

Relations hôtes – parasites

Le Poumon et le *Plasmodium*

MCS Parzy D. Prof Fumoux F Dr Gazin P



UR3P



Paludisme

Un mort toutes les 30 secondes

En France

5 à 6000 cas /an

***P. falciparum* : 84%**

Accès graves : 3 à 6%

15 à 20 morts/an



UR3P



Accès palustre

Une maladie fébrile avec peu ou pas de prodromes, de diagnostic aisé à condition d'y penser

Une maladie fébrile aiguë nécessitant un traitement d'urgence

A tout moment

Evolution vers des complications neurologiques et viscérales en l'absence de traitement adéquat



UR3P



Pourquoi infection palustre et poumons ?

L'hôte: des faits cliniques

- 1/3 des accès palustres
 - toux sèche,
 - gêne respiratoire (dans un contexte de courbatures),
 - dyspnée modérée (dans un contexte de tachycardie et fièvre).
- Des manifestations graves
 - Œdème aigu du poumon
 - Syndrome de détresse respiratoire aigu



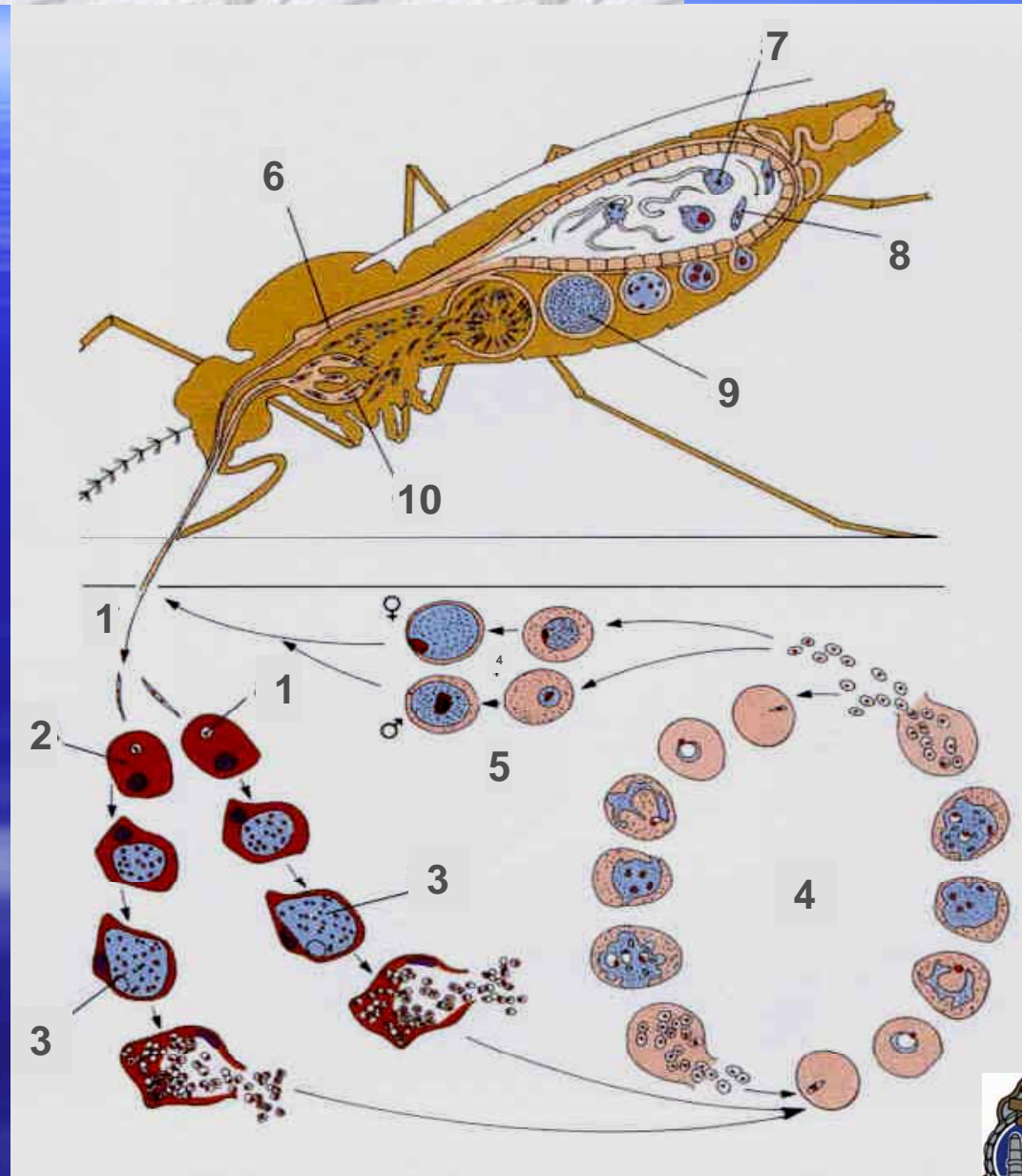
UR3P



Le parasite : un passage obligé

Cycle chez l'anophèle

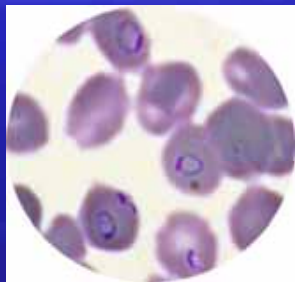
- 6 : Gamétocytes
- 7 : Reproduction
- 8 : Ookinète
- 9 : Oocyste
- 10 : Sporozoïtes



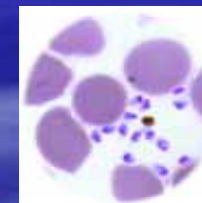
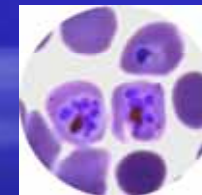
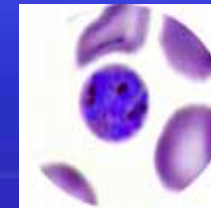
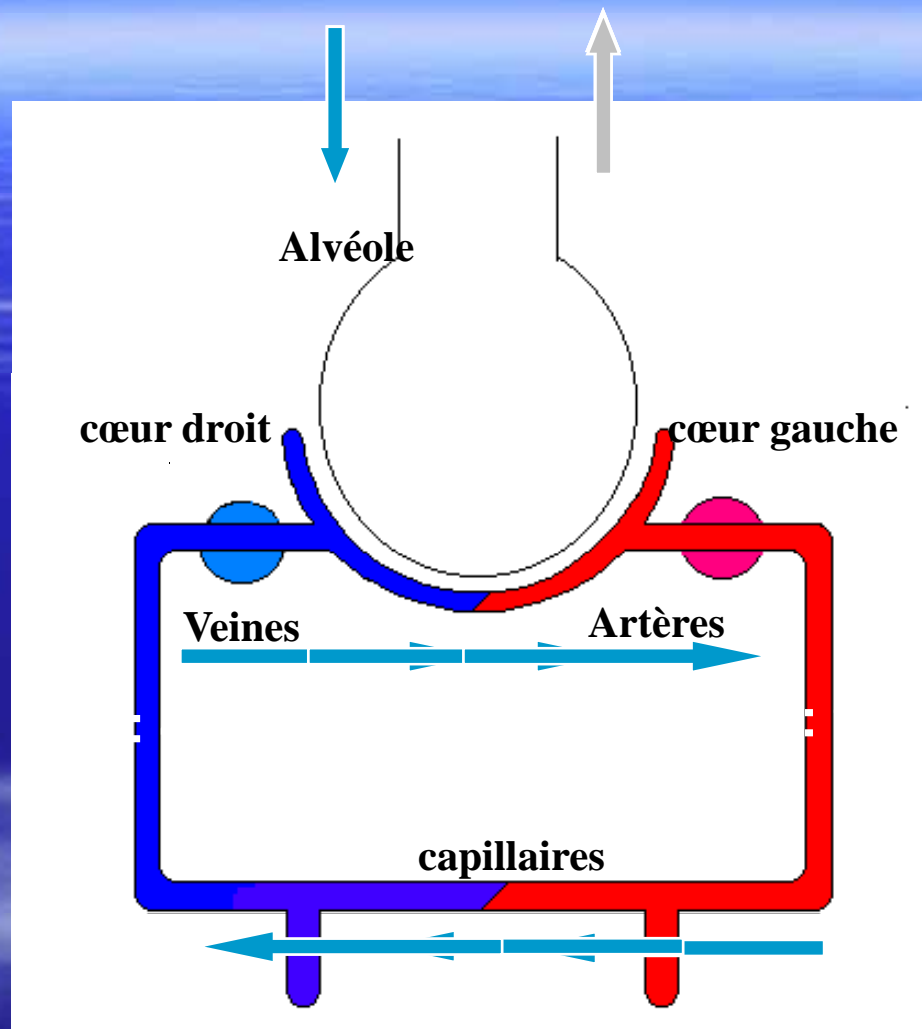
Cycle chez l'homme

- 1 : Inoculation
- 2 : Cycle exoérythrocytaire
- 3 : Schizontes
- 4 : Cycle érythrocytaire
- 5 : Stades sexués



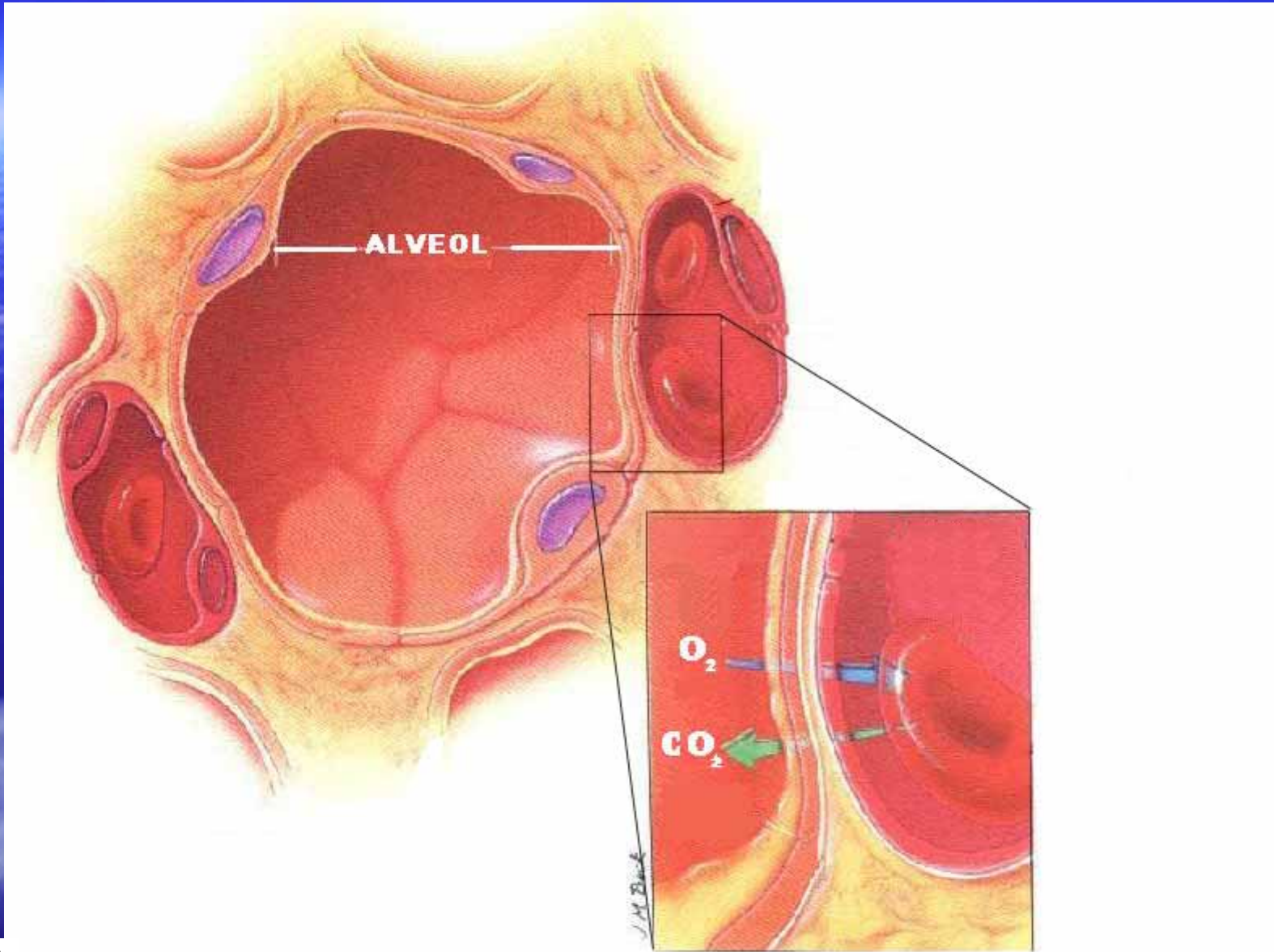


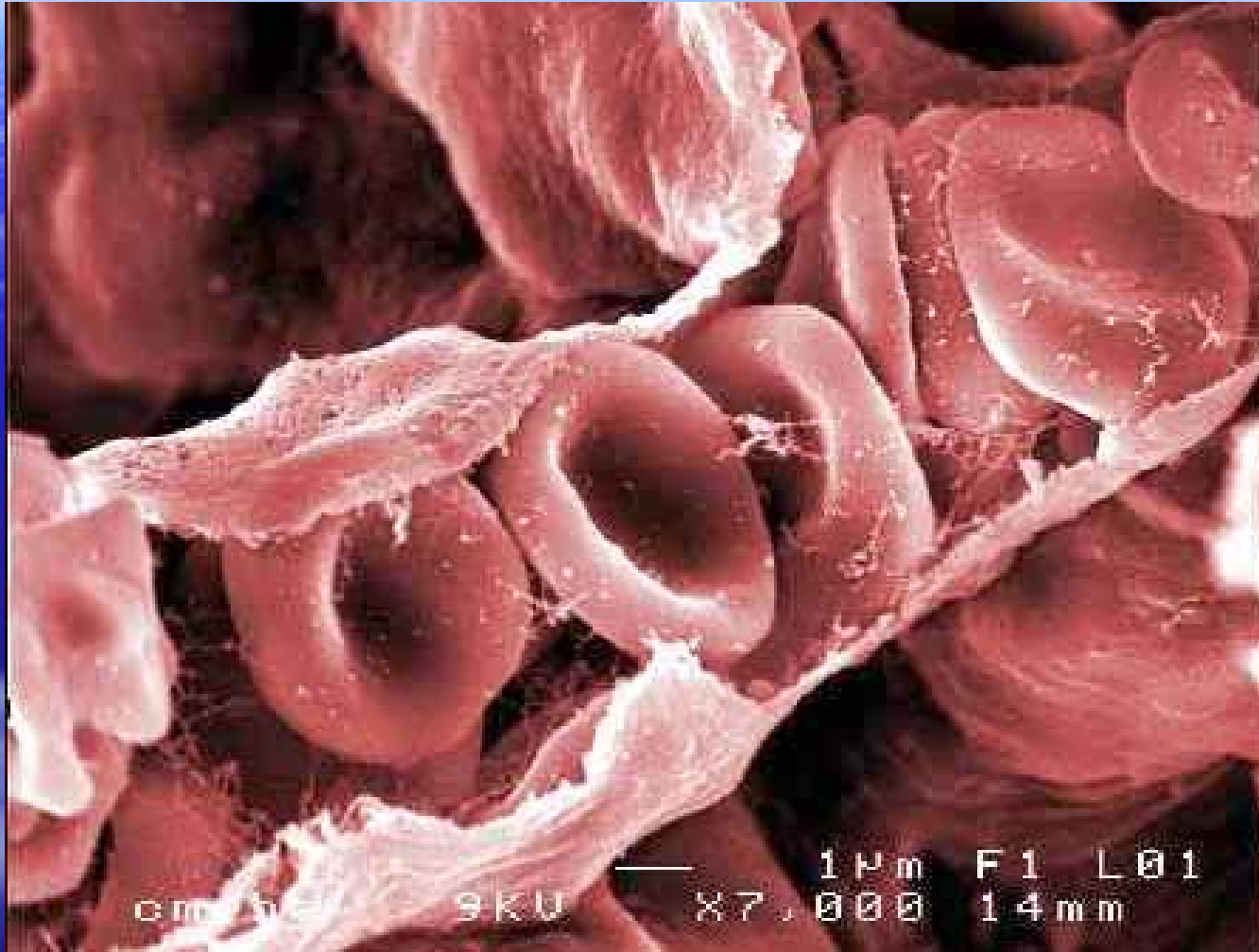
Sang veineux
périphérique



Tissus







UR3P



Bases physiopathologiques

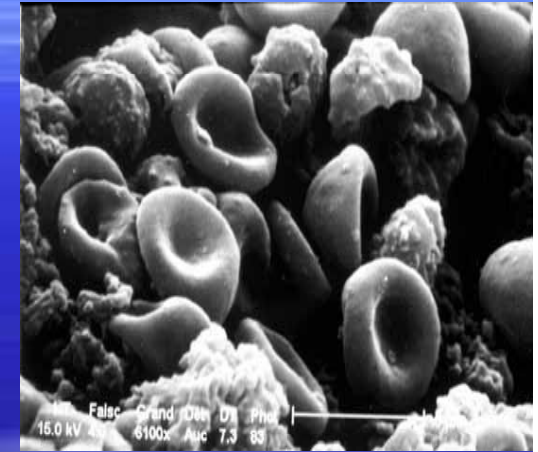
- Séquestration des hématies parasitées dans les capillaires pulmonaires ?
- Réponse inflammatoire inappropriée ?



Séquestrations des hématies parasitées dans les capillaires pulmonaires



Obstruction de la microcirculation
Hypoxie locale des tissus
Acidose lactique



Mais

Séquestration hématies parasitées plus faible

Formes parasitaires plus jeunes (neutrophiles, monocytes, lymphocytes)

SDRA après début traitement / parasitémie \triangleright ou 0

Présence d'atteintes pulmonaires aiguës lors atteinte à *P. vivax*



UR3P



Réaction immunitaire inappropriée

Site de libération

Dynamique d'apparition

Concentrations relatives / Déséquilibre

Cytokines pro-inflammatoires

IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α ...

Cytokines anti-inflammatoires

TGF- β , IL-10.....

Apparition des symptômes et pathogénèse

TNF- α et NO

Espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Ces mécanismes, mal connus, diffèrent probablement entre les sujets partiellement immuns vivant en zone d'endémie et les sujets neufs

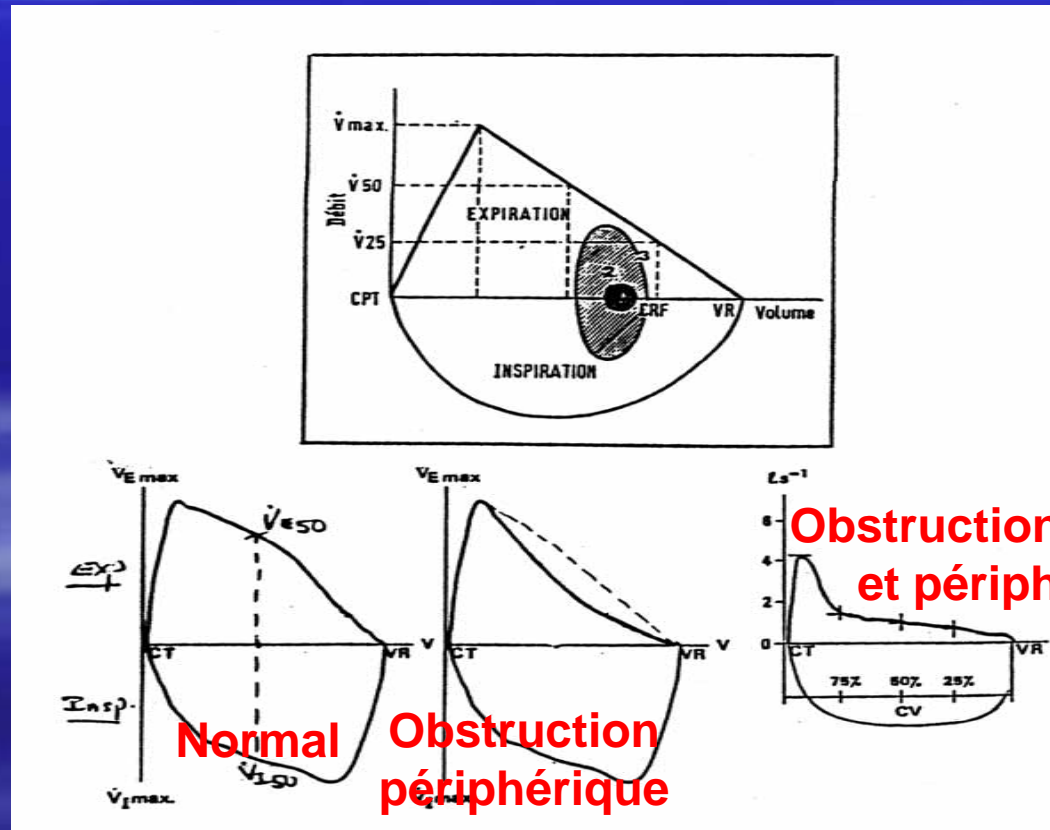
Données de la littérature

Etude in vivo

Maguire *et al* - 2005

Etude longitudinale prospective en Nouvelle Guinée (Indonésie)

Etude spirométrique (Etude courbe débit-volume)



Normal Obstruction
périphérique

Obstruction centrale
et périphérique



Maguire et al

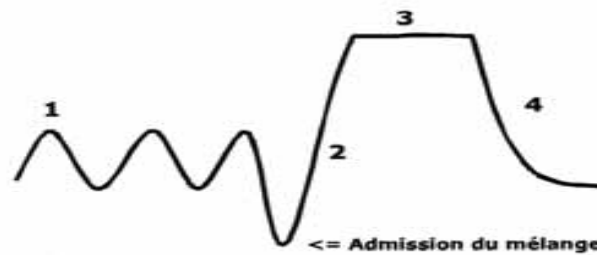
Mesure du transfert alvéolo-capillaire

Le mélange de CO ,He , O₂ et N₂ est introduit dans un ballon ou délivré par une valve à la demande. Les fractions de CO et He sont mesurées.



La manœuvre se déroule en 4 temps :

- 1 - Respiration normale d'air ambiant puis expiration complète,
- 2 - Inspiration complète et rapide du mélange gazeux
- 3 - Apnée courte (8 - 10 s)
- 4 - Expiration rapide et analyse des FECO et FEHe expirées.



UR3P

Mesure de la saturation en O₂



Maguire et al

Inclusion de 30 patients souffrant d'accès simples
12 patients d'accès graves
80 témoins

Résultats * Diminution modérée à JO du débit expiratoire maximum (DEM 25-75) chez les patients souffrant d'accès simples



Réduction des petites voies aériennes, disparaît à J7

* Saturation normale en oxygène

* Patients atteints de forme sévère:
Réduction des transferts gazeux persistant jusqu'à
2 semaines après le début du traitement

Notion de continuum

depuis l'accès simple



l'accès grave avec le SDRA



UR3P



Nos projets

In vivo

Les structures impliquées dans une première étape :

- * HIA Laveran
- * Hôpital Nord (Marseille)
- * Université de la Méditerranée
- * IMTSSA

Etude prospective focalisée sur les accès palustres simples :

- * Etude spirométrique
- * Etude de la diffusion du CO
- * Etude de la faisabilité de l'expectoration induite

Premiers résultats (67 patients):

- * Hypoxémie modérée (32% patients)
- * Obstruction modérée
- * Hyperréactivité bronchique
- * Trouble des transferts gazeux



UR3P



Mais

Grande hétérogénéité des cas :

- * Origine géographique
- * Situation clinique
- * Délai traitement / réalisation des examens

D'où

Complément à cette première approche visant :

- * **à compléter les données cliniques et physiologiques**

Recrutement de patients en zone d'endémie (Kinshasa)

Etude spirométrique en cours

- * **à relier données cliniques et fondamentales**

Profil transcriptomique des patients, recherche de molécules à valeur pronostique (étude des condensats pulmonaires)

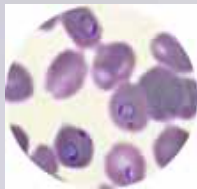
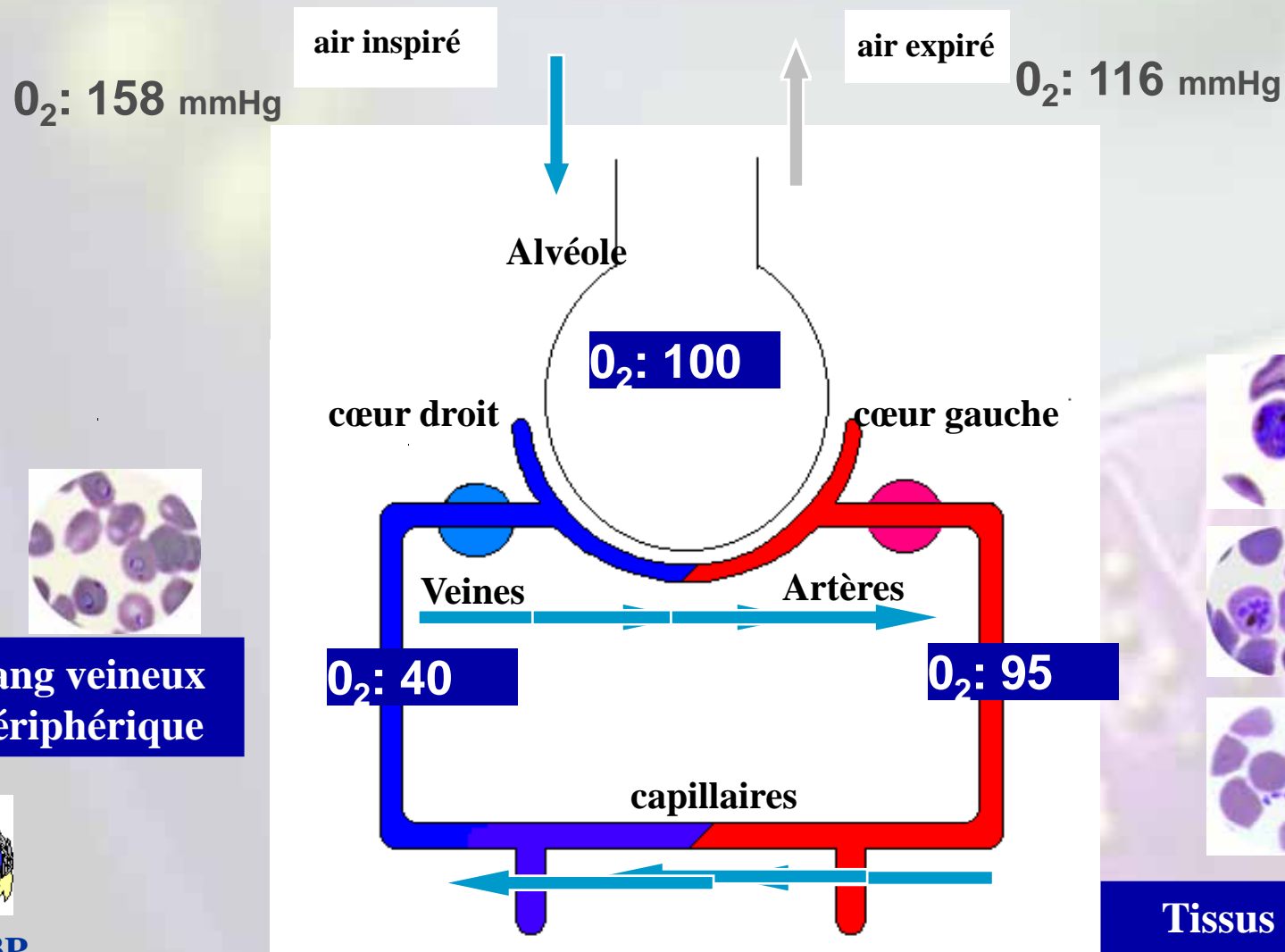
- * **à mieux comprendre les mécanismes cellulaires à l'origine des atteintes pulmonaires**

Co-culture *in vitro* parasites / cellules humaines

Ciblant sur l'immunité innée et le rôle du monocyte/ macrophage₁₆

In vitro

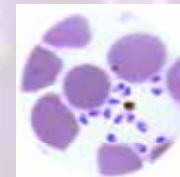
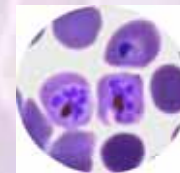
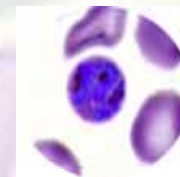
Répercussion sur le parasite du passage pulmonaire



Sang veineux
périphérique



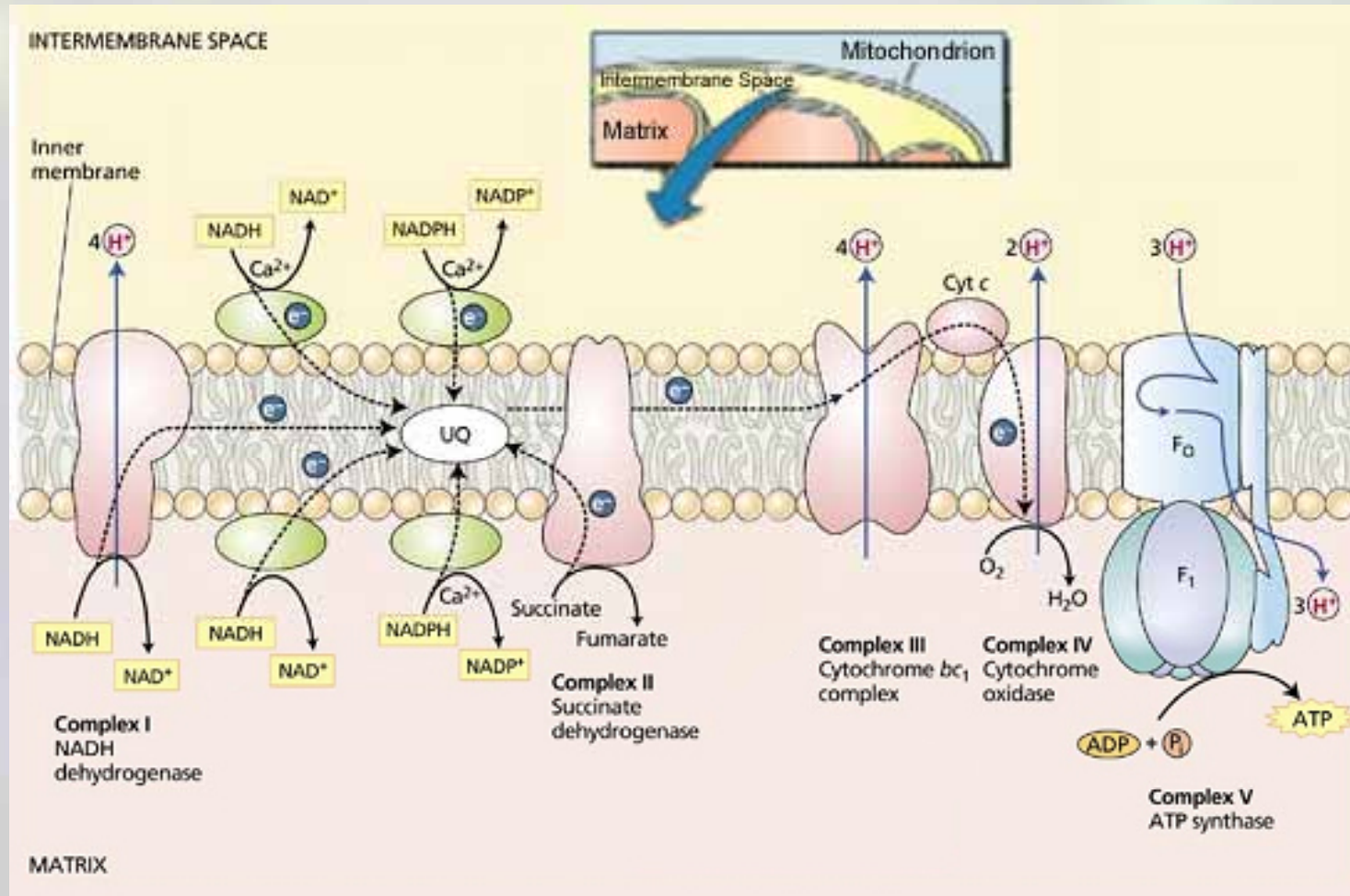
UR3P



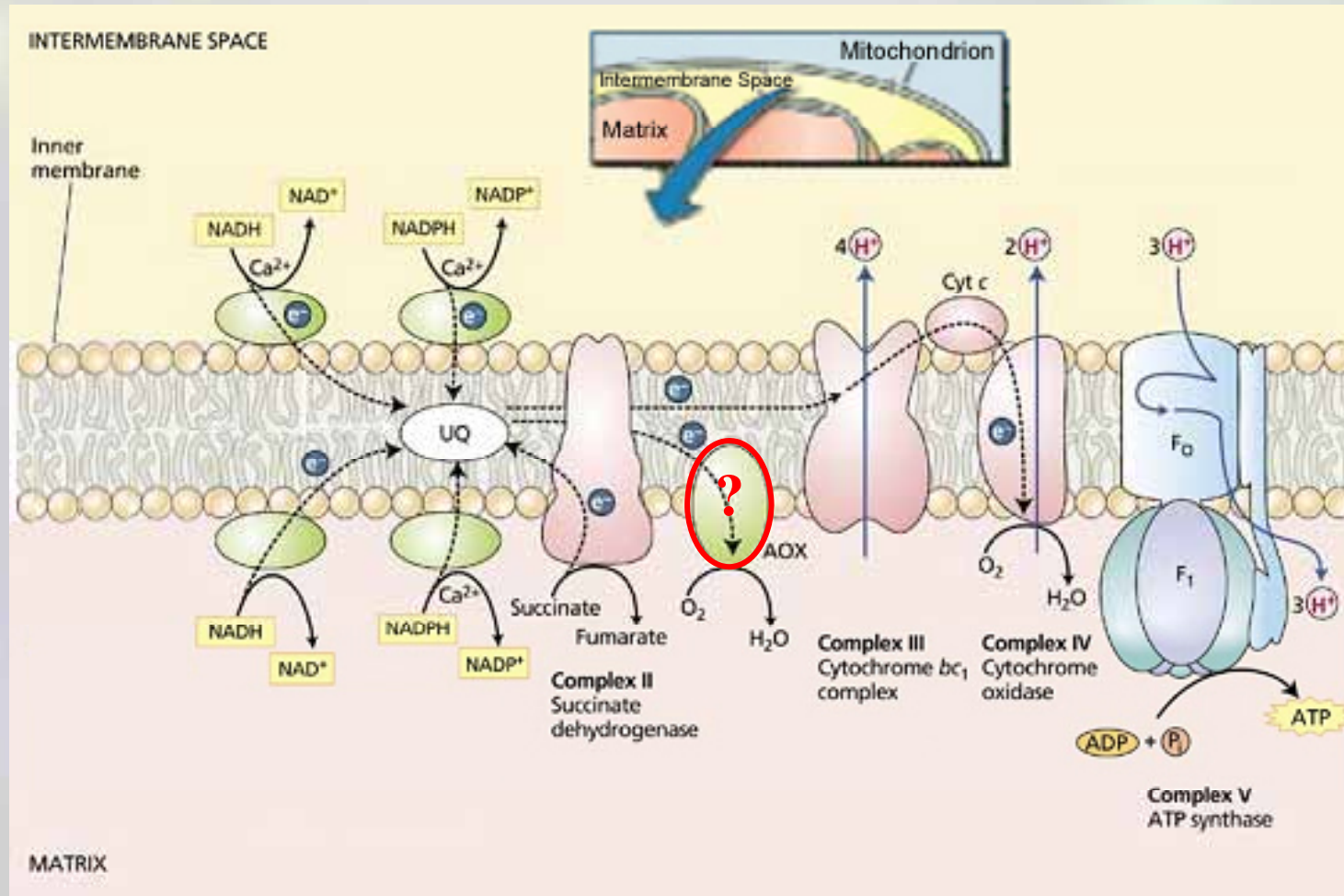
Tissus

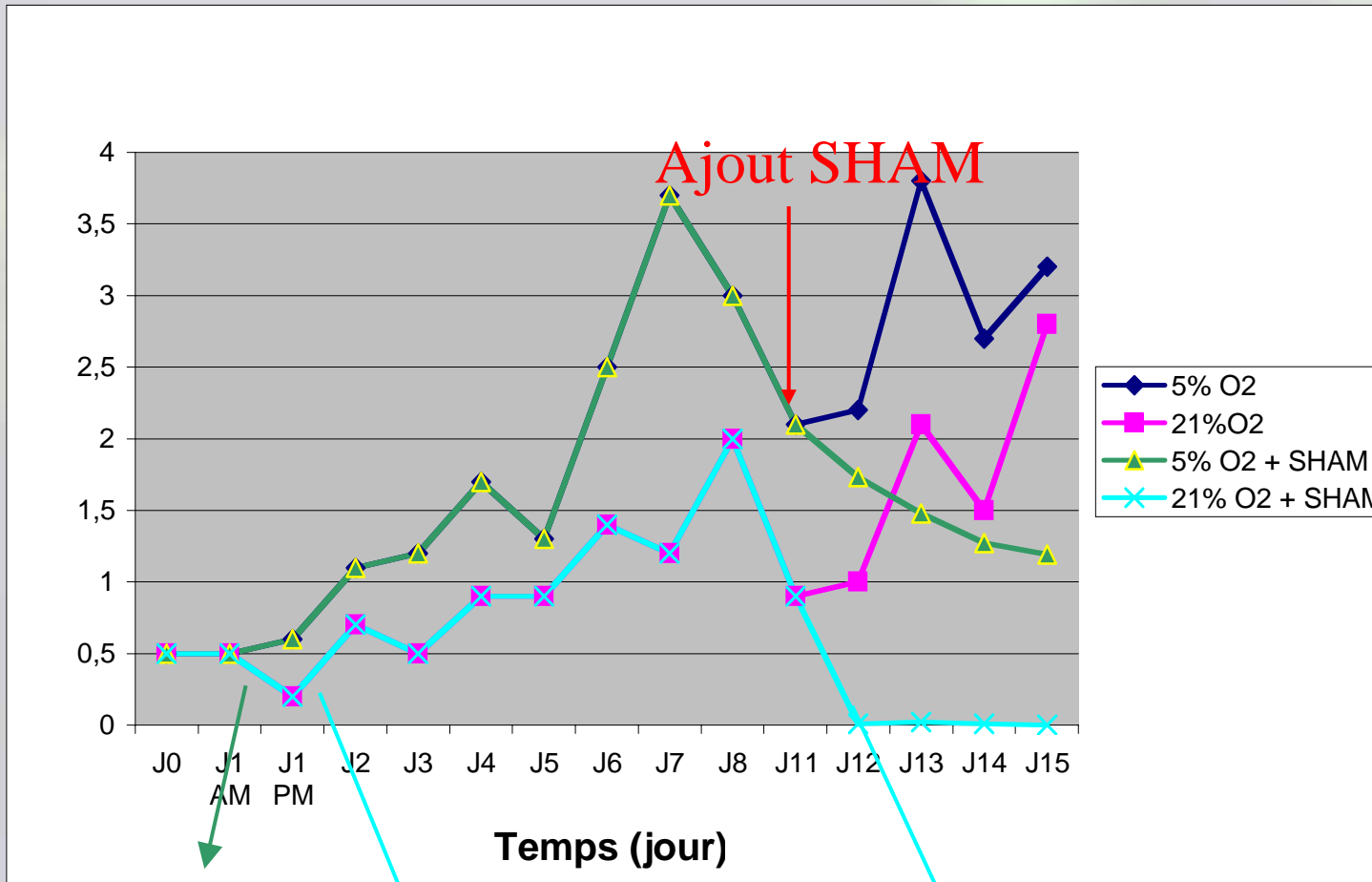


Chaîne respiratoire humaine

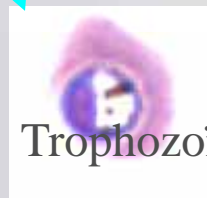


Chaîne respiratoire de *P. falciparum*

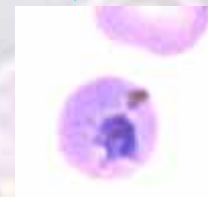




Schizonte



Trophozoite



Parasite mort



UR3P



Conclusion

* Plus de questions que de réponses

Travaux en cours vont tenter de répondre à deux questions :

* Impact de l'infection palustre sur le poumon avec la détermination de facteurs pronostiques d'évolution vers les formes graves

* La répercussion du passage pulmonaire sur la parasite avec l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques

Remerciements à tous nos collaborateurs :

Equipes de l'HIA Laveran (PIT, Pneumologie)

Equipes de l'hôpital Nord (EFR, Service de Maladies infectieuses)

Equipe de l'HIA Begin (MCS Rousseau et col)

Equipe de l'Hôpital Monkole (RDC)

EA2405 - Toulouse (Dr B. Pipy)

EA864 - Marseille (Prof Fumoux, Dr Gazin)



UR3P

