

# La malaria = le Paludisme

Le **paludisme** (du latin *palus, paludis*, marais), appelé aussi **malaria** (de l'italien *mal'aria*, mauvais air), est une parasitose due à un protozoaire transmis par la piqûre d'un moustique, provoquant des fièvres intermittentes. Il est la cause d'environ deux millions de décès chaque année dans le monde, principalement dans les régions tropicales et en Afrique sub-saharienne (voir les régions à risques).

La cause de la maladie a été découverte le 6 novembre 1880 à l'hôpital militaire de Constantine (Algérie) par un médecin de l'armée française, Alphonse Laveran, qui reçut le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1907. C'est en 1897 que le médecin anglais Ronald Ross prouva que les moustiques étaient les vecteurs de la malaria.

Le parasite *Plasmodium* (surtout *P. falciparum* et *P. vivax*, plus rarement *P. ovale* et *P. malariae*) est transmis par la piqûre de la femelle d'un moustique appelé anophèle (genre *Anopheles*, qui est l'hôte intermédiaire), qui se reproduit dans les zones marécageuses. Le parasite sévit à l'état endémique, infecte les cellules hépatiques de la victime puis circule dans le sang.

C'est un parasite hétéroxène (= Polyxène c'est-à-dire qui possède plusieurs hôtes intermédiaires).

## Épidémiologie :

En 2004, le paludisme est la maladie la plus répandue dans le monde : on recense 300 à 600 millions de personnes contaminées, et il tue plus d'un million de personnes par an, la plupart en Afrique. C'est la première cause de mortalité des enfants de moins de cinq ans en Afrique.

## Ecologie :

Le Paludisme a disparu de France depuis les années 60. mais dans les années 80-90 on a eu une recrudescence de la maladie due aux voyages (les cas de Paludisme se rencontrent au retour de vacances). *P.falciparum* cause 80% des Paludismes puis viennent *P.ovale* et *P.vivax* (7%) et *P.malariae* (3%). Il existe des cas d'associations de plusieurs Plasmodiums. Chez les individus infectés les sondages montrent que 50% des cas avérés l'ont été après un traitement anti-paludisme et 40% disent l'avoir suivi jusqu'au bout. Donc il n'existe pas de prophylaxie vraiment efficace contre Plasmodium, et celui-ci acquiert une certaine résistance.

Les zones de transmissibilité de la malaria se trouvent aux hautes latitudes là où il y a de fortes températures et de fortes précipitations (indispensables car par exemple dans les déserts l'Anophèle ne survit pas). Le vecteur du Paludisme est l'Anophèle, une espèce de moustique (environ 40 espèces). La survie de l'Anophèle dépend de l'expansion de la maladie et des

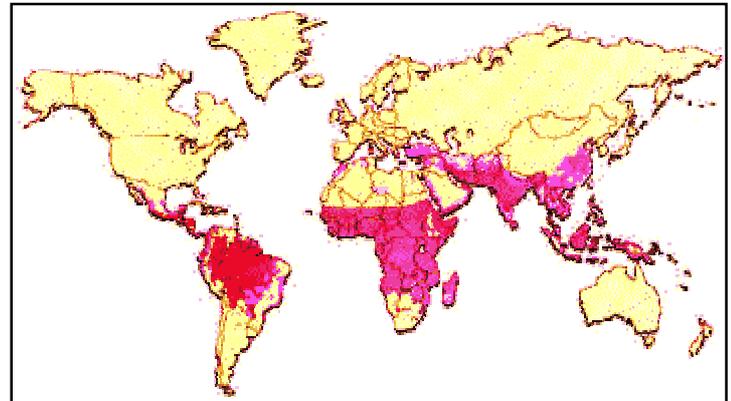


L'Anophèle

zones humides pour la phase larvaire du moustique. Plasmodium est sensible à la température quand il parasite l'Anophèle. Entre 27°C et 31°C le parasite se développe normalement. En dessous de 19°C le parasite est éliminé.

Il existe 2 types de zones de transmissibilité :

- les zones permanentes où la température et l'humidité sont maintenues à un optimum pour le moustique tout au long de l'année. Dans les populations humaines qui vivent dans ces zones, on observe que certaines personnes ont sélectionné des mécanismes de vaccination naturelle contre la Malaria. La malaria touche surtout les enfants, les vieillards et les femmes enceintes dans ces régions (personnes fragiles).
- les zones occasionnelles : on y rencontre des épidémies car les populations humaines qui y vivent ne sont pas exposées en permanence au parasite et n'ont donc pas le temps d'acquérir une immunité. De plus ces zones sont souvent le lieu de bouleversements écologiques ou humanitaires : déforestations, migrations de populations dans des zones infectées, changements climatiques majeurs...



Zones où l'on observe la présence du Paludisme

## Cycle de vie du parasite, exemple de *P.falciparum* :

On distingue 2 phases dans le cycle de vie de Plasmodium :

- une phase dans l'hôte définitif (l'homme, phase asexuée)
- une phase intermédiaire dans le moustique Anophèle (phase sexuée)

On distingue chez l'homme 2 sous-phases :

- la phase exo-érythrocytaire
- la phase érythrocytaire

Le moustique va acquérir le parasite *P.falciparum* par piqûre et repas du sang d'un hôte déjà infecté (1). Car le parasite est présent sous la forme de gamètes mâles et femelles (♂ et ♀).

Ces gamètes ♂ et ♀ vont se retrouver dans les parois de l'estomac du moustique (3). Il va y avoir fécondation. Les œufs qui en résultent vont devenir mobiles (= ookinètes) (2) et ils vont pénétrer dans les parois du tube digestif et s'y enkyster au niveau de la lame basale des cellules épithéliales (4). L'ookinète va se transformer en un oocyste (5) qui va subir des méioses pour former les cellules haploïdes de Plasmodium (le parasite est diploïde dans la phase gamète-ookinète). On appelle cette phase la sporogonie (6). On a maturation des oocystes en sporozoïtes qui aller s'accumuler à l'intérieur des glandes salivaires du moustique (7). Lors de la piqûre du moustique, celui-ci va injecter de la salive parasitée à l'homme (8).

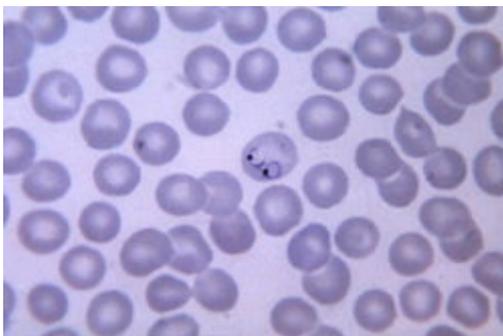
## Première phase à l'intérieur de l'homme : la phase exo-érythrocytaire :

En moins d'une heure, les sporozoïtes disparaissent du sang pour pénétrer les cellules hépatiques (foie) (9). Les sporozoïtes se transforment alors en *schizontes* (10) qui vont grossir. C'est une phase asymptomatique (le schizonte fait environ 40µm de long, la cellule hépatique : 5-10µm). après un certain temps de maturation propre à l'espèce de Plasmodium (1-2 semaines) le schizonte commence à se diviser activement. C'est la *schizogonie exo-érythrocytaire* (hépatique). Les schizontes vont faire éclater la cellule hépatique (11). Le produit de cette division s'appelle un mérozoïte (12). Ces mérozoïte vont être libérés dans le sang et pénétrer dans les globules rouges (13). Chez *P.vivax* et *P.ovale* cette schizogonie hépatique peut être très retardée (jusqu'à 18 mois). Chez *P.falciparum* le cycle est plus ou moins direct, de quelque jours à quelques semaines au maximum.

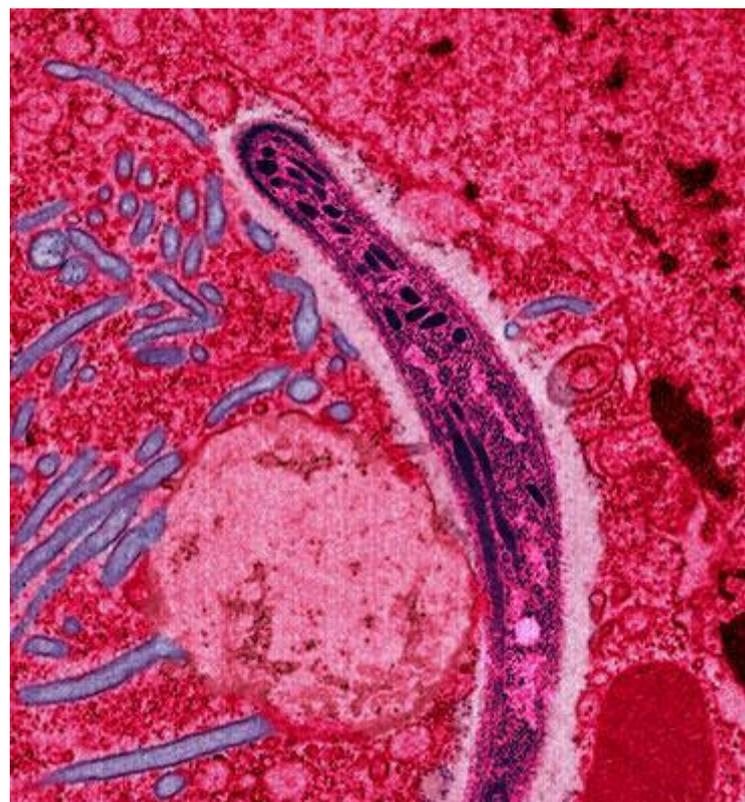
## Deuxième phase à l'intérieur de l'homme : la phase érythrocytaire :

Le mérozoïte va se retransformer en *schizonte* (14) dans le globule rouge et il va se diviser activement. C'est la *phase symptomatique de schizogonie érythrocytaire*. Les schizontes vont faire éclater les globules rouges (car il grossit et se divise à l'intérieur) , être libérés dans le sang et ré-infecter (15) d'autres globules rouges (c'est la crise de paludisme, appelé également *accès palustre*, est caractérisée par des accès fébriles, avec une fièvre à plus de 40°C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagnée de sueurs abondantes et d'une sensation de froid. La crise correspond au réveil des parasites et peut se manifester tous les trois à quatre jours. Lorsque les crises se répètent pendant plusieurs années, elles peuvent dégénérer, entraînant une grande fatigue permanente, une anémie, une jaunisse, un grossissement puis un éclatement de la rate). Certains mérozoïtes vont se différencier en gamétocytes (micro-gamétocyte ♂ et macro-gamétocyte ♀).

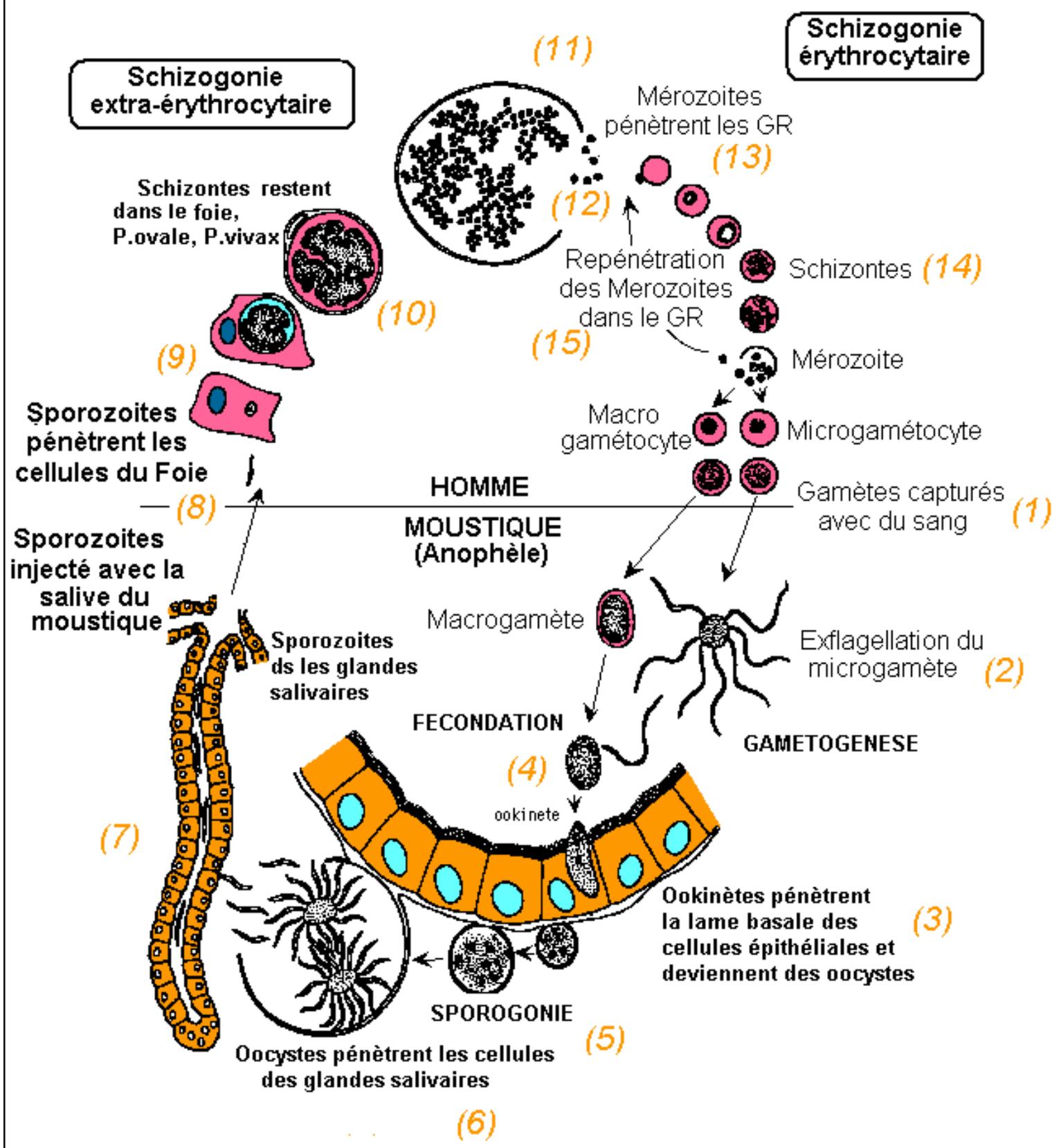
Après piquûre d'une personne infectée par la paludisme, le moustique va récupérer des gamétocytes qui restent dans le sang périphérique (ce sont des formes sexuées produites par le *Plasmodium* ) avec le sang de sa victime. Il va piquer un autre hôte, lui injecter ces gamétocytes et le cycle recommence (1).



Ci-dessus globules rouges infectés par le Plasmodium. Ci-contre le plasmodium de la Malaria.



# Le cycle de vie de *Plasmodium falciparum* chez l'Homme et le Moustique Anophèle (d'après Vickerman et Cox, modifié)



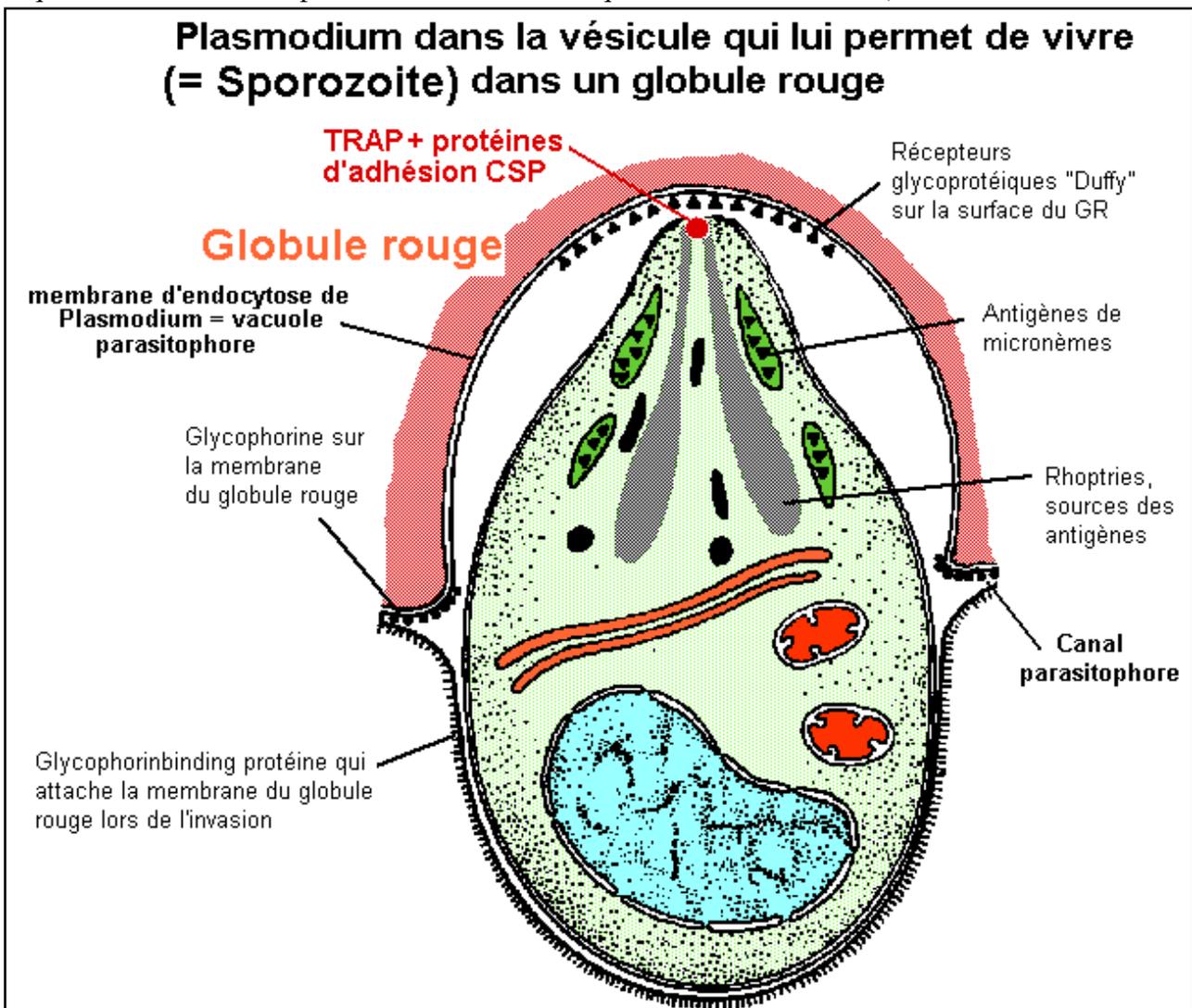
# La lutte contre le Paludisme :

## 1) La prophylaxie :

C'est la protection temporaire contre l'agent infectieux. Cela n'agit pas pour empêcher la prolifération mais après la prolifération qui se développe dans le foie. Une autre méthode de prophylaxie consiste à éliminer le moustique par :

- des mesures d'assainissement : assèchement des marais, drainage des eaux stagnantes où se développent les larves des anophèles ;
- lutte anti-larvaire par épandage de pétrole et utilisation d'insecticides solubles répandus à la surface des eaux stagnantes, pour tenter de limiter les naissances d'anophèles. On peut aussi ensemercer des eaux avec des prédateurs des anophèles (poissons, mollusques) ;
- utilisation d'insecticides à petite échelle : pulvérisation d'insecticides intradomiciliaires (pyréthriinoïdes) dans les habitations (chambres à coucher, imprégner les moustiquaires de pyrèthroïde...) ;
- dispersion de mâles anophèles stériles dans la nature ;
- interventions génétiques sur les espèces vectrices.

Sur l'homme on agit avec des dérivés de la Quinine (ex : Nivaquine = Chloroquine). La quinine va modifier le pH de la vésicule dans lequel vit le Plasmodium (à l'intérieur du



globule rouge). La membrane d'endocytose entourant le parasite s'appelle la *vacuole parasitophore*. Lors de la pénétration de Plasmodium dans le globule rouge il se crée un *canal parasitophore* qui permet au Plasmodium de pénétrer (invagination de celui-ci dans le globule rouge) qui se maintient ouvert tout au long du développement du mérozoïte. En modifiant le pH, on va empêcher le passage du mérozoïte en schizonte (par pénétration des H<sup>+</sup> par la canal parasitophore). Mais on ne peut pas empêcher le parasite de détruire les cellules hépatiques.

## 2) Les vaccinations :

Deux types de vaccinations : naturelle et expérimentale.

### a. La vaccination naturelle :

Par ces vaccinations naturelles on entend les dispositifs physiologiques permettant au corps humain de se défendre contre plasmodium. Cette vaccination agit à 3 niveaux :

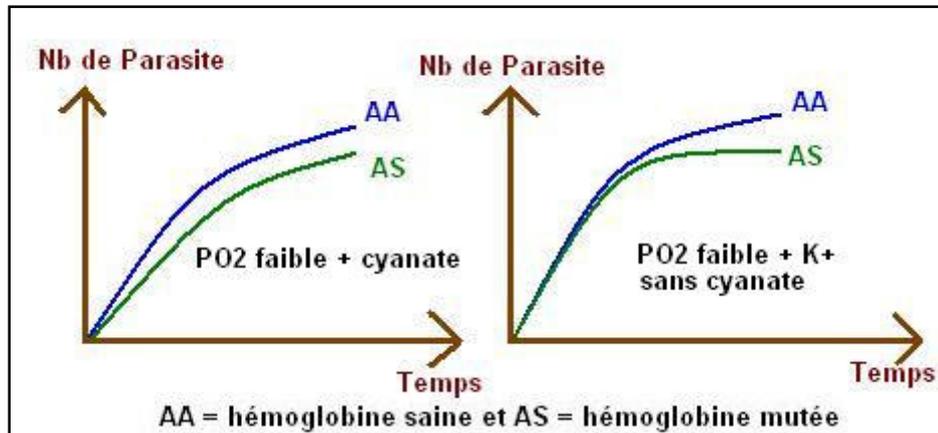
- au niveau du sporozoïte (quand il pénètre dans le foie)
- au niveau des mérozoïtes
- au niveau des gamétocytes

### Pour les mérozoïtes :

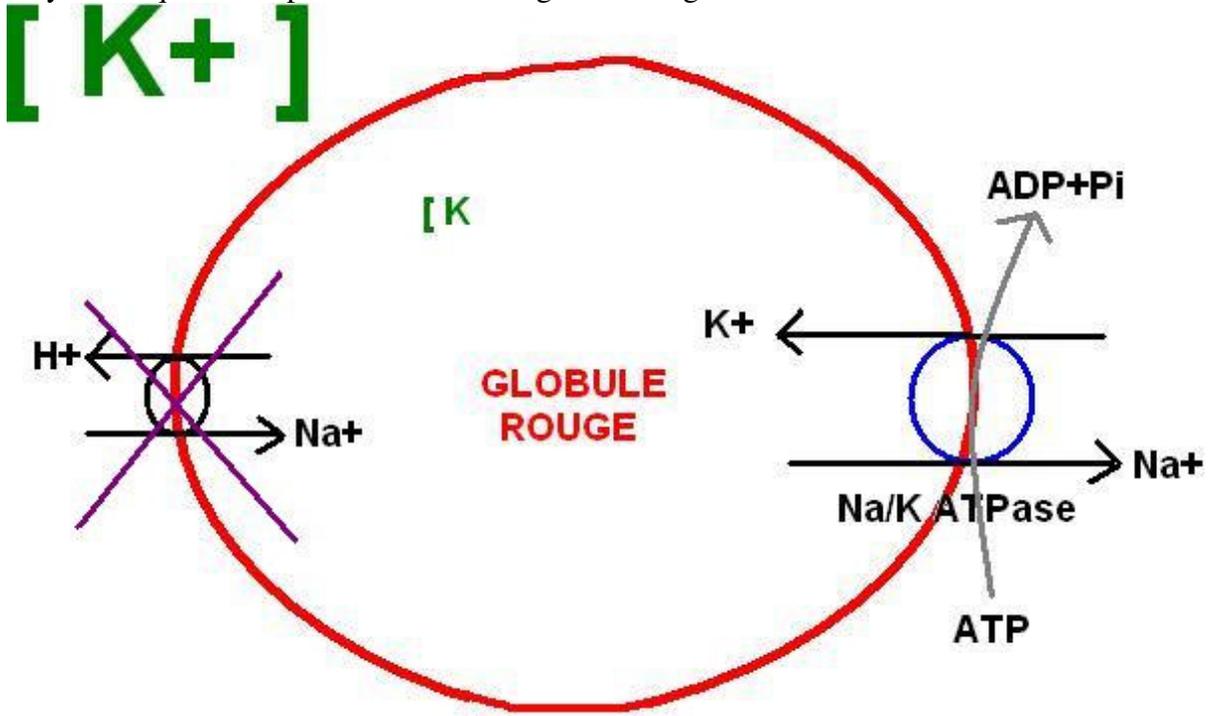
On essaye de produire des anticorps dirigés contre Plasmodium pour empêcher l'entrée du mérozoïte dans le globule rouge. Cela grâce à :

- *la vaccination par adhérence* : à la surface des globules rouges humains on trouve des récepteurs spécifiques qui sont des protéines « Duffy » indispensables pour la reconnaissance et la pénétration du mérozoïte. Ces protéines Duffy sont présentes sous la forme A et B (aucun rapport avec les rhésus sanguins). Les organismes A<sup>+</sup> et B<sup>+</sup> (donc AB) sont sensibles à la pénétration du mérozoïte. Les individus A-B<sup>+</sup> y sont moins sensibles. Les individus A+B- sont encore moins sensibles et les individus A-B- sont protégés. Ces derniers sont donc naturellement résistants au Paludisme (essentiellement à *P. vivax*). dans certaines régions d'Afrique centrale et de l'ouest, 85% de la population est A-B-, donc il n'y a pratiquement pas de *P. vivax* car celui-ci ne trouve pas suffisamment d'hôtes pour boucler son cycle.
- *la vaccination contre la pénétration dans les globules rouges* : quand il y a endocytose du Plasmodium, le cytosquelette joue un très grand rôle. Certaines populations humaines (en Nouvelle-Calédonie) sont affectés par des *mélanésies*, c'est-à-dire qu'ils présentent des anémies dues au cytosquelette des globules rouges qui est altéré. La pénétration du mérozoïte dans le globule rouge en sera fortement réduite.
- *la vaccination contre le développement du mérozoïte* : (soit naturelle, soit expérimentale). Pour la vaccination naturelle on montre que la thalassémie peut être une forme de vaccination. Le maintien de cette maladie est causée par l'avantage que crée la maladie contre le Paludisme. Il s'agit d'une modification de l'hémoglobine (hémoglobine F) qui sera plus difficilement utilisable par le parasite. Car celui-ci détruit le groupement hème à l'intérieur du globule rouge ainsi que certains peptides. L'hémoglobine thalassémique est plus résistante et ainsi le parasite perd une source importante de nutriments et il ne peut plus se développer.

- la vaccination par la drépanocytose : c'est une maladie fréquente dans les populations à risque paludique. Cette maladie y est pourtant sélectionnée positivement (seulement chez les hétérozygotes du gène puisque les individus homozygotes ne sont pas viables). L'hémoglobine S est due à la mutation d'un seul acide aminé : la glutamine y est remplacée par la valine, ce qui le rendra moins efficace dans le transport de l'O<sub>2</sub>. cette hémoglobine sera donc souvent sous forme désoxygénée et aura tendance à se polymériser pour former des



polymères très pointus qui donnent cette forme anguleuse au globule rouge falciforme. Les individus qui portent cette maladie risquent des thromboses par accumulation de ces globules rouges dans les vaisseaux. L'entrée du parasite dans le globule rouge sera empêchée par ces polymères d'hémoglobine qui vont transpercer le parasite. Quand on fait une expérience d'infection de Plasmodium dans des globules rouges sains ou exposés à des PO<sub>2</sub> et à du cyanate plus ou moins basses on observe que le parasite n'est plus détruit si la PO<sub>2</sub> est faible. Le blocage de la croissance des parasites est donc due à une modification du globule rouge. En présence de K<sup>+</sup> et à PO<sub>2</sub> faible et sans cyanate : le K<sup>+</sup> ne suffit pas à la modification du globule rouge dans le cas de l'homozygotie. Pour les individus AS, le K<sup>+</sup> agit en accélérant la survie du parasite. Voyons ce qu'il s'est passé au niveau du globule rouge :



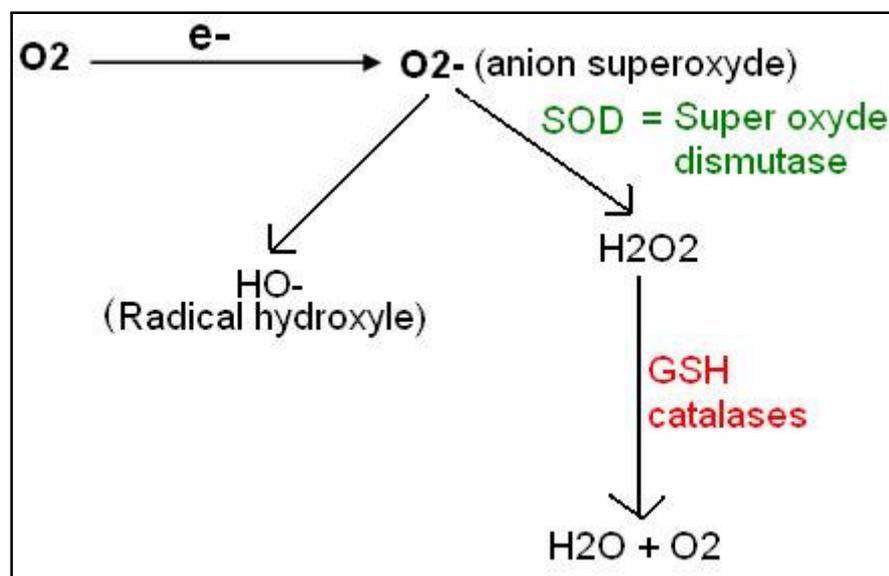
En augmentant la concentration de K<sup>+</sup> à l'extérieur du globule rouge le transport actif ne va plus agir car le K<sup>+</sup> va naturellement entrer dans la cellule selon son gradient. On n'aura donc plus de sortie de Na<sup>+</sup>. On va diminuer la sortie de protons donc le pH dans le globule rouge

va avoir tendance à augmenter. Les protons du métabolisme vont avoir tendance à acidifier la cellule (pour la forme SS).

Pour la forme AS, le fonctionnement de la NA/K ATPase est maintenu. Donc il n'y a plus inhibition de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , le pH ne variera pas dans la cellule et le parasite survivra.

Modèle final : un globule rouge normal et oxygéné, lorsqu'il contracte le parasite reste sous une forme ronde et cela permet pénétration et la croissance du parasite. Chez un individu falciforme, la parasite va rentrer mais va se faire transpercer par l'hémoglobine désoxygénée. De plus, s'il y résiste, il va y avoir des thromboses qui vont advenir à cause de la forme en faucille des globules. Cela va abaisser la  $\text{PO}_2$  et le milieu va s'acidifier (par manque de tampon bicarbonate). On va favoriser la forme désoxygénée et on élimine le parasite.

- *la vaccination par déficience héréditaire dans une enzyme* : la glucose 6 phosphate déshydrogénase (= G6PD). Cette enzyme est absente chez certains individus. Chez eux on a une sensibilité au stress oxydant car cette enzyme intervient dans la régénération du NADPH qui lui-même sert à combattre le stress oxydant. Le stress oxydant est provoqué par la production de radicaux libres de l' $\text{O}_2$  = dérivés actifs de l' $\text{O}_2$  (DRO) = espèces actives de l' $\text{O}_2$  (EAO). En effet l'électron perdu au niveau d'une chaîne de transport d'électrons peut arriver sur un autre accepteur et créer ces espèces réactives. Ces molécules peuvent très



rapidement relarguer des électrons supplémentaires et causer la dégradation des lipides, des protéines et de l'ADN. Lorsque le parasite va pénétrer dans les globules rouges, il va induire une forte production d' $\text{H}_2\text{O}_2$ . mais la cellule normale peut se défendre du stress oxydant grâce à des catalases utilisant plusieurs substrats dont le glutathion (GSH). Mais le GSH après utilisation doit être à son tour détoxiqué. C'est le NADPH qui régénère le glutathion qui lui-même transforme le  $\text{H}_2\text{O}_2$  en  $\text{H}_2\text{O}$ . par contre chez les individus déficients en G6PD, on ne régénère plus le glutathion réduit. Donc l' $\text{H}_2\text{O}_2$  va s'accumuler dans la cellule et le parasite sera dégradé avec le globule rouge avant qu'il n'ait eu le temps de se transformer (au stade mérozoïque). Cela représente une protection contre le paludisme.

#### b) La vaccination expérimentale :

la vaccination au stade sporozoïtes. Le sporozoïtes présente une morphologie typique des apicomplexes. En position apicale on retrouve des vésicules sécrétrices : les rhoptries. Et à la surface du sporozoïtes on retrouve des protéines d'adhésion appelées CSP (protéines du sporozoïtes circulaire). L'idée est de produire un vaccin contre ces molécules en faisant en

sorte que l'organisme les détecte comme du non soi. Cela fonctionne mais l'organisme ne produit jamais assez d'anticorps pour se protéger.

Actuellement une autre molécule est à l'étude. En position apicale on observe la molécule TRAP qui permet l'invasion du sporozoïte dans les glandes salivaires et dans les cellules hépatocytes. Ces protéines TRAP reconnaissent la cellule et permettent l'accolement du sporozoïte. Puis elle vont migrer de part et d'autre du sporozoïte, tout en étant attachée à la cellule à infecter. Cela va permettre l'entrée du sporozoïte dans la cellule cible. C'est en jouant à ce niveau que la vaccin pourrait être efficace.

Aussi non on peut toujours utiliser d'autres composés à base de quinine pour contrer la phase mérozoïte.

Contre la gamétocyte on a aucune vaccination naturelle.

Des expérimentation contre la différenciation du mérozoïte en gamétocyte ont lieu.

Des recherches portant sur l'*Artemisia* ont abouti à la synthèse d'une molécule bon marché à laquelle aucune résistance n'est connue : l'OZ 277. Un traitement à grande échelle devient envisageable.