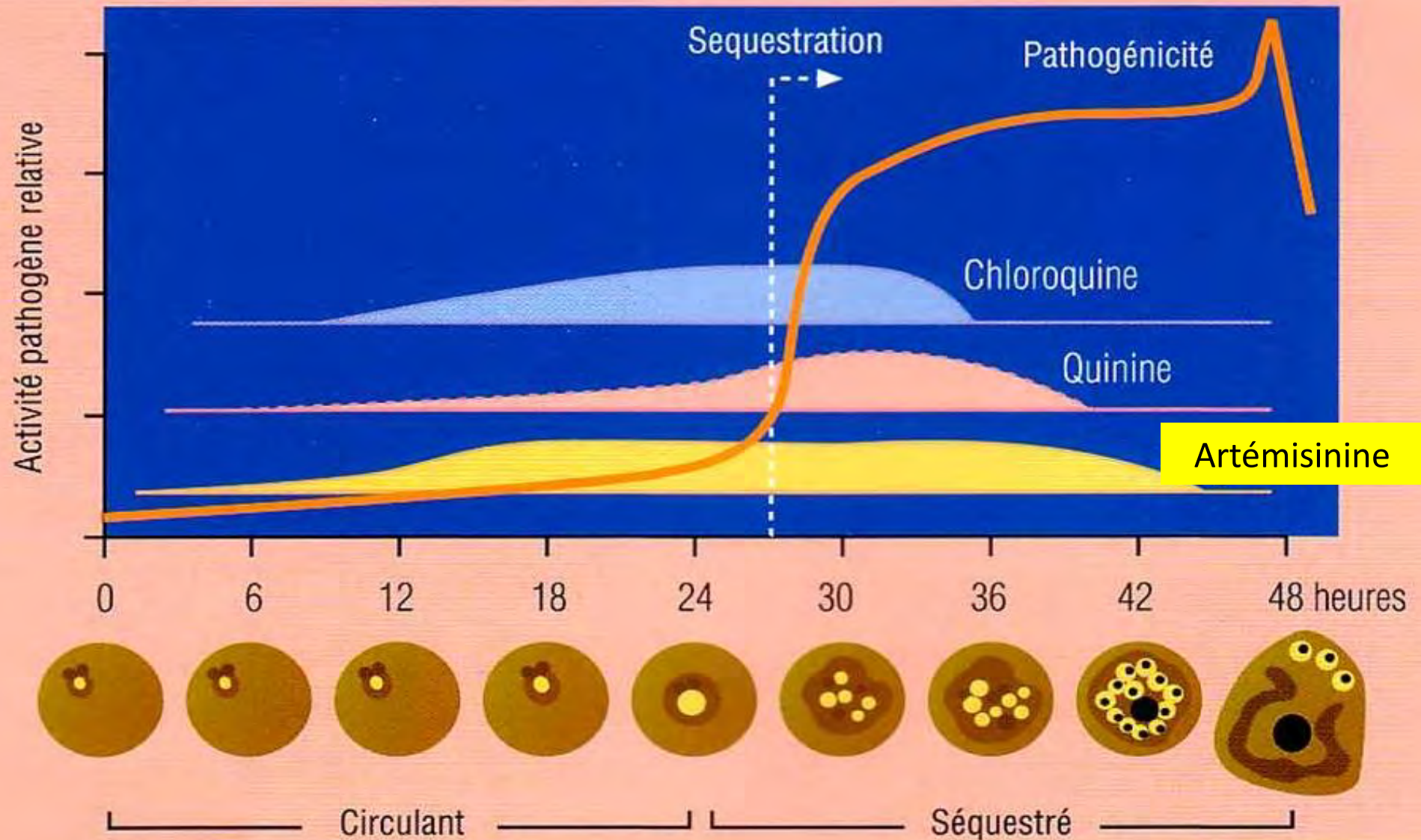
A l'importation

Environ 4000 cas/an
350 cas graves
En augmentation
(2000 : 6,4% - 2019 : 14,8%)
Léthalité : 0,35%, c/o PG : 2,5%

99 %

P. falciparum : 88%

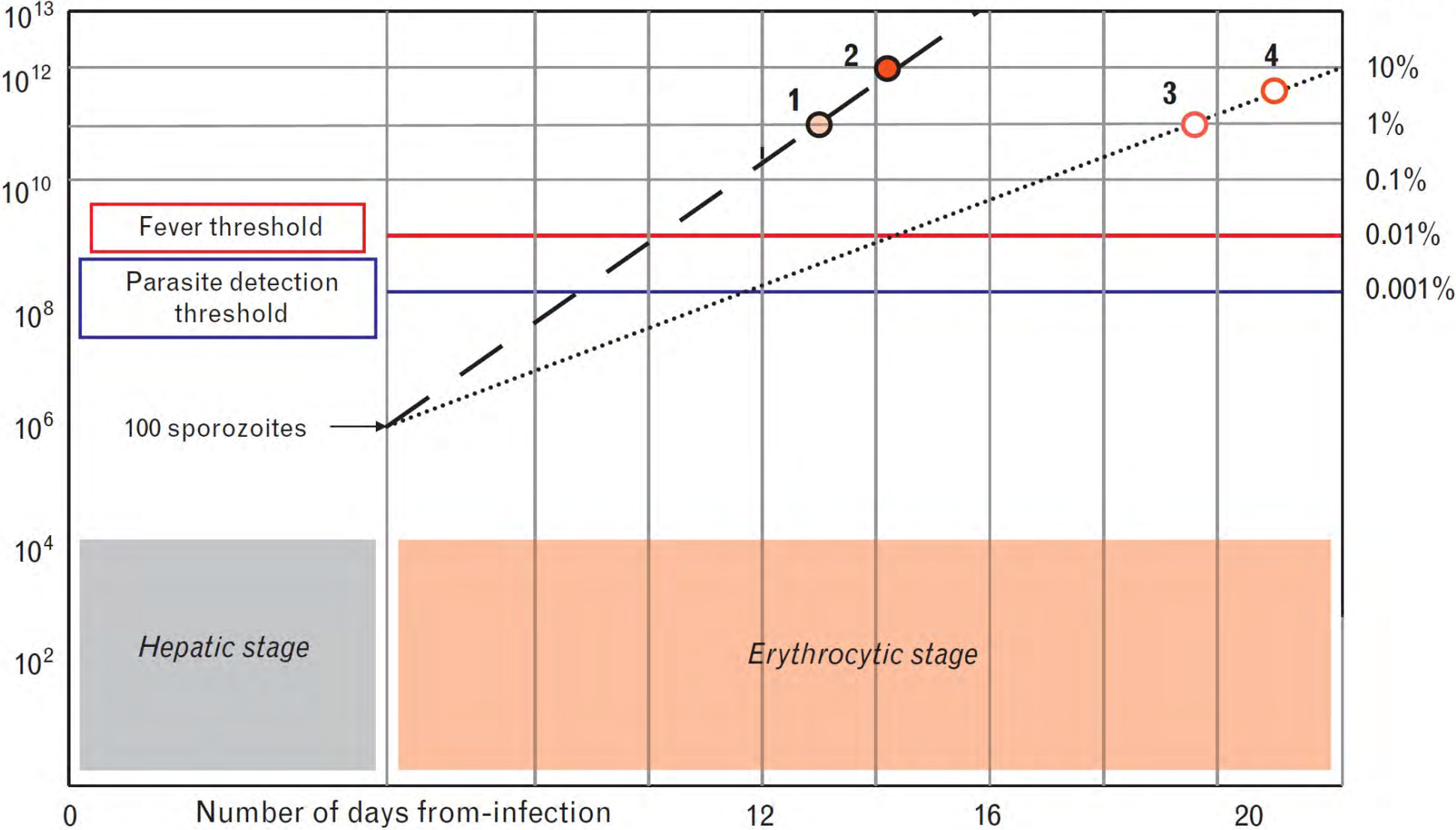
Activité de 3 thérapeutiques antipaludique en fonction de l'âge parasitaire intra-érythrocytaire de *P. falciparum* (White *et al.* 1989)



Diagnostic de la maladie

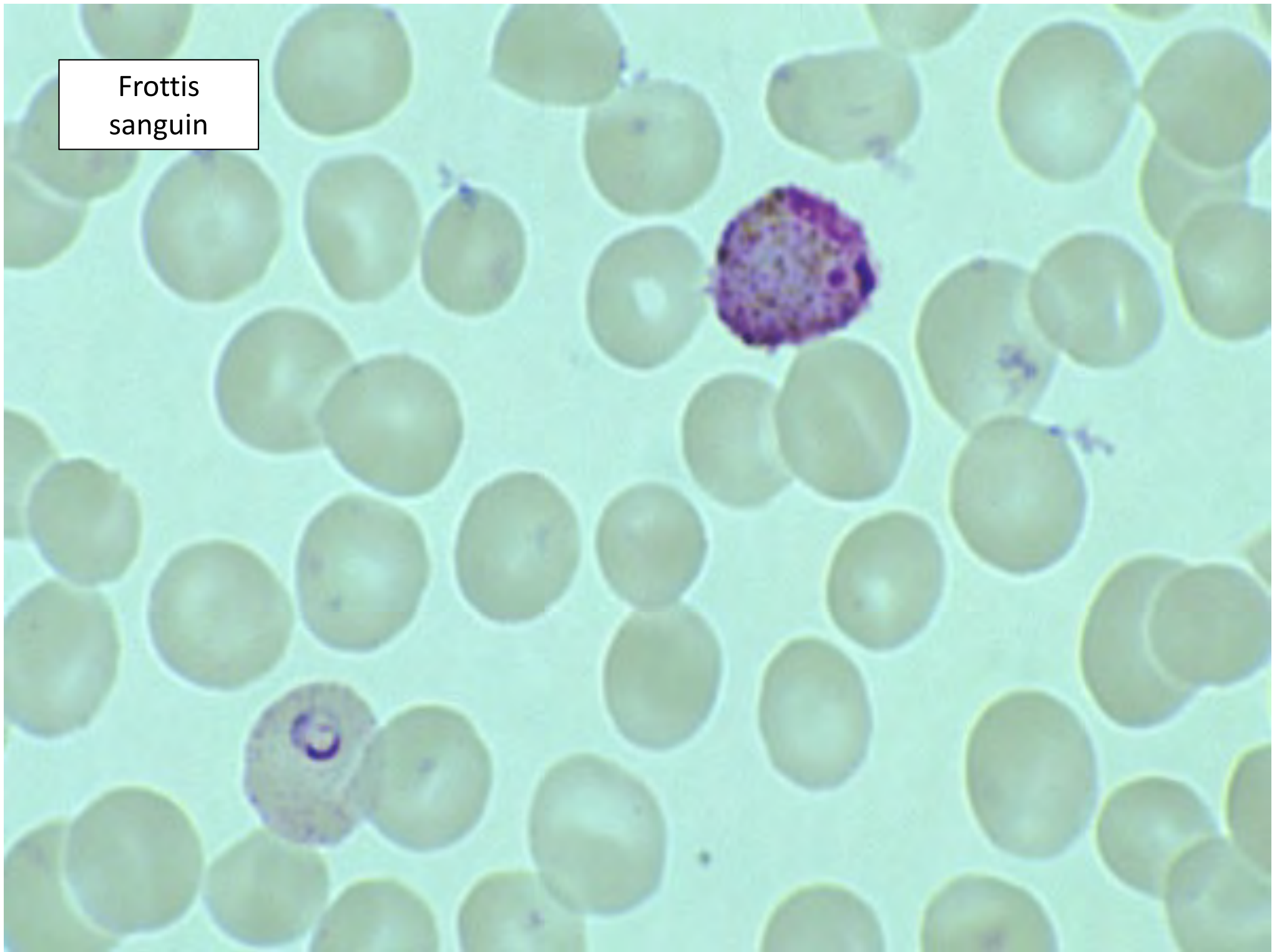
Total body parasite load

Parasitaemia



- Frottis sanguin et TDR avec HRP₂
- Frottis/Goutte épaisse (ou QBC ou PCR)
- Δg dans les 4 heures (doit être rendu 2h après réception du prélèvement) !!
- Objectif : *P. falciparum* +++
 - Détermine la parasitémie (critère de gravité)

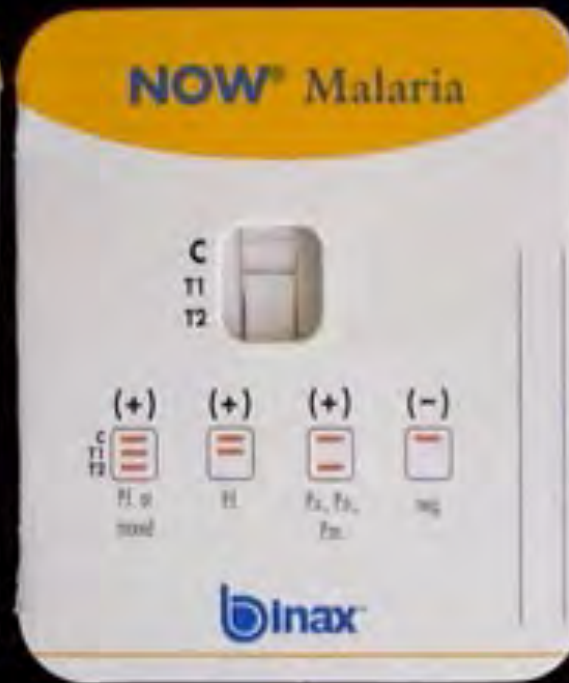
Frottis
sanguin



TDR



A



B



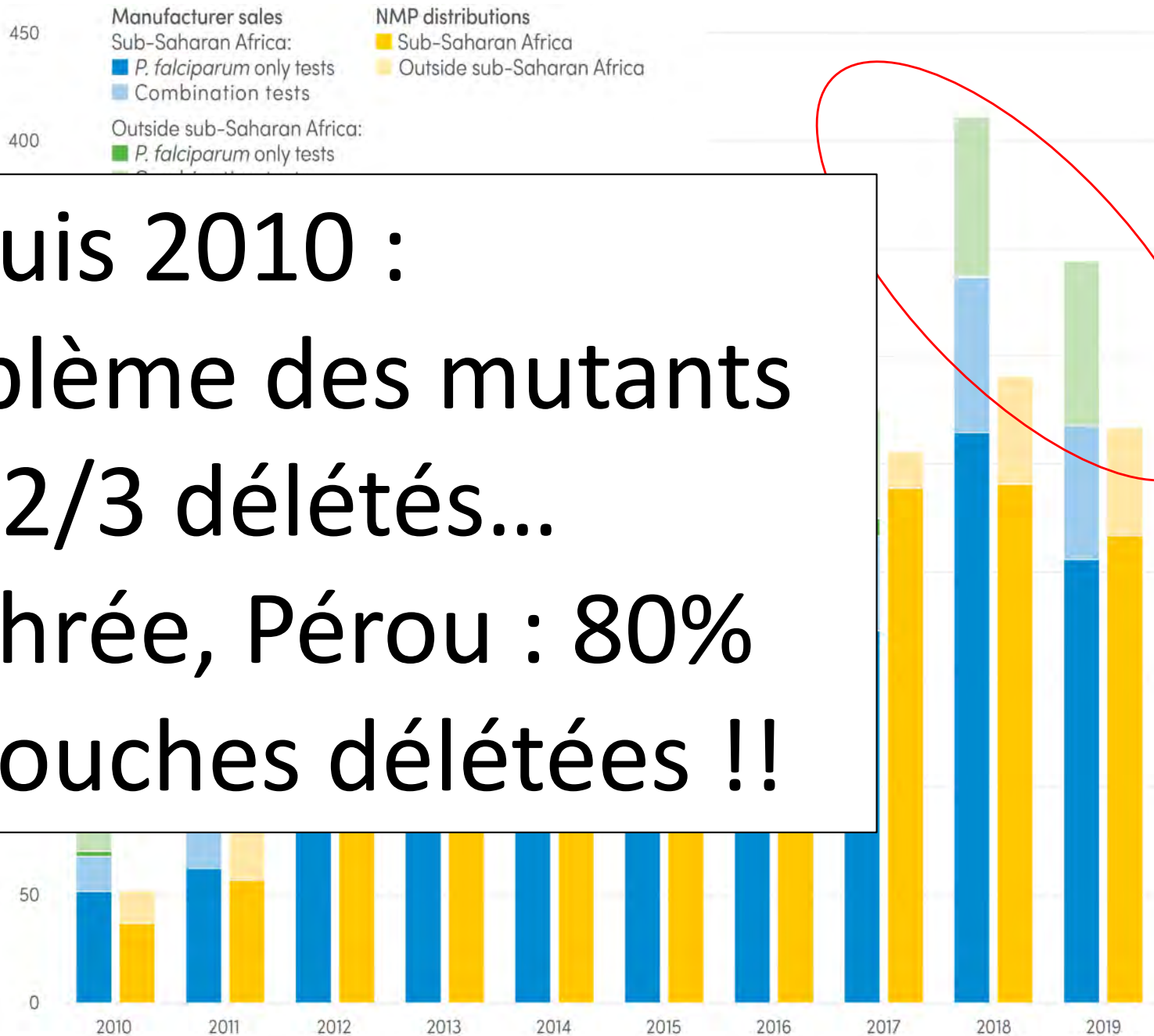
C

Mérites comparés

Test	Seuil de sensibilité	% d'hématies parasitées	Biomasse parasitaire (p=parasite)
Frottis mince, TDR	10^{-3}	0,002 %	100 p/ μ L
GE	10^{-4}	0,0002 %	10 p/ μ L
PCR, LAMP*	10^{-5} à 10^{-7}	0,00002 %	0,005 p/ μ L à 1 p/ μ L

* : Loop mediated isothermal amplification

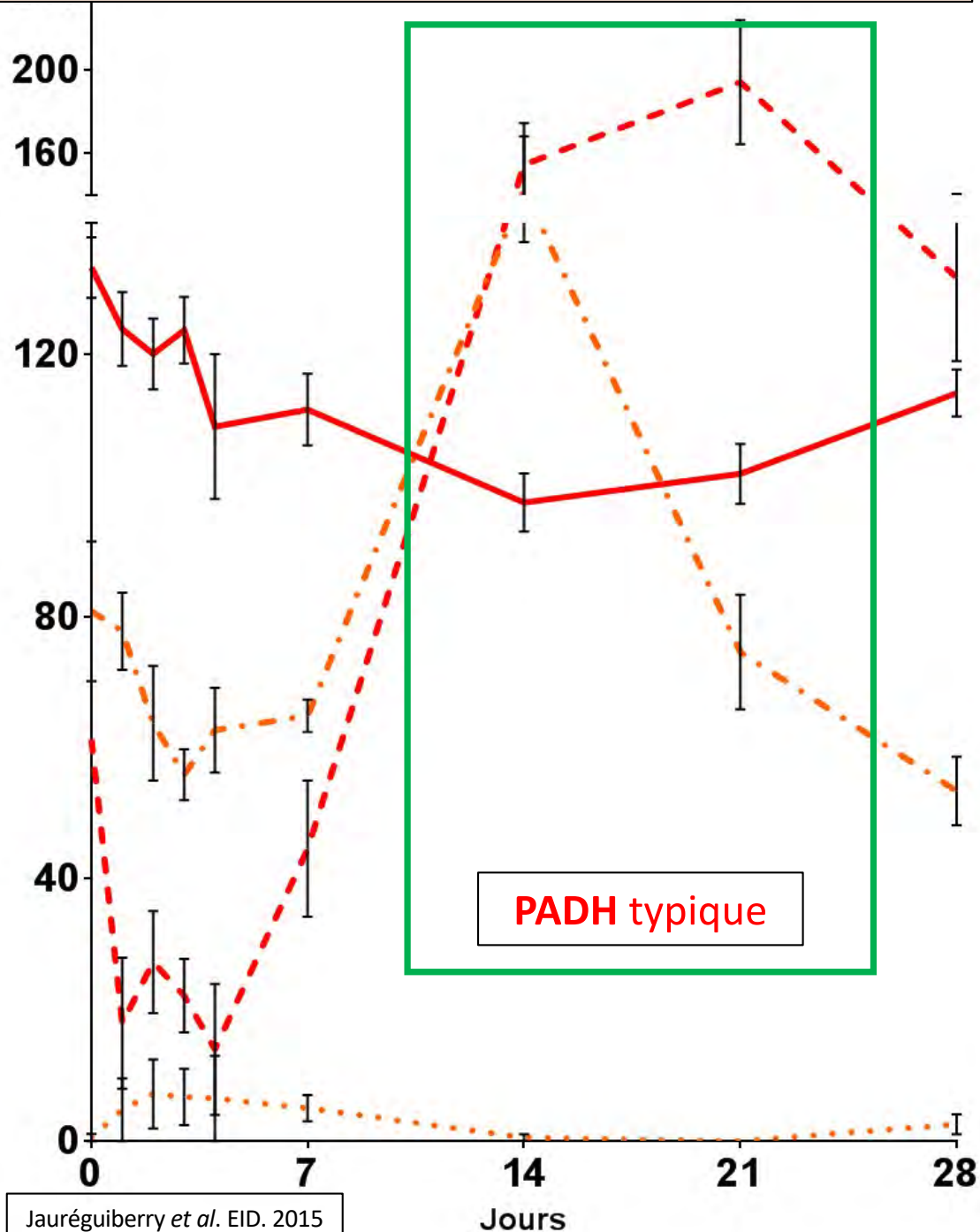
ZE couverture et recours au TDR



Depuis 2010 :
problème des mutants
HRP2/3 délétés...
Erythrée, Pérou : 80%
de souches délétées !!

Diagnostic de la PADH...

Expérience hors zone d'endémie



Hors zone d'endémie
Jusqu'en 2011...
Efficacité conforme à la
littérature

Zoller, *et al.* EID. 2011

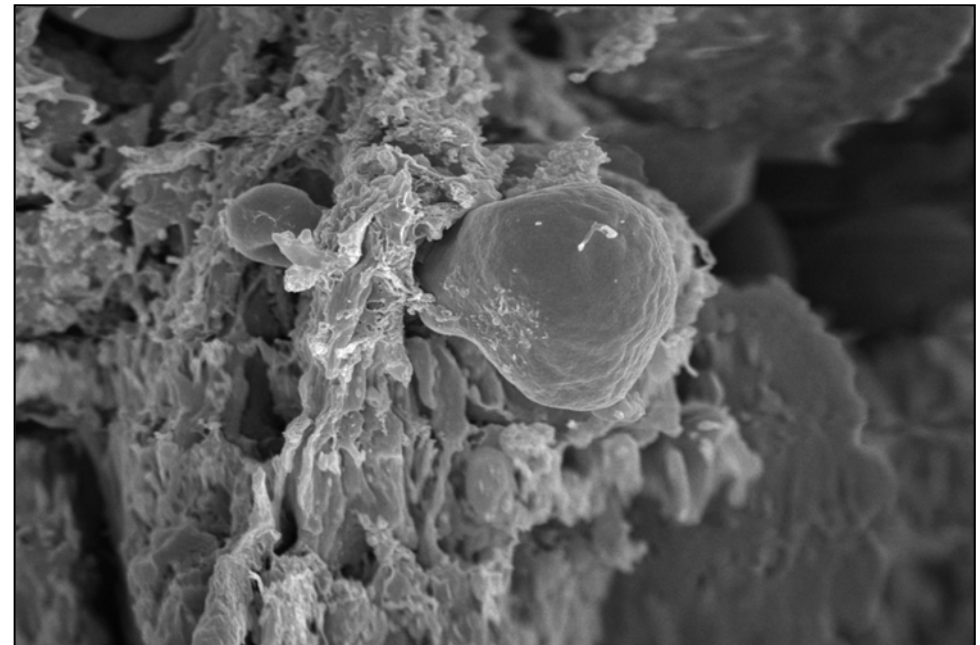
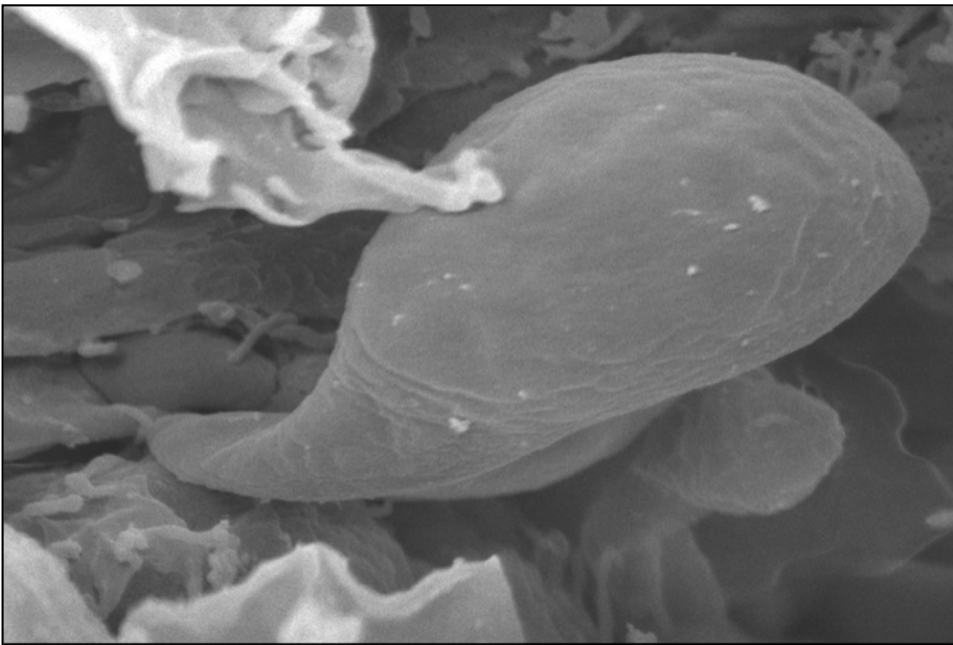
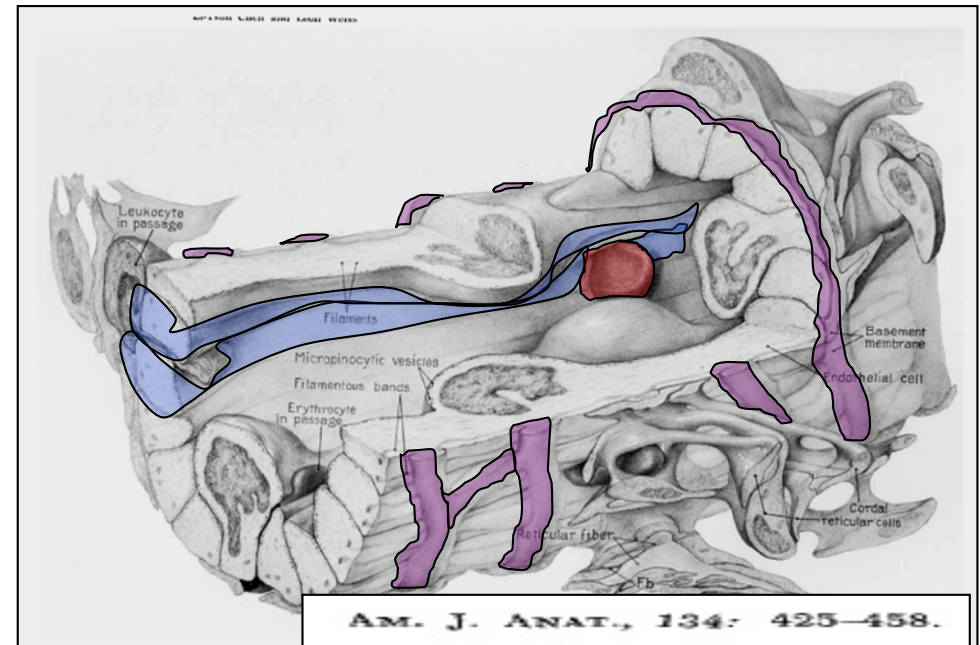
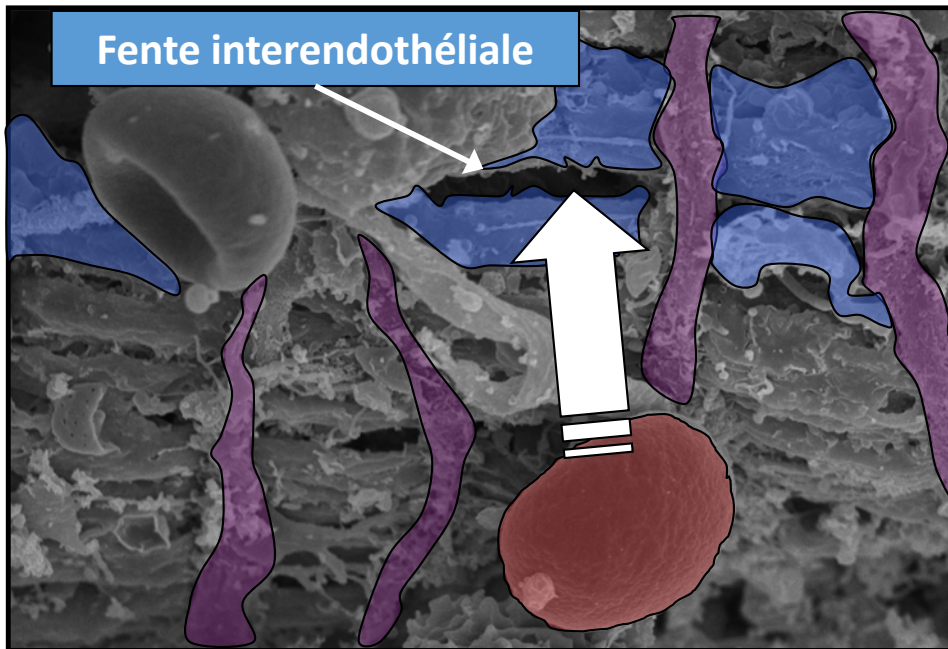
Tolérance :
ANEMIE
HEMOLYTIQUE
DIFFEREE !

Pas sous Quinine
Causes habituelles : non
20 à 30%
A l'import,
En Afrique, en Asie

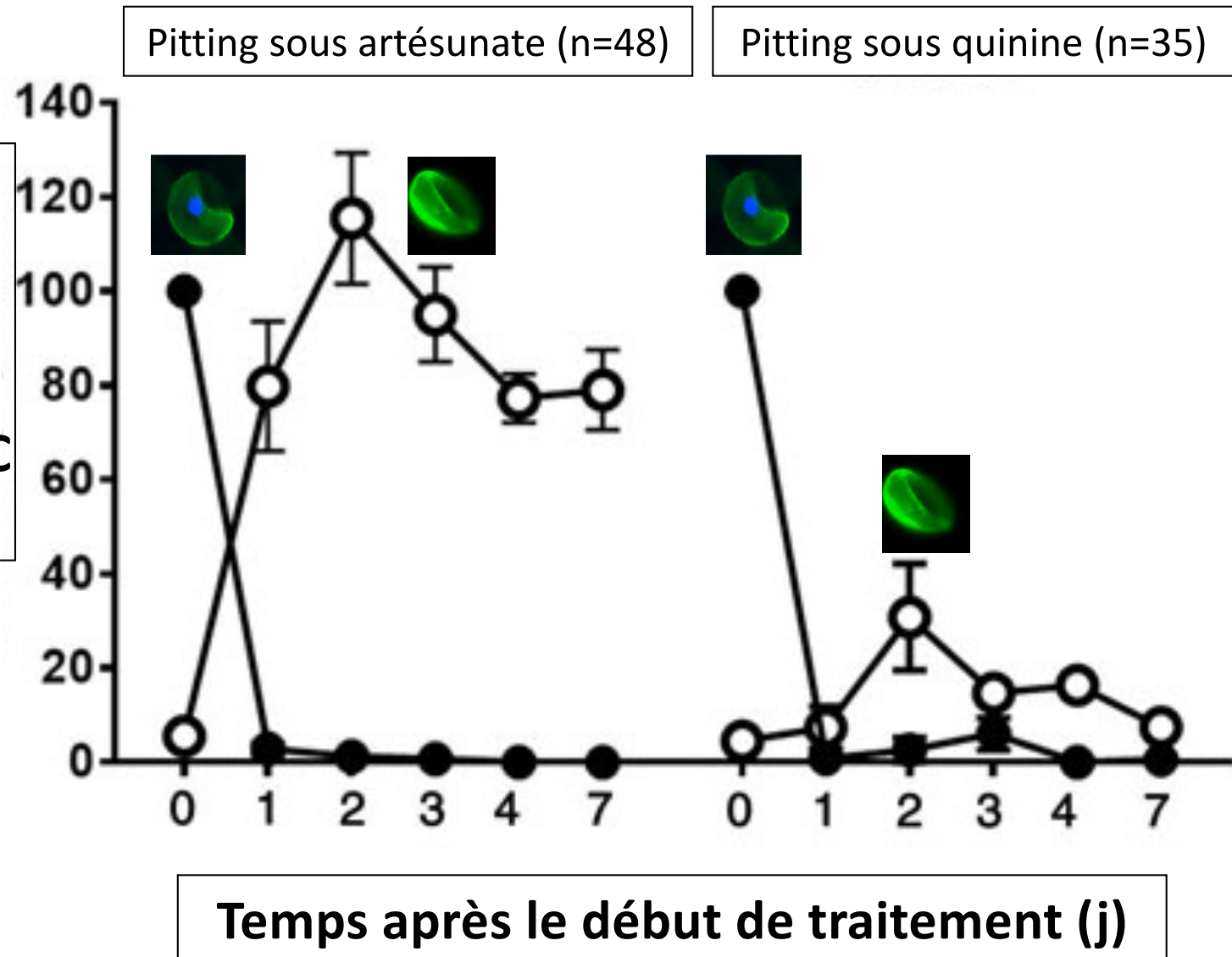
PADH typique

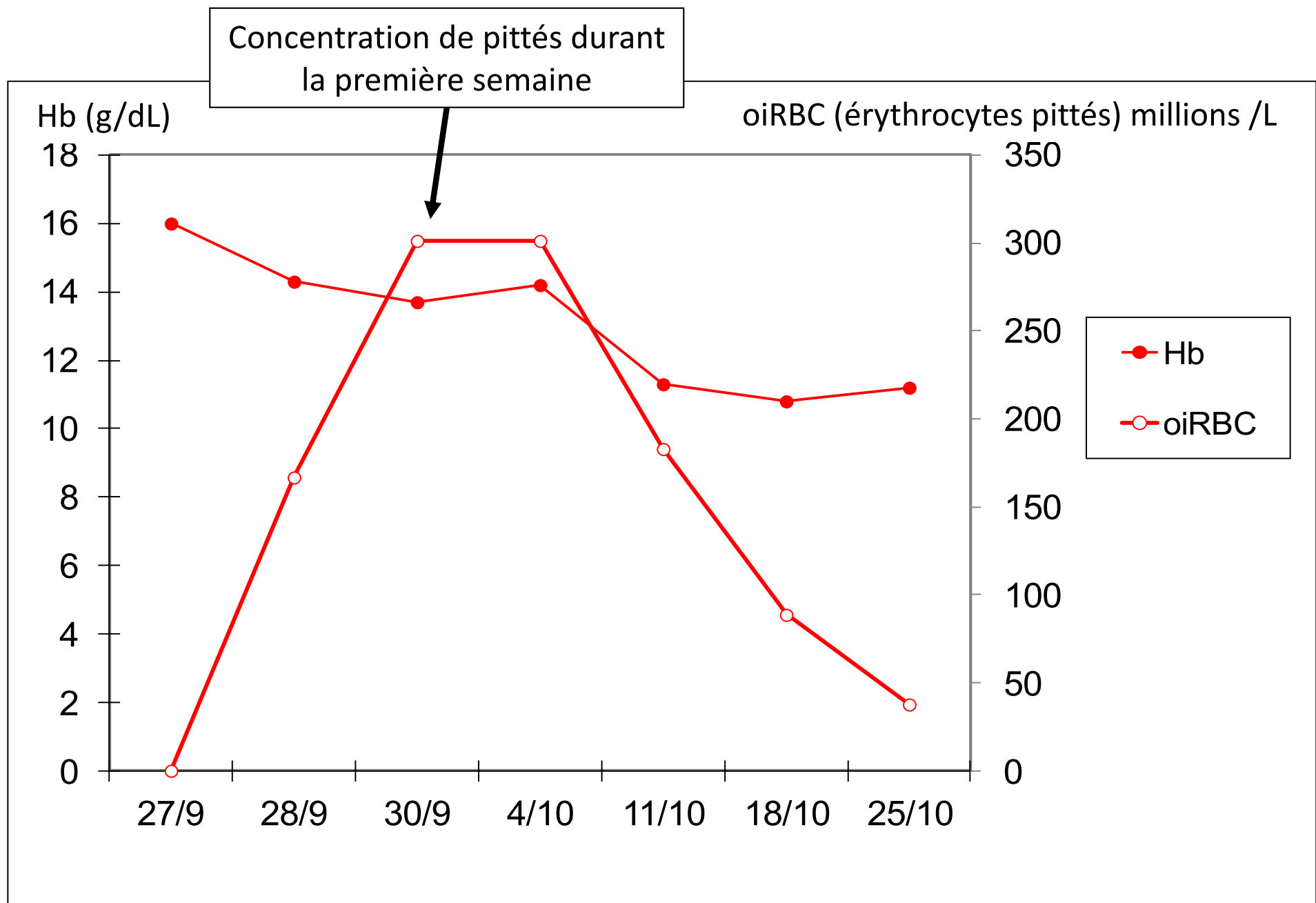
Zoller 2011
Buffet,
Jauréguiberry 2013
Jauréguiberry,
Ndour 2014
Rolling 2014
Jauréguiberry 2015
Kurth 2015
Plewes 2015
Rolling 2013
Sowunmi 2015
Roussel 2021

Microstructure filtrante : paroi des sinus spléniques



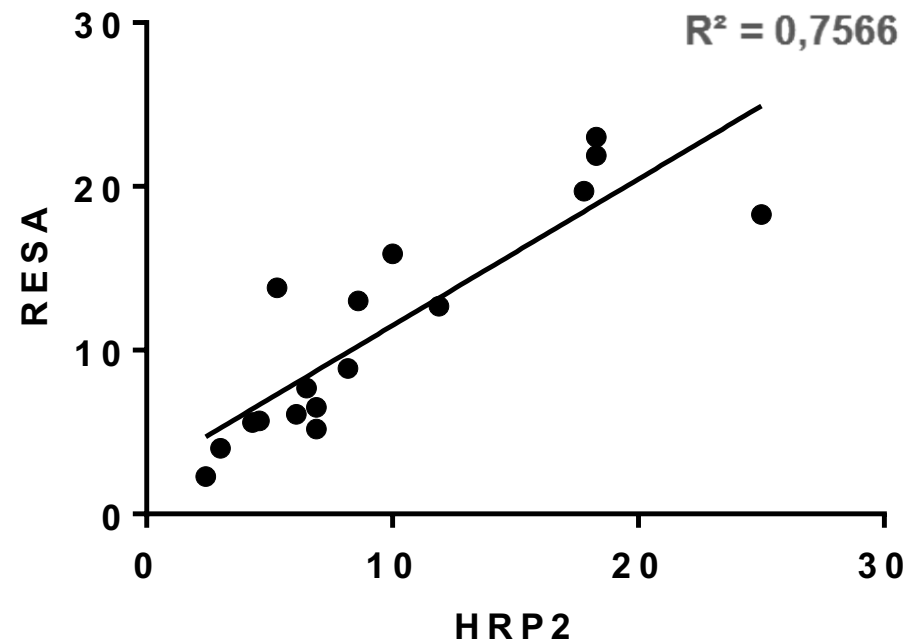
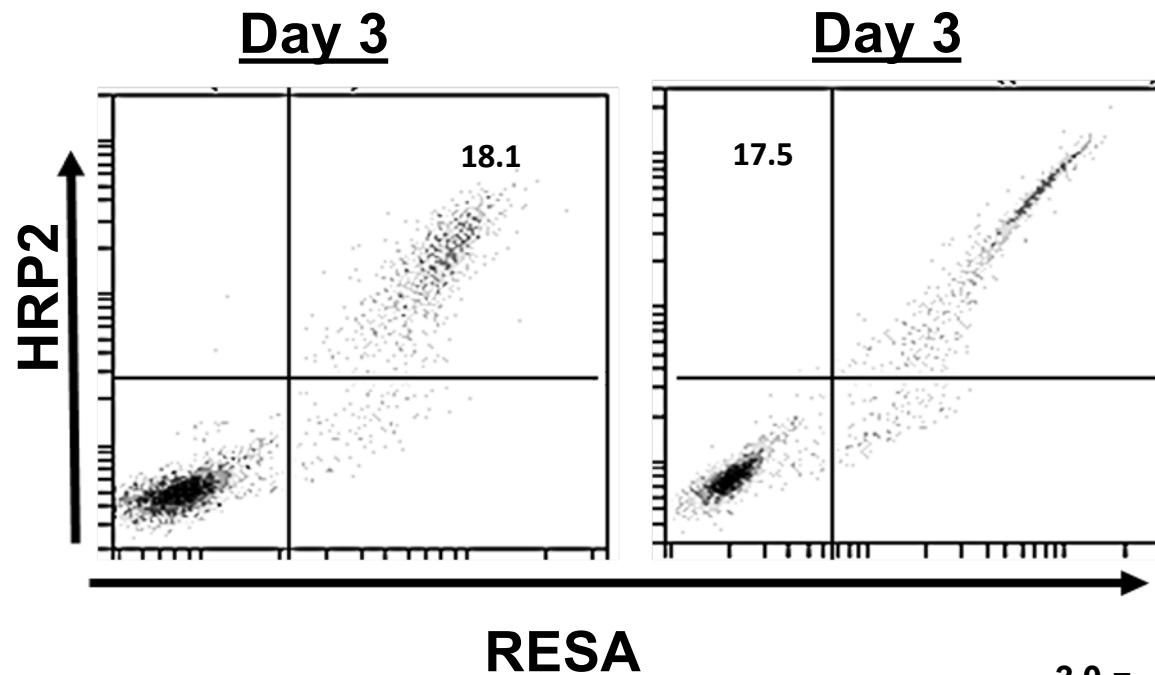
(Nombre
d'érythrocytes
de chaque sous
populations
/ Nombre d'iRBC
à H0) x 100



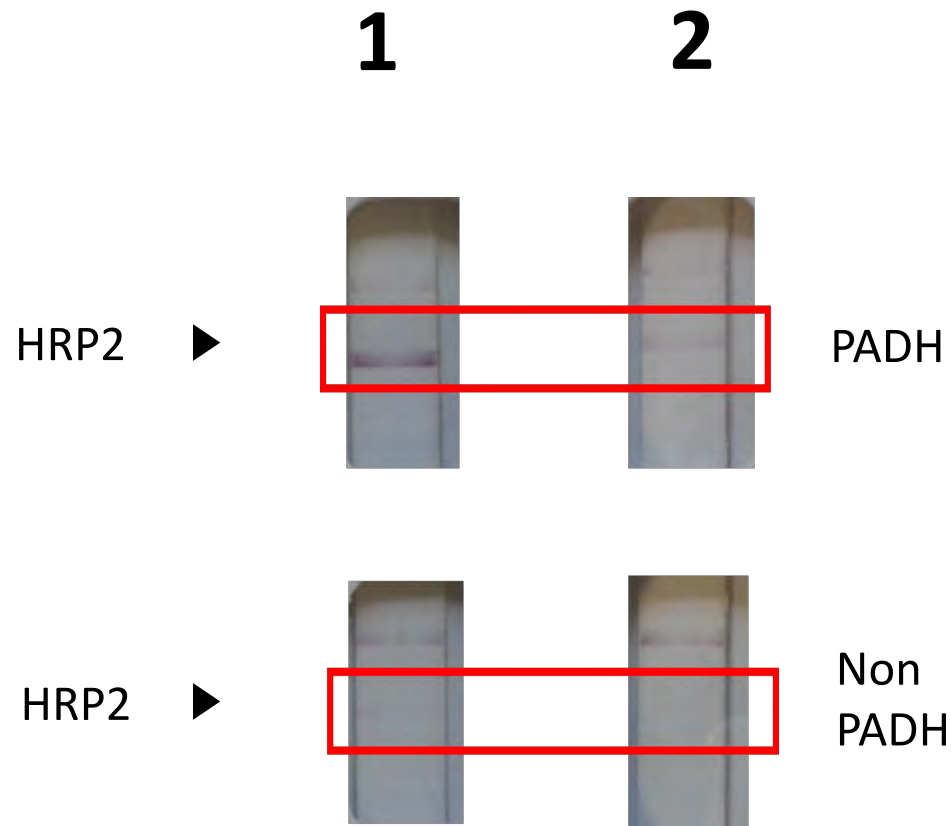


Marqueur prédictif du risque de PADH ?

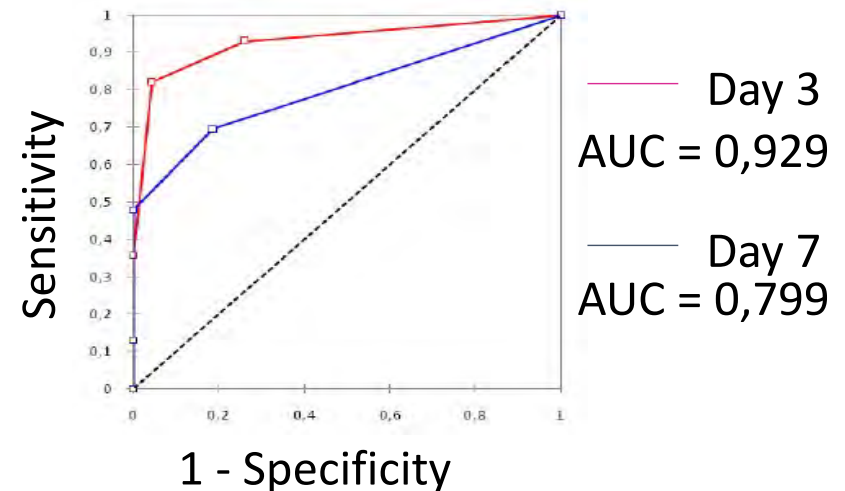
Corrélation oiRBC et HRP2



Titration de l'HRP2 par bandelette HRP2 à J3



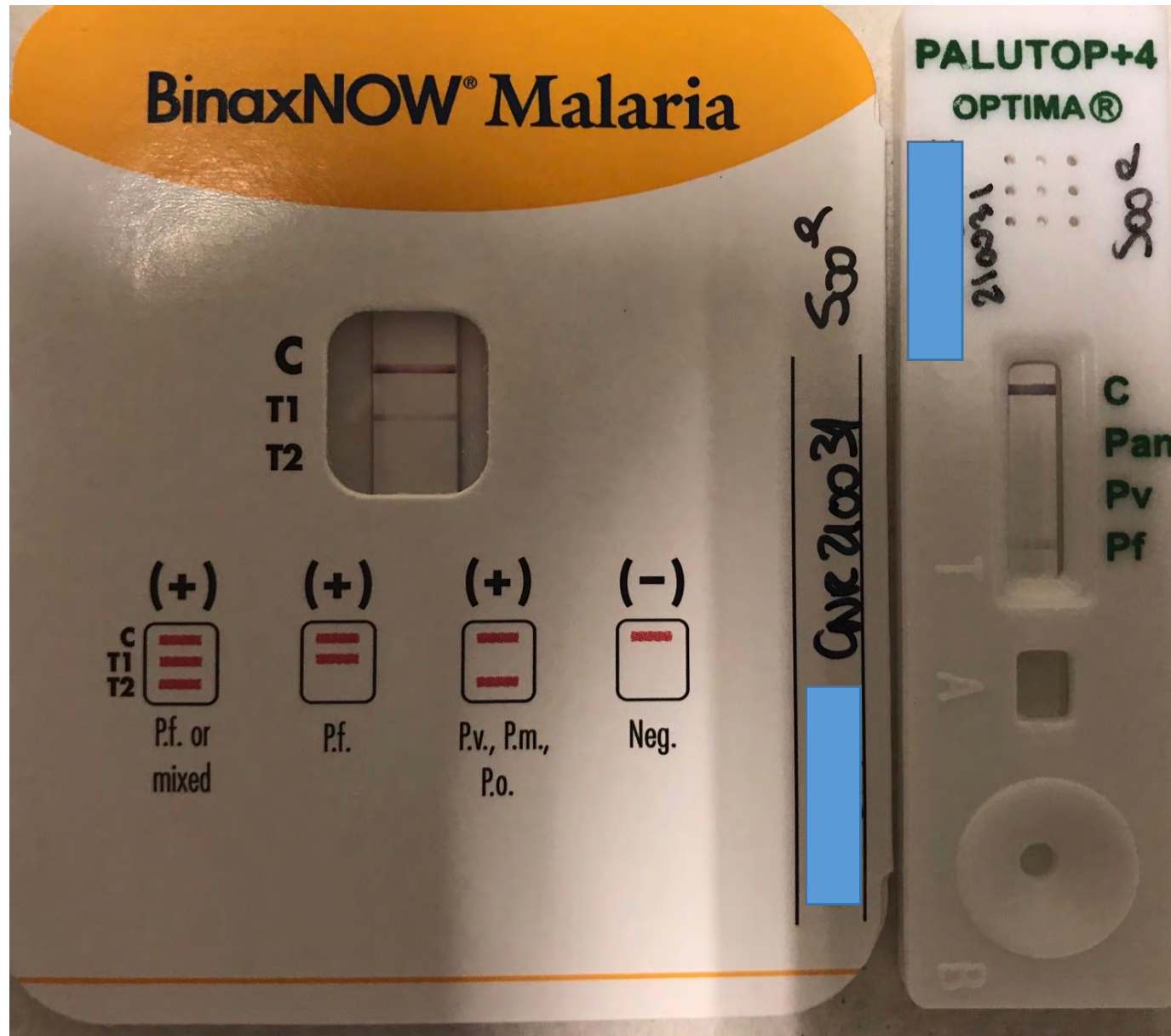
Se=93%, Sp=74%



La mesure de l'HRP2 sur bandelette entre J2 et J4 permet une prédiction fiable de la PADH chez les patients traités par artésunate intraveineux

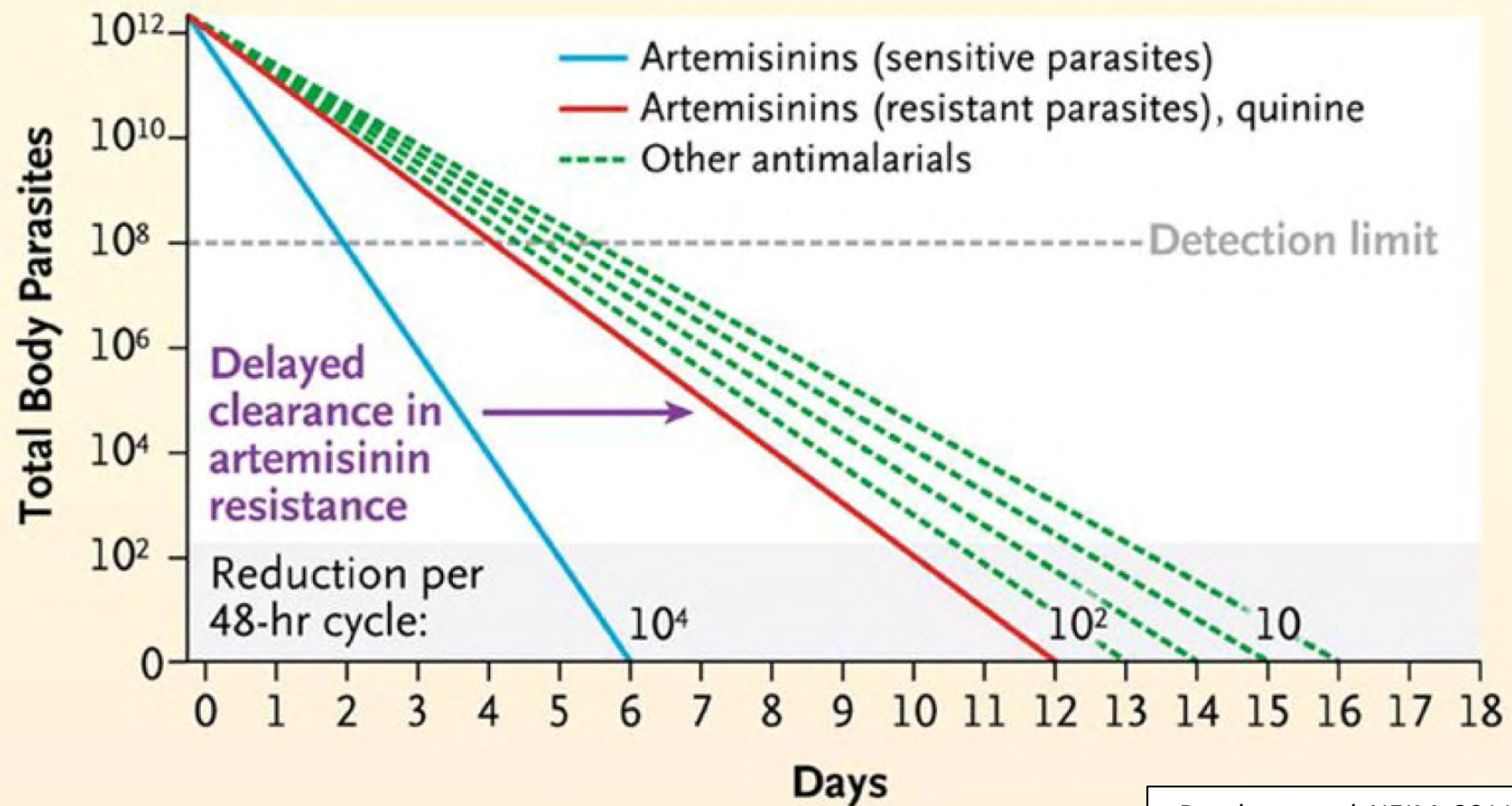
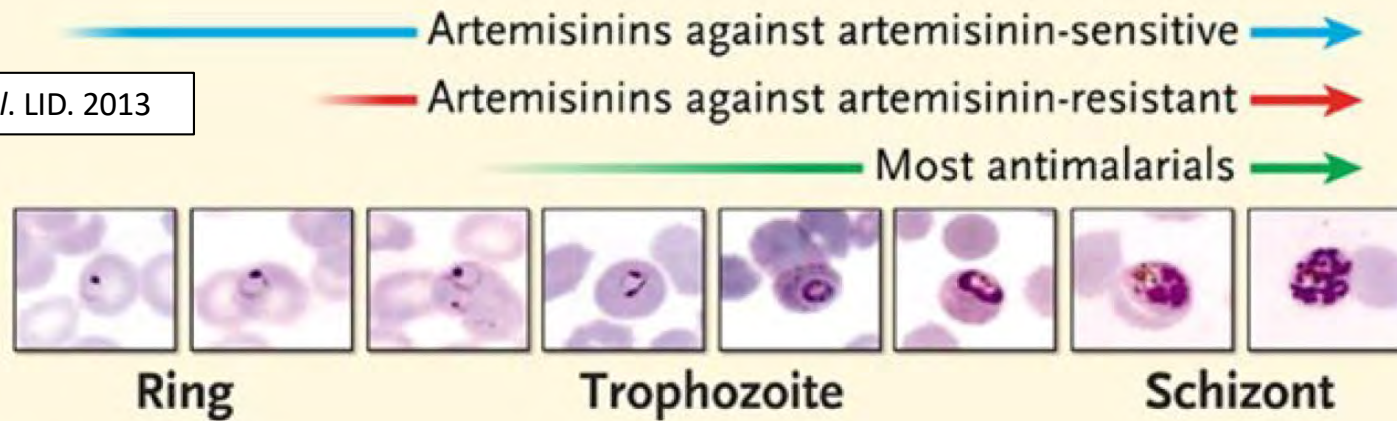
Femme 35 ans, J15 Retour Cameroun, confusion, fièvre, IRA, Pi : 18% Pf

Bandelette prédictive : sur le J6



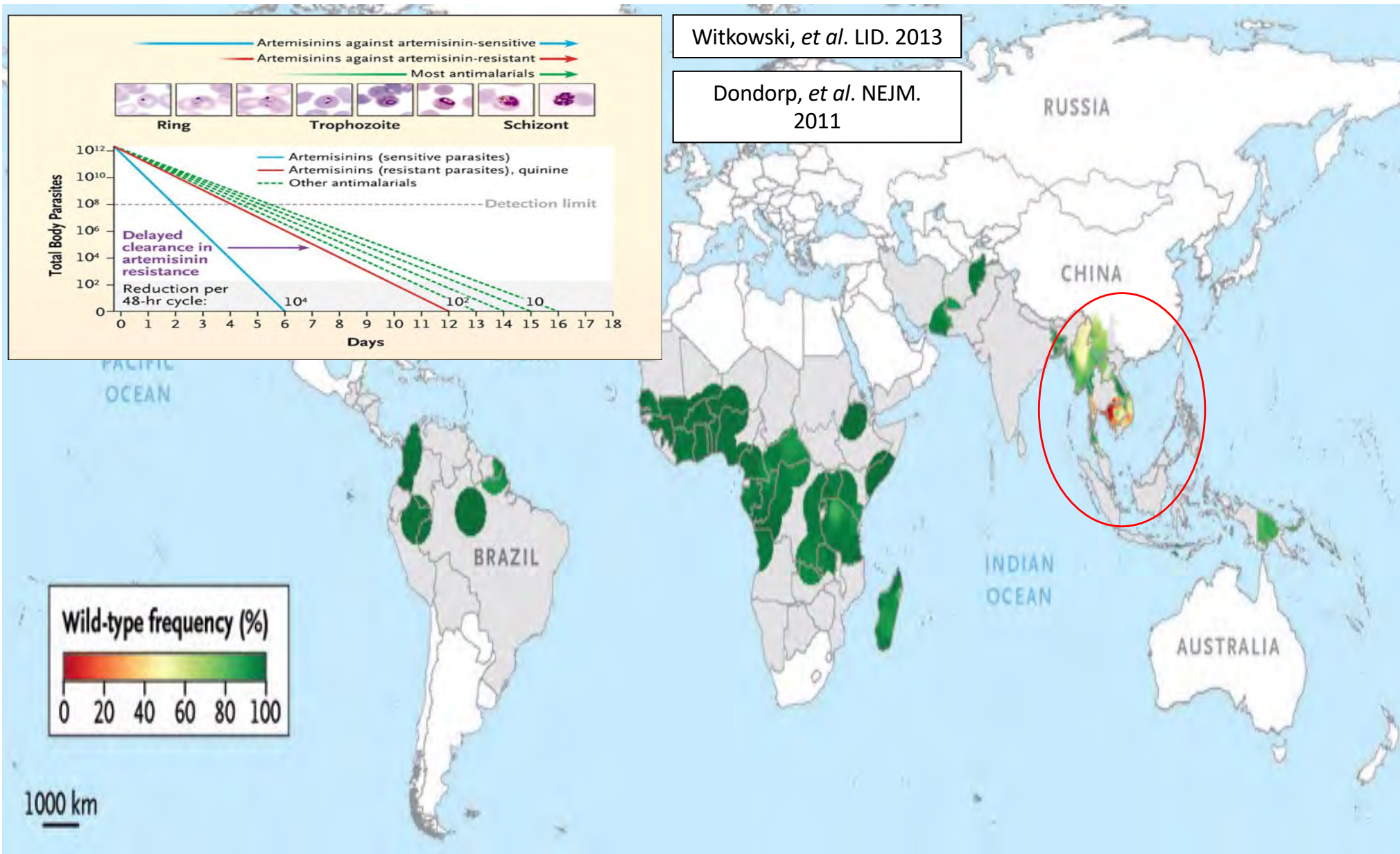
Un mot de résistance

Witkowski, *et al.* LID. 2013



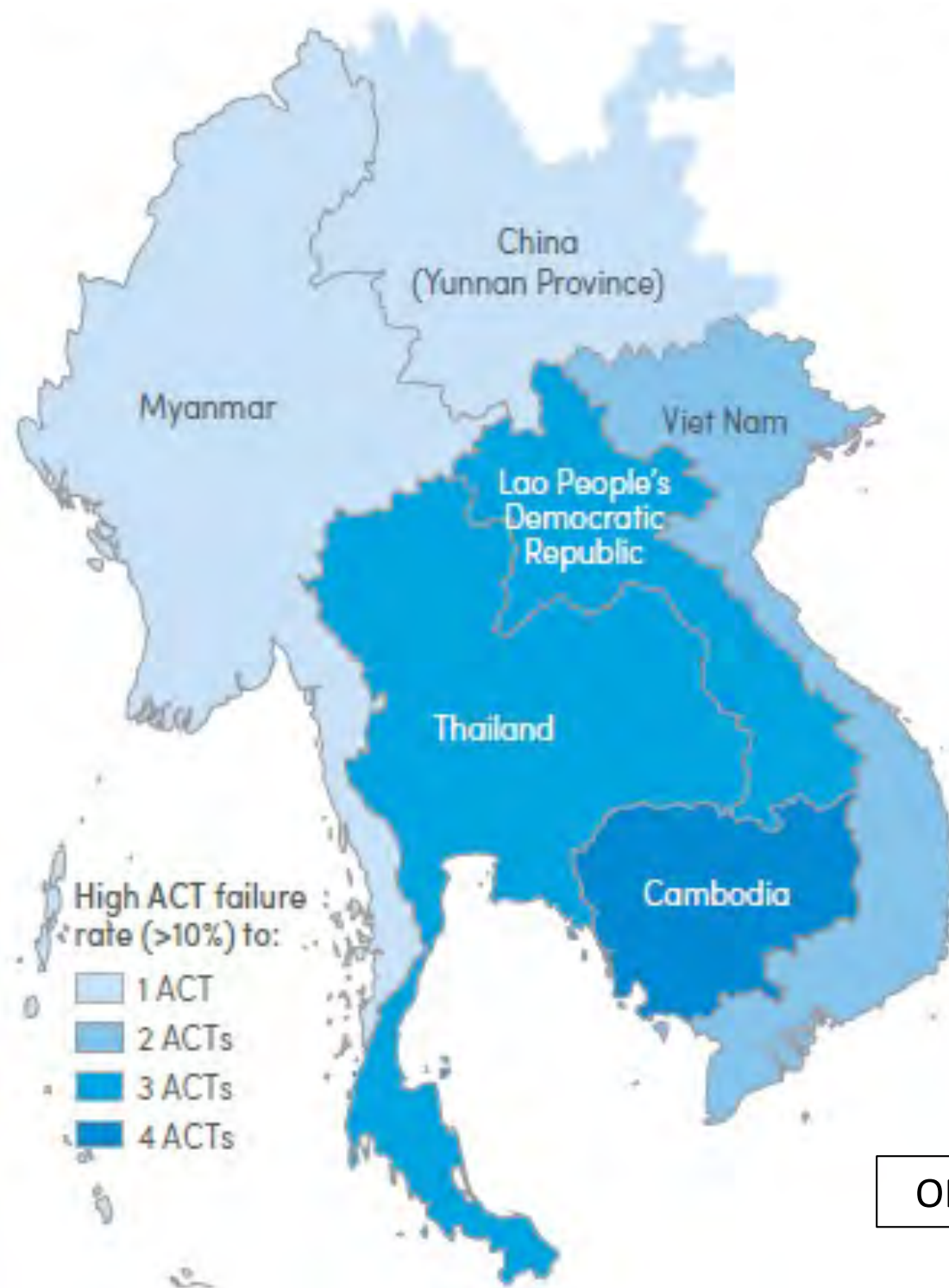
Dondorp, *et al.* NEJM. 2011

Distribution de l'allèle sauvage de *kelch13* en 2016



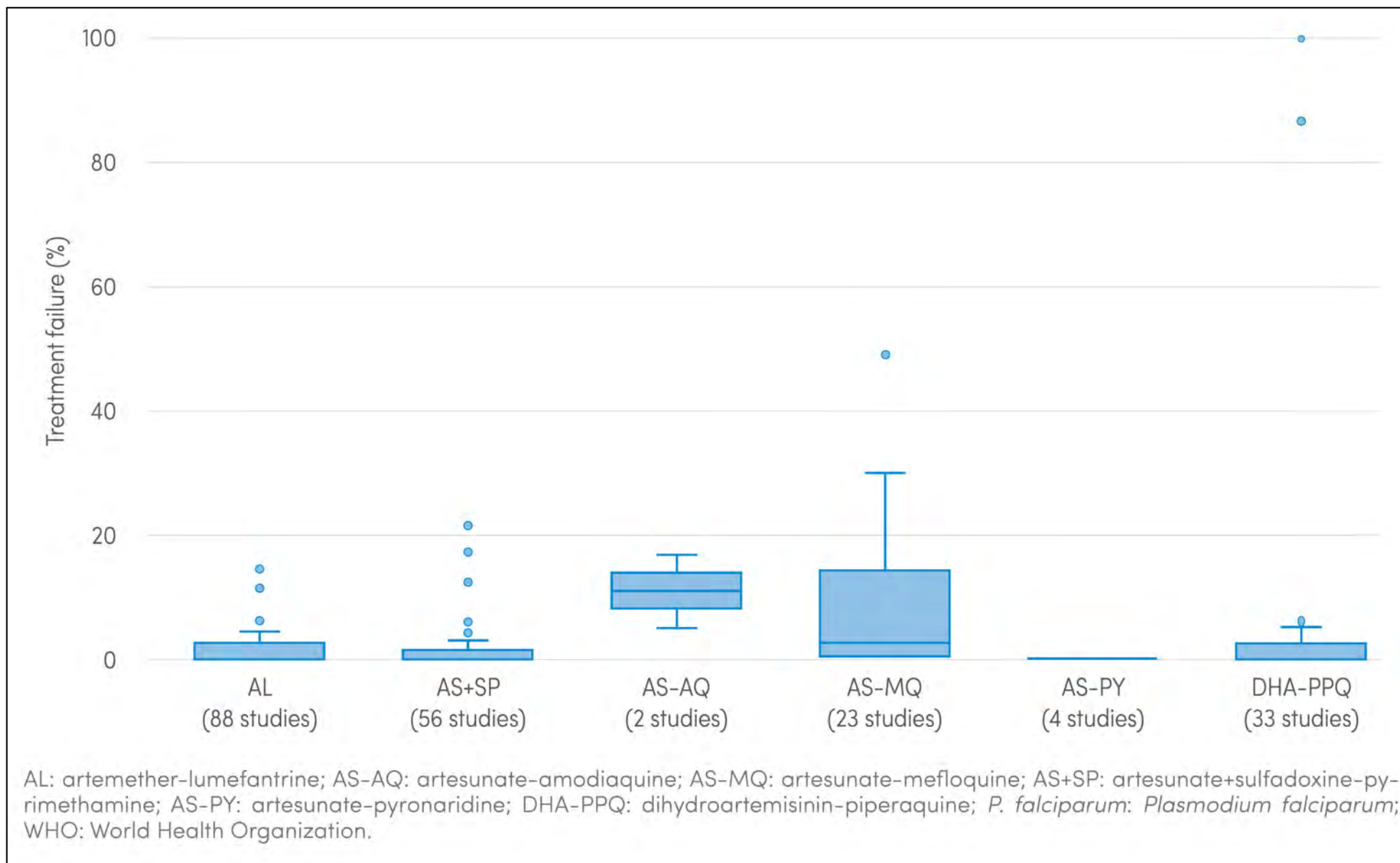
Mutations non synonymes de *kelch13* associées à la R

Ménard, *et al.* NEJM. 2016

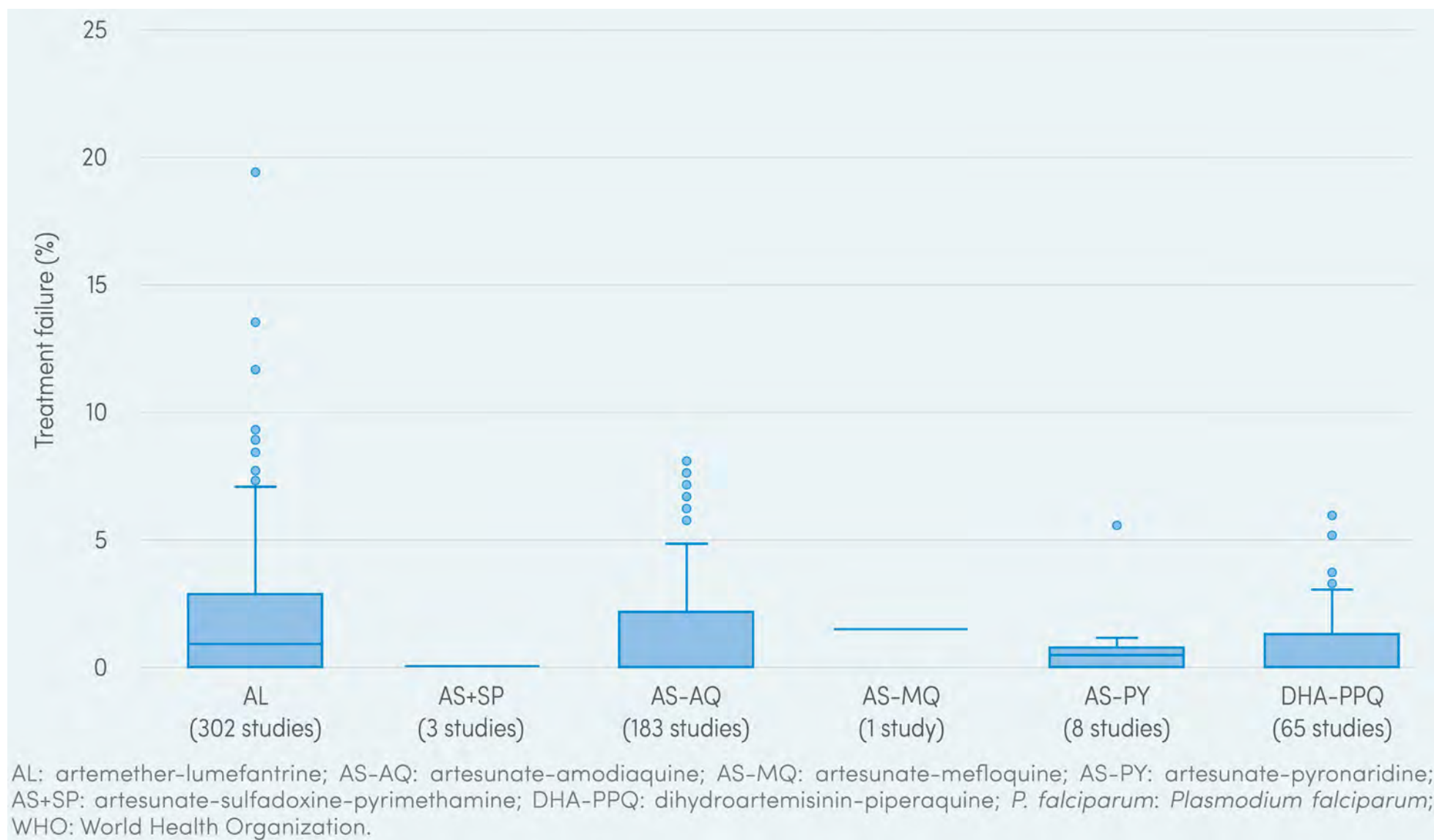


OMS 2017

ASE évolution 2010-2019



Afrique évolution 2010-2019



Paludisme simple

Les ACT recommandées par l'OMS sont les associations :

- artéméter + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- dihydro-artémisinine + pipéraquine

A venir (préqualifié OMS)

artésunate+pyronaridine

Rwanda 2020, >500 souches, PS/ACT

Mutation *PfKelch13* R561H

Clonale *de novo* : 7,5%

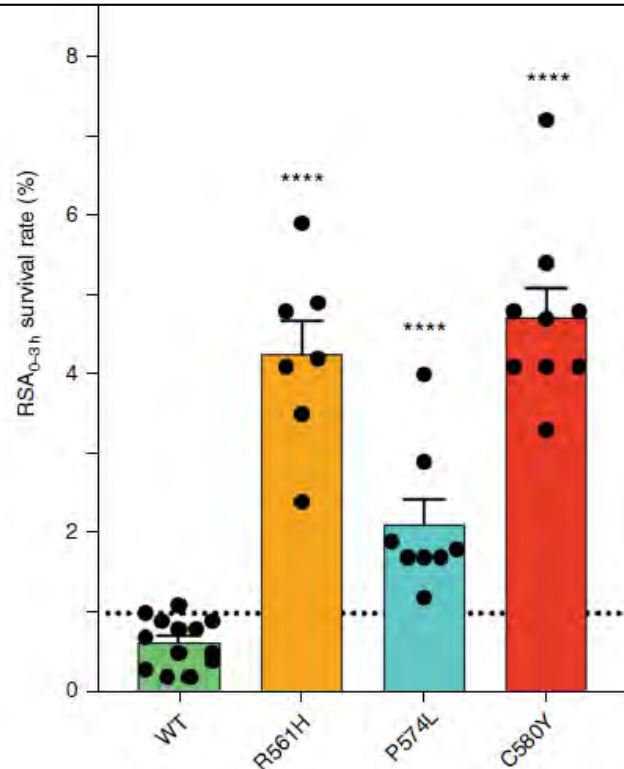
Associée à la résistance

Pas d'échec clinique (pour le moment...) : > 95%

➔ Drogue partenaire

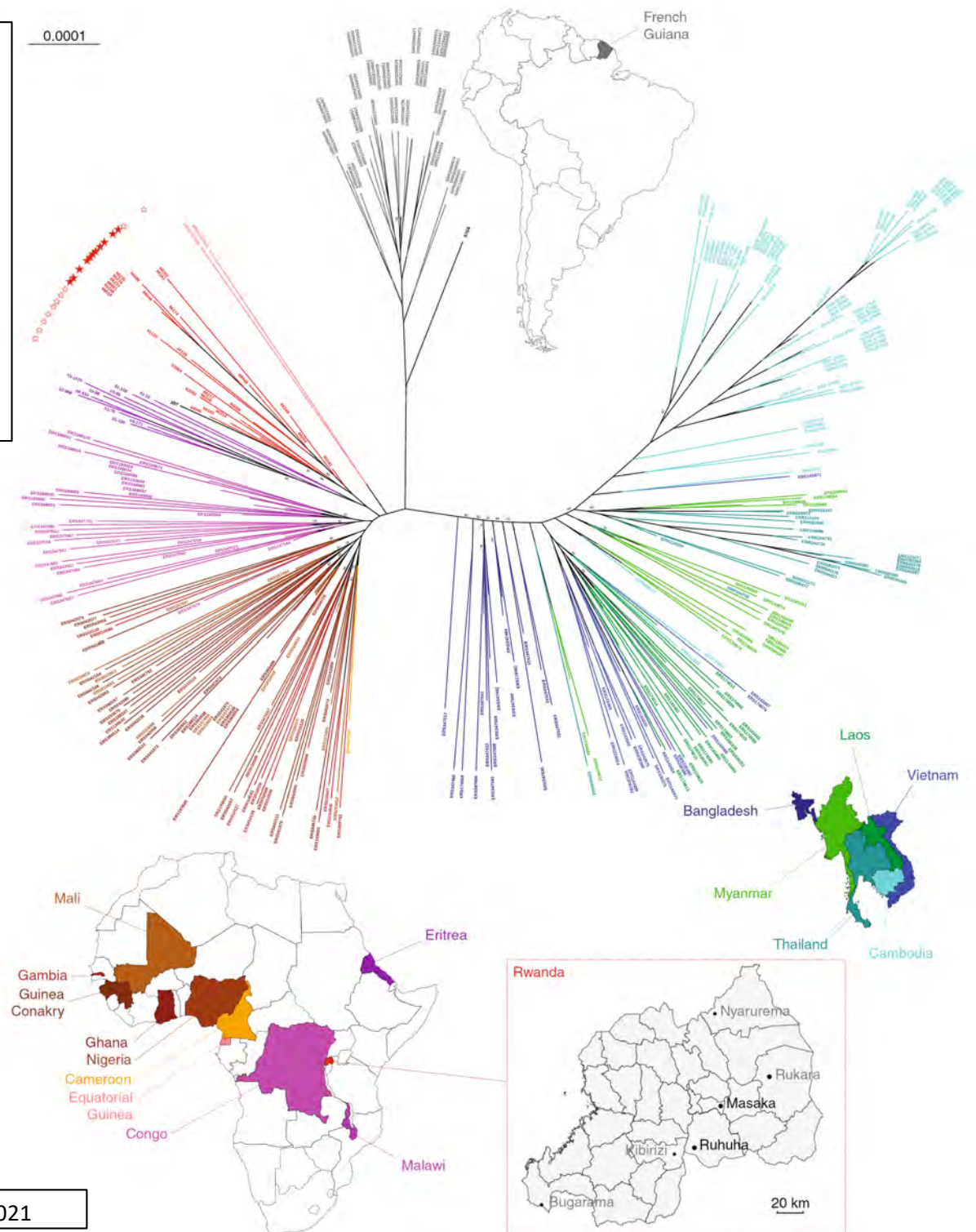
➔ Immunité populationnelle

Souche de culture Dd2 mutée



Uwimana et al. Nat Med. 2020

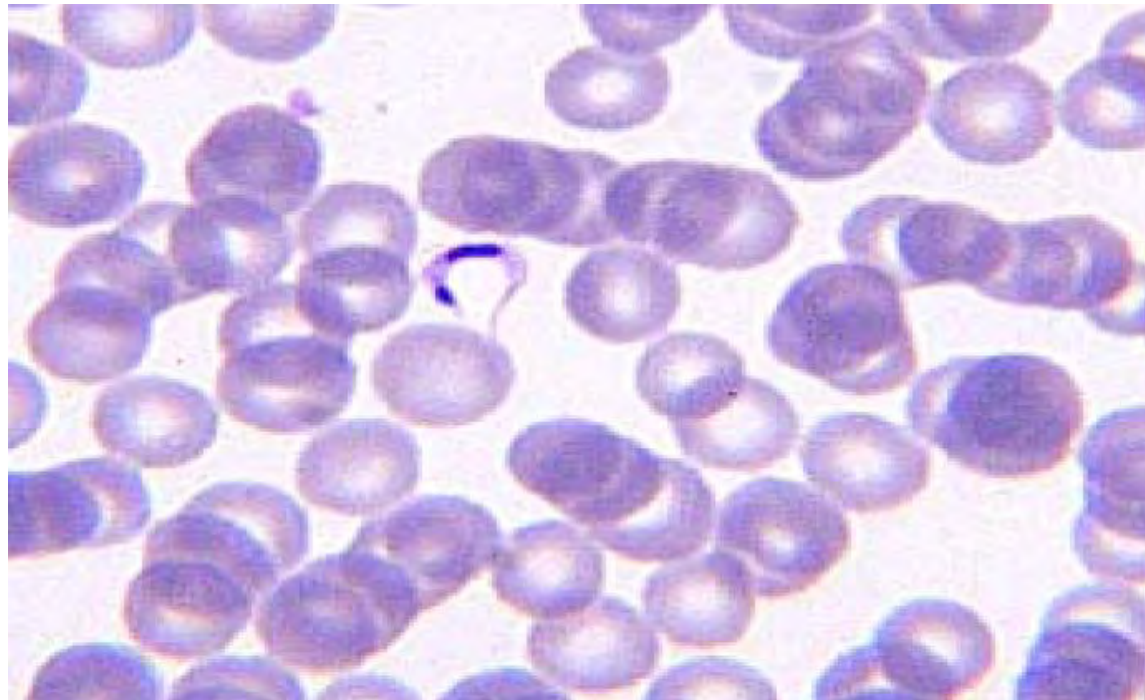
Balikagala. NEJM. 2021



Maladie de Chagas

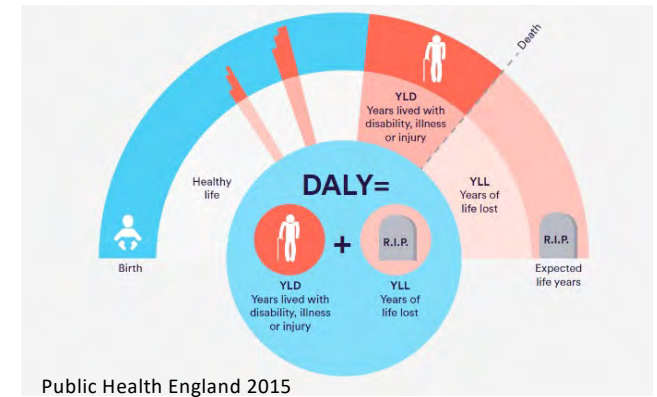
Maladie de Chagas

- Protozoose sud américaine et d'importation causée par *Trypanosoma cruzi*, vectorielle
- 1909 : Carlos Chagas (1879-1934)

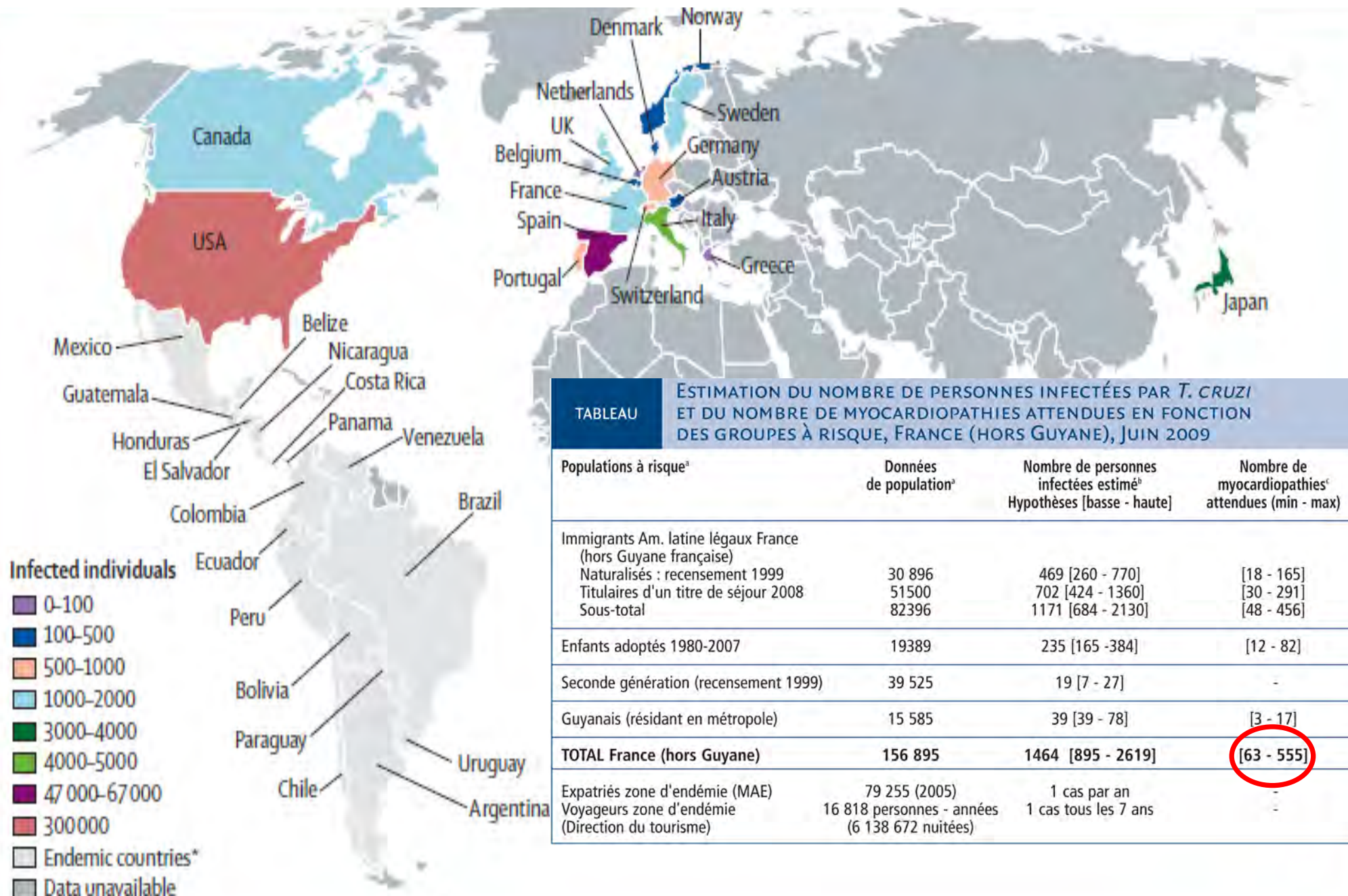


Epidémiologie

- En 2018 : 6 millions de personnes
 - 7500 décès/an ; 806170 DALY's



- 21 pays d'Amérique latine et andine, prévalence
 - Bolivie : 10%
 - Argentine, Paraguay, Salvador, Honduras : 5%
 - Brésil, Chili, Uruguay, Equateur, Colombie, Vénézuéla : 1%
 - Mexique : < 1%
- Maladie d'importation aussi : 10% des cas totaux
 - USA, Espagne
 - Canada, Europe...France



Transmission

principalement

Vectorielle : 80%

Transfusionnelle : 5-20% (sang total, plaquettes, PFC...)

Mère-enfant : 1 à 10% des mères infectées

Alimentaire

TOS

Sexuelle ?





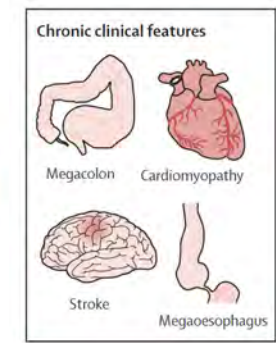
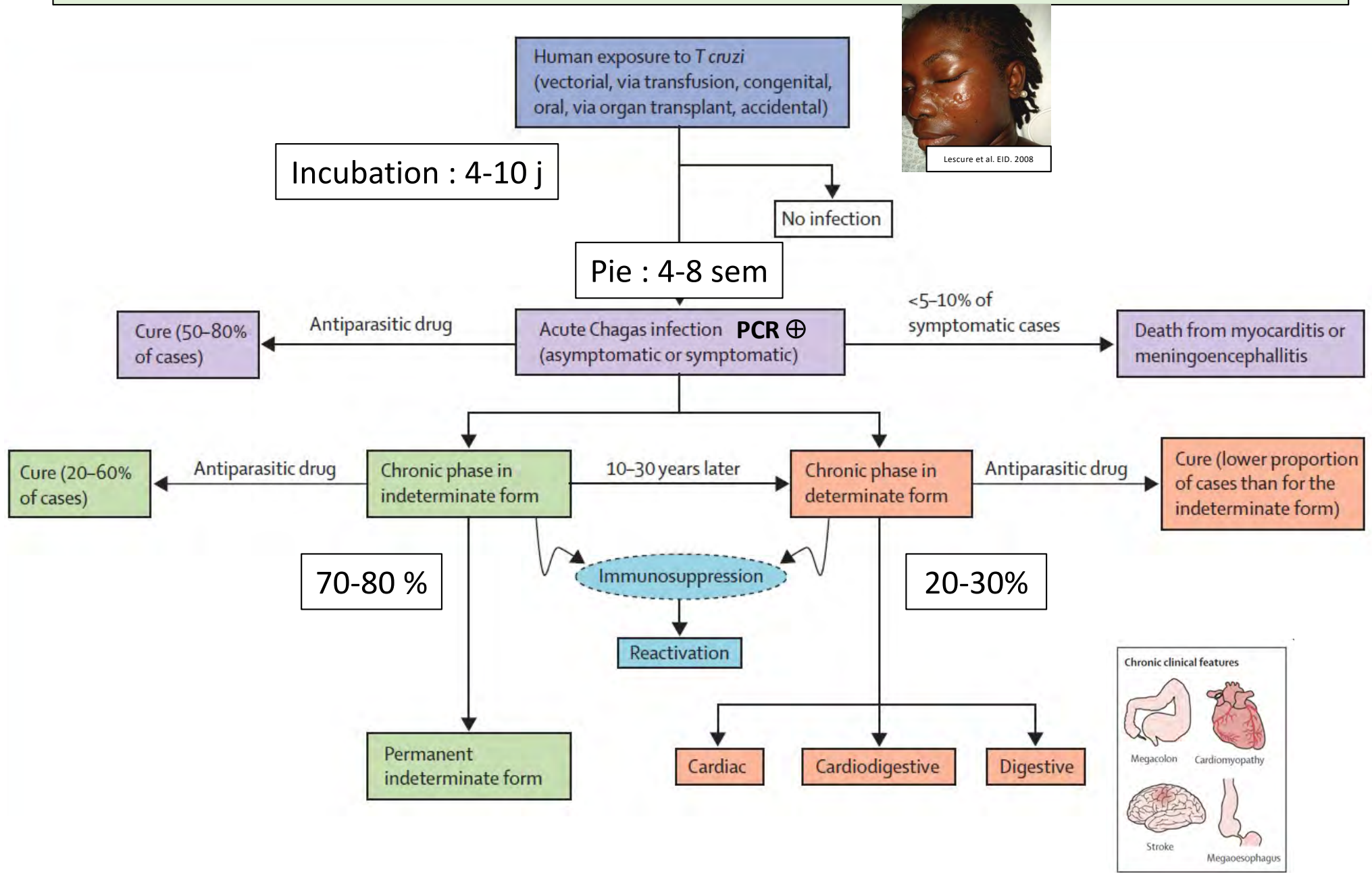
Triatoma sp.
Rhodnius sp.
Panstrogylus sp.



Triatoma infestans

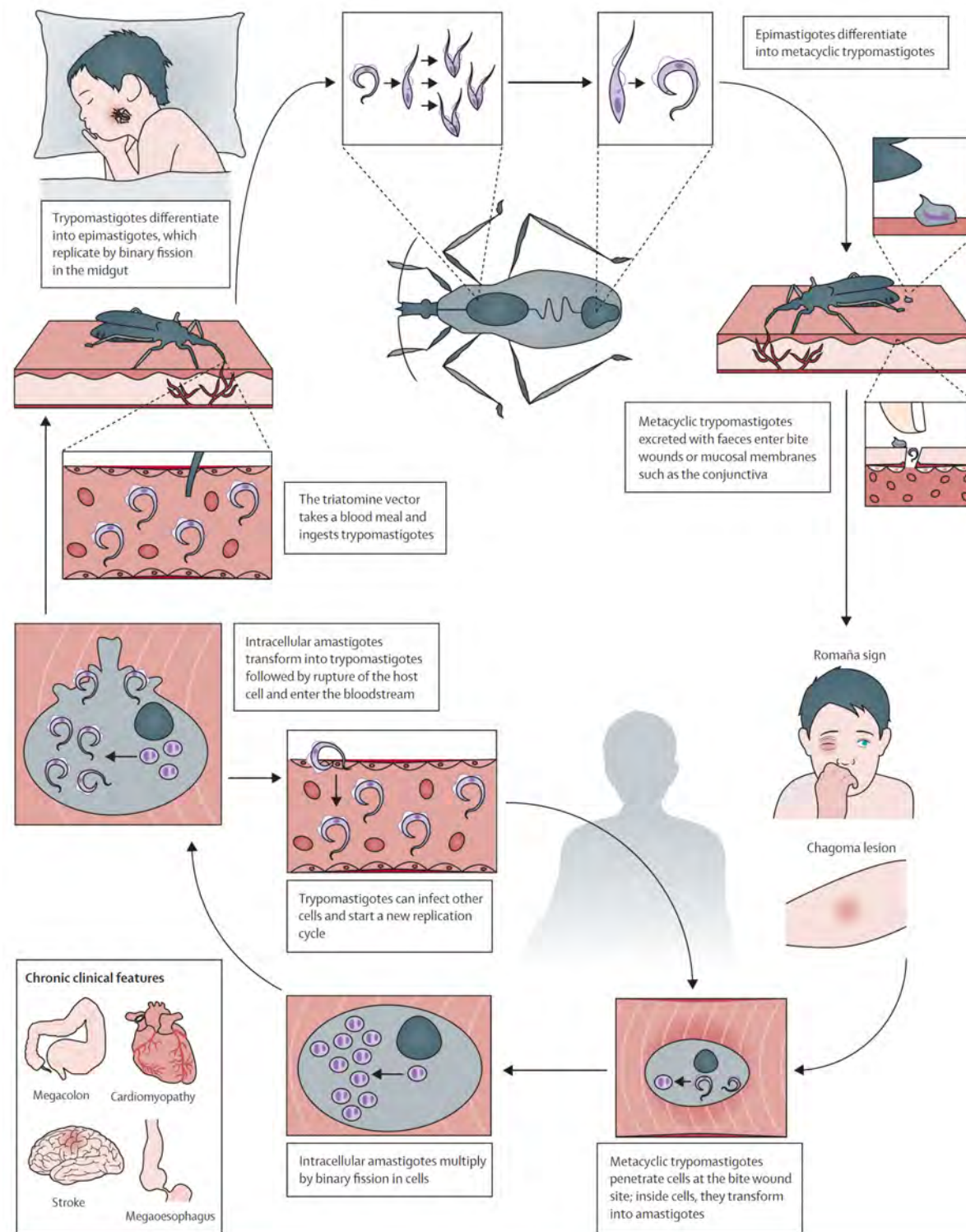
(c) H Knüttel & AM Rose

Histoire naturelle de l'infection et efficacité thérapeutique



Rassi et al. Lancet. 2010

Molina, et al. Lancet. 2018



Diagnostic

Phase chronique

- 2 Sérologies +
 - 2 techniques utilisant des antigènes différents
 - Elisa, IFI, IHA
- Xénodiagnostic, Hémocultures
- PCR +++



Bilan lésionnel
Forme chronique
(Maladie de Chagas Indéterminée ou
MC Cardiaque/Digestive ?)

- Consultations spécialisées gastro+cardio
- ECG, Holter ECG, Echocardiographie cardiaque
- Rx Thorax
- Coloscanner, FOGD : selon symptômes
 - Manométrie au moindre doute
- Suivi mixte

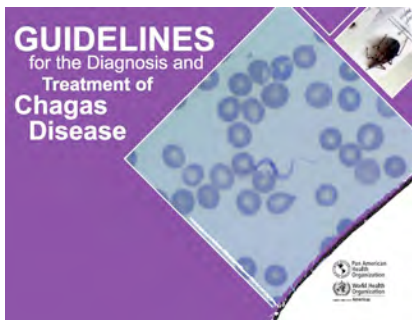
Transmission mère-enfant

- **Transmission materno foétale :**
 - 1 à 10%; moyenne à 5%
- **Manifestations cliniques**
- **Chez la femme enceinte :**
 - pas de complication supplémentaires
 - avortement
- **Chez le nouveau né :**
 - Rien !
 - Faible poids de naissance (OR=49)
 - Mortalité néonatale de 2 à 14% (OR=30.2)
 - Anémies (OR=2.7)
 - Pré maturité (OR=2.5),
 - Fièvres, défaillance multi viscérale



Transmission Mère-Enfant

- Dépistage pendant la grossesse ou à l'accouchement
- TTT de la mère à l'accouchement
- Traitement précoce du nouveau-né : dès que +
 - PCR/direct sg cordon J0, J3, J30
 - PCR mensuelle
 - Sérologie M9
- Efficacité 90%
- Allaitement déconseillé



WHO
2019

MCI

À traiter

Dépend de l'âge ?

5
Recommendation

It is suggested prescribing trypanocidal treatment for adult patients with chronic *T. cruzi* infection and no specific organ damage (conditional recommendation, based on low certainty regarding the effects of the intervention).

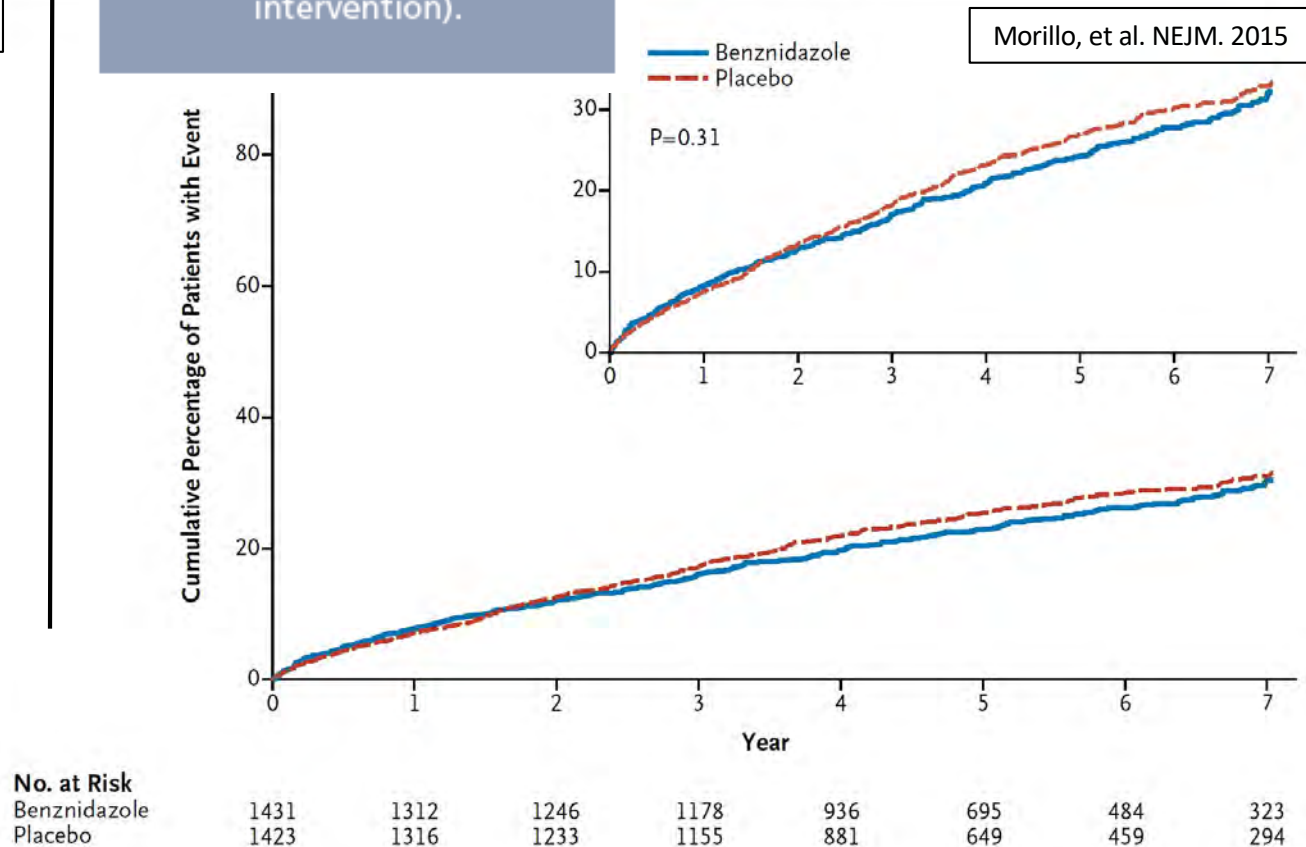
8
Recommendation

It is not recommended prescribing trypanocidal treatment for adult patients with chronic *T. cruzi* infection and specific organ damage (conditional recommendation, based on moderate certainty regarding the effects of the intervention).

MCC ou MCD

Pas de traitement ?

Si VIH : traitement



Traitement antiparasitaire

Tableau 1. Principaux traitements, indications et effets secondaires au cours de la Maladie de Chagas

	TTT < 50 ans OUI Forme	TTT > 50 ans +/- SELON	Posologie PO	CI relatives	Effets secondaires
Benznidazole 60 jours	Aiguë Congénitale Chronique indéterminée ou déterminée (cardiaque, digestive, mixte)	Age Terrain Atteintes d'organes	A : 5 à 7 mg/kg/j en 2 prises E : 5 à 10 mg/kg/j en 3 prises	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Grossesse** Affection neurologique Consommation alcoolique	Exanthème DRESS* Cytopénie Agranulocytose* Neuropathie périphérique*
Nifurtimox 90 jours	Réactivation de l'immunodéprimé		A : 8 à 10 mg/kg/j en 2 prises E : 15 mg/kg/j en 3 prises		Anorexie Nausées, vomissements, diarrhée Insomnie, irritabilité Neuropathie périphérique*

Efficacité

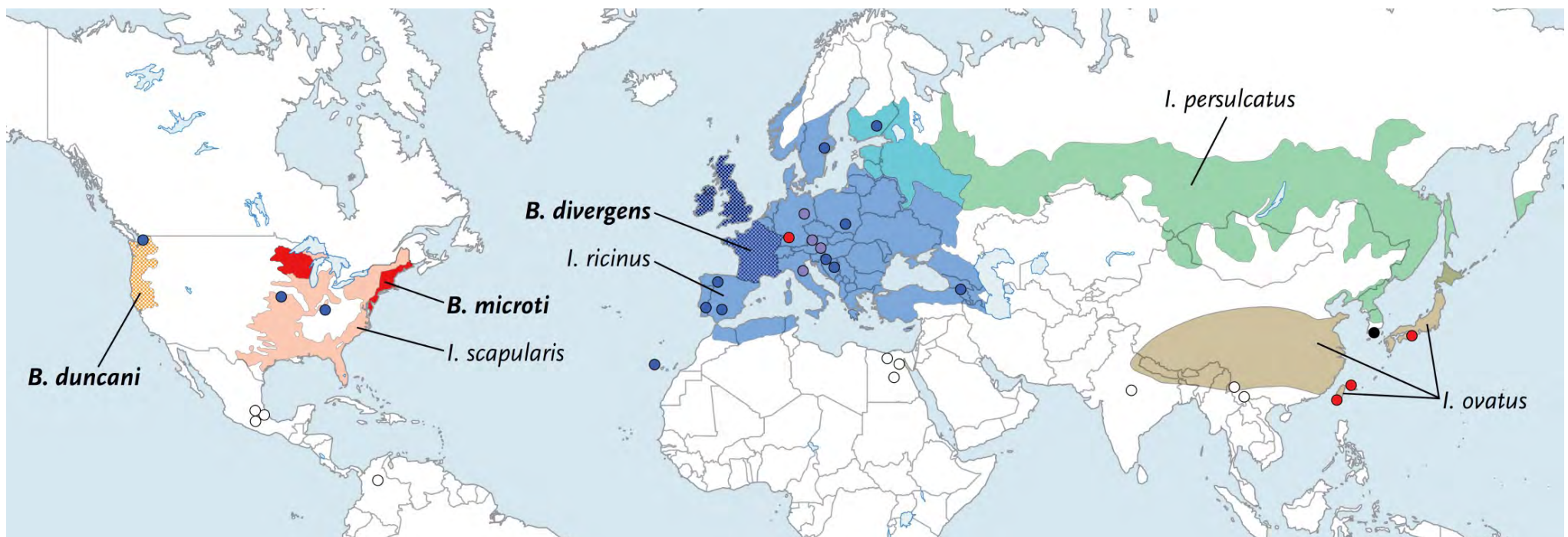
Phase aiguë : 50-80%

Phase chronique : 20-60%

Babésiose

Babesia sp.

- Phylum apicomplexa
 - *Toxoplasma sp.*
 - *Plasmodium sp.*
 - *Babesia sp.*
 - *Cryptosporida sp.*
 - *Isospora belli*
- Maladie vectorielle : tique
- Anthropozoonose (bœuf, bétail, cerf..)



B. divergens (E)
B. venatorum (E)
B. microti (USA, E)

USA : 2000 / an

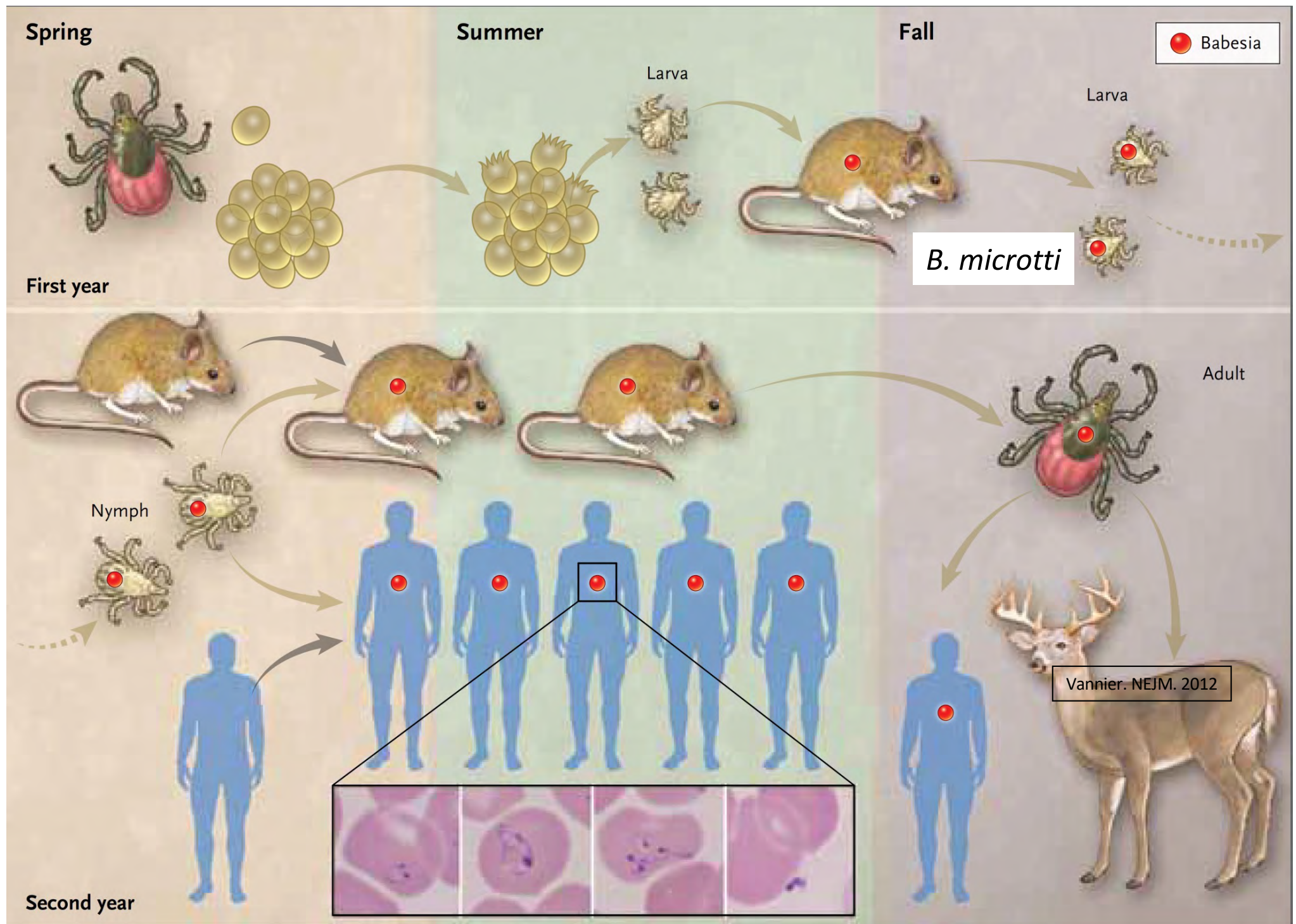
En Europe : 50 cas

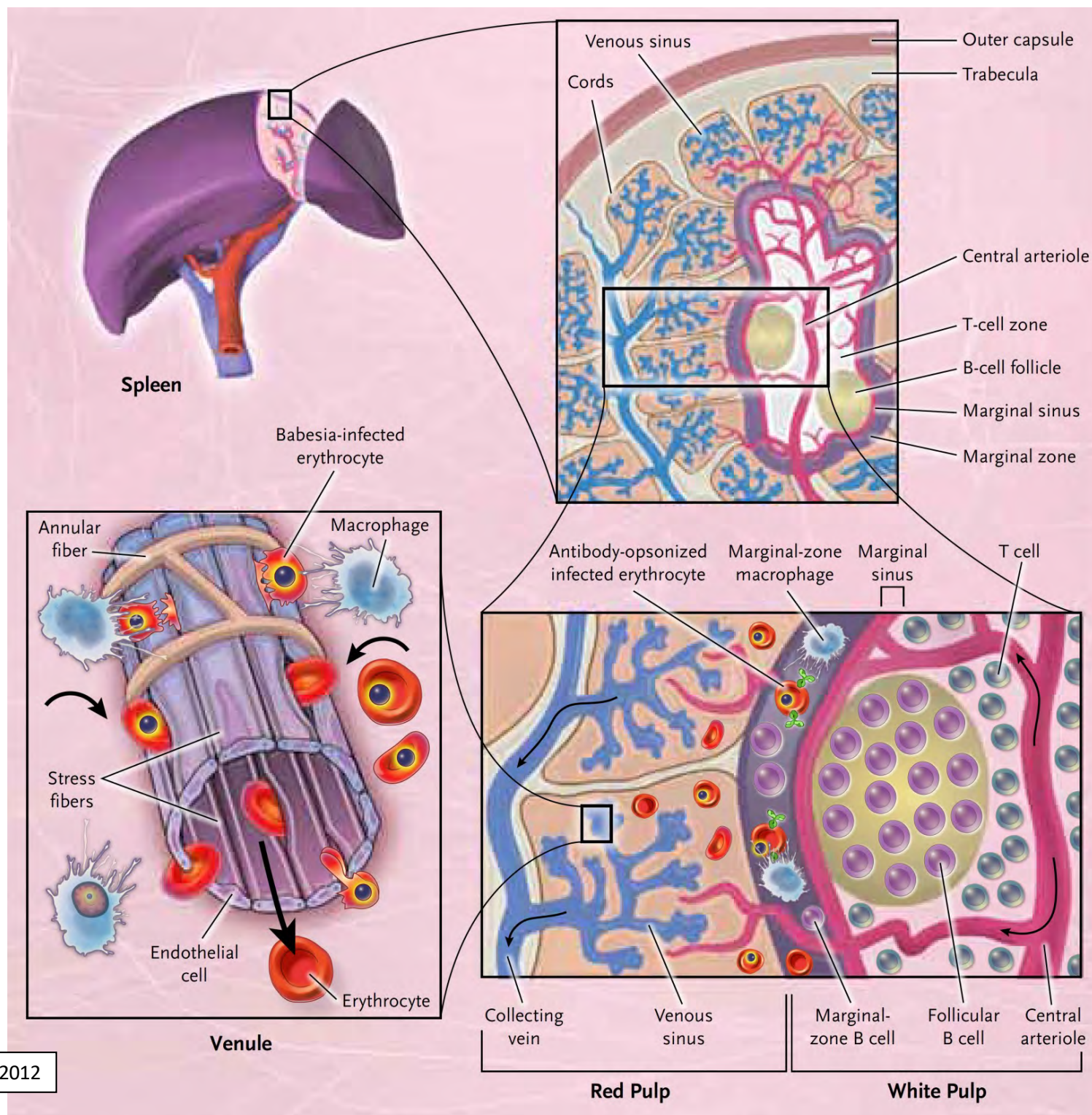
France : 15 cas (< 5 cas / an)

Alsace, Pays de la Loire, PACA, Poitou, Limousin

Printemps – Eté - Automne

Vannier. NEJM. 2012
 Figoni. MMI. 2019





Clinique

Hildebrandt Pathogens. 2021
Paleau. MMI. 2019

Terrain immunodéprimé
Asplénique (Ø macrophages)
> 50 ans

B ou T : lymphomes
leucémies
cancers...

Rituximab
CT, chimio...

Non immunodéprimé

Dans les 4 semaines suivant la morsure de tique
(incubation 5-28 j)

Pauci symptomatique

Tique + fièvre + sd grippal

Fièvre + splénomégalie

Frissons, céphalées, asthénie, myalgie

Toux,

Anémie H, Thrombopénie, Hépatite

Formes graves (50%) : Hémoglobinurie, IRA, ARDS,
CIVD, SAM

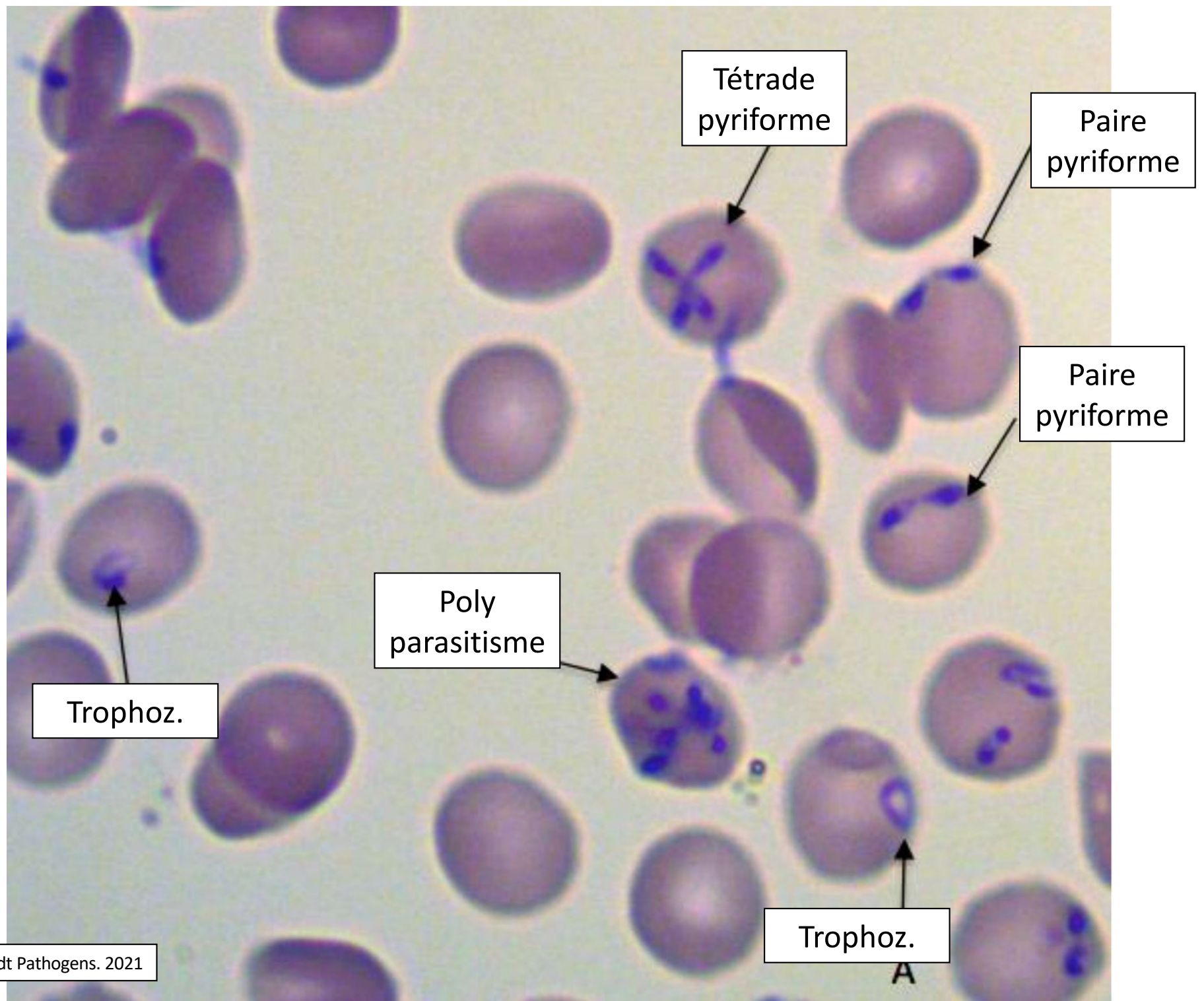
Diagnostic

Hildebrandt Pathogens. 2021

Sérologie : plusieurs semaines pour se positiver c/o l'IdP

PCR (ARNr 18S) – Gen Bank

ED et coloration (Giemsa)



Parasite	Mild Disease (Drug)	Severe Disease (Drug)	Adjunctive/Alternative Therapy in Severe Cases
<i>B. divergens</i>	clindamycin	clindamycin <i>plus</i> quinine	Exchange transfusion, hemodialysis <i>consider</i> atovaquone / azithromycin, atovaquone / proguanil <i>or</i> pentamidine / trimethoprim-sulfamethoxazole <i>as possible alternatives for severe and</i> <i>intractable infections</i>
<i>B. venatorum</i>	clindamycin	clindamycin <i>plus</i> quinine	Exchange transfusion, <i>Consider alternative treatment with</i> atovaquone / azithromycin <i>or</i> atovaquone / proguanil <i>in persisting babesiosis</i>
<i>B. microti</i>	atovaquone <i>plus</i> azithromycin	clindamycin <i>plus</i> quinine	Exchange transfusion hemodialysis <i>Consider adding</i> doxycycline <i>or</i> proguanil <i>in relapsing or persisting babesiosis</i>

7-10 jours
Réduire l'immunosuppression
Forme à rechute / IdP : 6 semaines
PCR de suivi +++

Critères White1998 – Forme sévère
Pi > 4% (80% ! *B.d*)
PA > 125 UI/L
WBC > 5.10⁹ /L

Conclusion

- Paludisme
 - Marqueur prédictif de PADH
 - Résistances : pb des 10 ans à venir
- Chagas
 - Penser à dépister +++ : « porter la bonne parole »
 - En gynéco, en gastro, en cardio
- Babésiose
 - A découvrir