

RESUME

Plasmodium vivax a été en grande partie éradiqué des zones tempérées au XXème siècle, mais il reste responsable d'une maladie tropicale négligée largement répandue. Moins souvent à l'origine de paludisme d'importation en métropole que *P.falciparum*, *P.vivax* n'est pas rare comme le montre l'observation que nous présentons.

Ce parasite peut former des hypnozoïtes hépatiques « dormants », ce qui va conditionner l'épidémiologie, la clinique et le traitement de ce type de paludisme.

Les descriptions de formes cliniques sévères ont augmenté: Anémie aigue, thrombopénie, SDRA, état de choc, insuffisance rénale sont les complications les plus souvent décrites. Quoique beaucoup moins fréquentes qu'avec *P.falciparum*, ces formes graves ont remis en question la bénignité de la « fièvre tierce » causée par *P.vivax*.

P.vivax est en évolution, il pourrait s'affranchir du récepteur Duffy pour infecter les hématies, et deviendrait ainsi une menace en Afrique sub-saharienne qui était jusque là exempte de la maladie.

Les infections mixtes associant *P.falciparum* et *P.vivax* sont communes dans les zones où les deux espèces coexistent. Après traitement, les reviviscences palustres liées aux hypnozoïtes de *P.vivax* sont fréquentes.

Si la chloroquine et la primaquine sont toujours les piliers du traitement du paludisme à *P.vivax*, l'émergence de résistances à la chloroquine et les nécessités d'un traitement unifié des infections mixtes laissent place aux combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine.

La « cure radicale » de primaquine est recommandée dès le premier accès palustre à *P.vivax* à la suite immédiate du traitement schizonticide érythrocytaire, après recherche d'un déficit en G6PD. Les posologies préconisées ont été augmentées. Aucune autre molécule active sur les hypnozoïtes hépatiques n'est actuellement commercialisée.

Les particularités du paludisme à *Plasmodium vivax* sont à connaître pour pouvoir optimiser sa prise en charge.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CAS CLINIQUE

PALUDISME GRAVE AVEC BIPARASITISME: P. VIVAX ET P.FALCIPARUM AU RETOUR DE GUYANE FRANCAISE

PALUDISME A P. VIVAX: MALADIE D'ACTUALITE

- 1) MALADIE NEGLIGEE
- 2) PATHOGENIE: SPECIFICITES DE P.VIVAX
- 3) FORMES CLINIQUES
- 4) TRAITEMENTS

CONCLUSION

REFERENCES

INTRODUCTION

Bien que *Plasmodium vivax* n'ait été responsable que de 7,35% des 3560 cas de paludisme d'importation en France en 2011, il menace cependant 40% de la population mondiale.

En général ce paludisme est considéré comme peu dangereux, malgré la possibilité de reviviscences dues aux hypnozoïtes hépatiques. Cependant, les descriptions de formes cliniques compliquées ou graves se sont multipliées ces dernières années.

Des études récentes semblent indiquer que *Plasmodium vivax* est en évolution, sa virulence s'est accrue, des résistances aux traitements pharmacologiques sont apparues.

A partir de la présentation d'un cas clinique de paludisme d'importation avec co-infection par *P.falciparum* et *P. vivax*, nous réexaminons l'épidémiologie, la pathogénie, les différentes complications du paludisme à *Plasmodium vivax*, les moyens et les indications thérapeutiques. Nous confrontons ces données de la littérature à notre cas clinique et à sa prise en charge .

CAS CLINIQUE

PALUDISME GRAVE AVEC INFECTION MIXTE A P.FALCIPARUM ET P.VIVAX AU RETOUR DE GUYANE FRANCAISE:

ANAMNESE:

Mr X. , 63ans, sans antécédents notables, sans traitement habituel, effectue plusieurs séjours chaque année en Guyane française (région de Kourou et forêt amazonienne). Il rentre en France le 25/03 après un nouveau séjour de trois semaines en forêt à proximité du fleuve Maroni, il n'a pris aucune prophylaxie antipalustre.

Le 6/04 il consulte son médecin traitant pour asthénie, fièvre, épisode diarrhéique. Celui ci prescrit des AINS et une recherche d'hématozoaires du paludisme. Le frottis sanguin, effectué le 9/04 au laboratoire de l'hôpital retrouve un bi-parasitisme avec de nombreux trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* et de rares formes de *Plasmodium vivax*. La parasitémie est estimée à 10%. Le patient est alors admis aux urgences.

SITUATION A L'ADMISSION:

1) Examen Clinique:

Patient asthénique. Température 38°4,C contrôlée 39°C Pression artérielle 113/74 mmHg, Fréquence cardiaque 90/mn, SaO2 97%, Poids 75Kg

L'examen cardiovasculaire est normal, il n'y a pas de toux ni de signes auscultatoires pulmonaires, il n'est pas retrouvé d'hépatomégalie ni de splénomégalie, on note un ictère conjonctival, des pétéchies des membres inférieurs. L'examen neurologique est strictement normal.

2) Biologie:

NFP: leucoctyes: 7,9 G/l dont 87% polynucléaires neutrophiles, hémoglobine: 14,4 g/dl , plaquettes: 10 G/l (controlé sur EDTA) VS: 4mm CRP: 185 mg/l TP: 91% INR:1,1 glycémie: normale Urée:14,3 mmol/l(0,86g/L) Créatinine: 160 µmol/l(18mg/L) ionogramme sanguin normal hormis une hyponatrémie modérée (132mol/l) SGOT: 178 UI/l SGPT: 153 UI/l Bilirubine Totale: 111 µmol/l (65mg/l) Bilirubine conjuguée: 68 µmol/l(40mg/L) GGT:157 UI/l Phosphatases alcalines 257 UI/l

Un deuxième frottis sanguin est réalisé et retrouve de nombreux trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* parasitant 21% des hématies et quelques trophozoïtes et schizontes jeunes de *Plasmodium vivax* parasitant 0,1% des hématies.

3) Examens complémentaires:

ECG: Rythme sinusal régulier pas de trouble de conduction ou de repolarisation

Radiographie thoracique: Pas de foyer pleuroparenchymateux

Le malade est mis sous quinine intraveineuse 25mg/Kg /j et admis en unité d' Hospitalisation de Très Courte Durée puis en réanimation le 10/04. Deux critères de paludisme grave sont retenus (bilirubine > 50 μ mol/l, parasitémie > 4%)

EVOLUTION:

1) aggravation initiale:

Le malade est placé sous surveillance automatisée du pouls, de la pression artérielle et de la SaO₂. La quinine intraveineuse est poursuivie aux mêmes doses. Antibiothérapie: doxycycline (Vibraveineuse®) 100mg/kg x 2/j , rehydratation: 2000ml Glucosé 5%/24h, oxygénothérapie: O₂ 3l/mn, prévention de l'ulcère de stress: lanzoprazole 40 mg/j sont les mesures associées.

- Le 11/04: apparition d'un syndrome confusionnel fluctuant, d'une asthénie avec somnolence sans déficit neurologique focalisé, sans hypoglycémie, qui perdurera pendant 3 jours sans épisode comitial. L'ictère est franc, la bilirubine atteint 146 μ mol/l (85,6mg/l). Une hématurie macroscopique survient sans retentissement hémodynamique. La diurèse reste conservée (0,8ml/mn) mais l'insuffisance rénale se majore dès le 10/04: urée 17,4 mmol/l (0,95 g/l) créatinine 170 μ mol/l(17 mg/l) clairance de créatinine 26 ml/mn

La thrombopénie s'aggrave à 3 G/l: le sujet reçoit une transfusion plaquettaire(1CUP).

Le patient reste fébrile à 39° les deux premiers jours. L'analyse des urines à la bandelette est négative. Quatre séries d'hémocultures resteront stériles.

Le frottis sanguin à J2 retrouve des trophozoïtes de *P.falciparum* parasitant 8% des hématies et des schizontes de *P.vivax*.

- Le 12/04: l'haptoglobine est effondrée et une anémie apparaît. Le taux de plaquettes remonte à 34G/l. Les signes inflammatoires persistent: CRP> 200 mg/l, procalcitonine 40 ng/ml.

2) amélioration secondaire:

A partir du 13/04, l'état clinique s'améliore progressivement, le syndrome confusionnel disparaît, la vigilance s'améliore. L'insuffisance rénale régresse (clearance de créatinine > 50ml/mn) le taux de bilirubine diminue de même que celui des transaminases. Le taux de plaquettes est normalisé le 14/04. Par contre: l'haptoglobine reste effondrée, l'anémie se majore jusqu'à 7g/dl . Des troubles de coagulation modérés sont notés (TP 65% fibrinogène: 1,5 g/l facteur V : 80%)

La quininémie, insuffisamment efficace à J3, se situe dans la fourchette thérapeutique à J6. Le frottis sanguin à J7 ne retrouve que des gametocytes de *P.falciparum* la parasitémie est inférieure à 0,1%. La quinine et la doxycycline sont arrêtées à J8.

Le malade est transféré en service de maladies infectieuses le 17/04. L'examen clinique est alors normal, il persiste un ictère conjonctival, le patient est apyrétique. La surveillance clinique et biologique est poursuivie 4 jours: l'anémie se corrige (8,3g/dl) le taux de plaquettes est normal de même que la fonction rénale (créatinine 62 μ mol/l) la bilirubine est à 25 μ mol/l (14,6mg/l)

Le frottis sanguin retrouve de rares gamétocytes de *P. falciparum* sans formes asexuées.
La sortie est autorisée le 21/04. Le contrôle biologique réalisé quinze jours plus tard retrouve une hémoglobine à 9,9g/dl, plaquettes 169 G/l la bilirubine reste à 35 μ mol/l (20mg/l)

RECHUTES:

-Le 6/05, 19 jours après l'arrêt du traitement, Mr X est à nouveau admis aux urgences pour fièvre, frissons. Il n'est pas noté de signe de gravité clinique ou biologique. On retrouve une thrombopénie modérée: 114 G/l, une anémie: Hb 8,9 g/dl une élévation de la bilirubine à 42 μ mol/l. Le frottis objective des trophozoïtes de *P.vivax*. Un avis est pris auprès d'un service universitaire de Maladies Tropicales: de la chloroquine (Nivaquine®) est prescrite: 500mg/j pendant 5 jours. Le 12/05 l'anémie persiste (Hb 7, 4g/dl), les plaquettes et la bilirubine sont normales, mais le frottis retrouve encore de rares trophozoïtes de *P.vivax*.
Le 19/05 l'anémie se corrige(Hb 9,5 g/dl,) le frottis sanguin est négatif. L'activité de la G6PD est normale (496 mU/10E9 G.R) Une demande d'ATU est formulée pour un traitement par primaquine

-Le 26/06 survenue d'un nouvel accès de reviviscence palustre non compliqué. Mr X est traité par primaquine 7,5 mg x 2/j pendant 14 jours. Le traitement est bien supporté. Le 24/07 l'anémie est corrigée(Hb 13,7 g/dl). Le frottis sanguin reste négatif. Aucun nouvel accès de reviviscence n'est noté par la suite.

TABLEAU 1: PARAMETRES BIOLOGIQUES ET FROTTIS SANGUIN:EVOLUTION

	09/04/XX	10/04/XX	11/04/XX	12/04/XX	16/04/XX	20/04/XX	12/05/XX
Hb (g/dl)	14,3	14,4	11,3	10,1	7	8,4	7,4
Plaquettes (G/l)	10	3	180	340	245	431	341
Créatinine (μ mol/l)		170	128	166	67	61	
HCO 3- (mmol/l)		29		28		28	
Bilirubine (μ mol/l)		113		146	29,8	23,9	9,3
Parasitémie (% hematies)	10,00%	21,10%	8,00%	10,00%	0,05%	NC	NC
Formes <i>P.falciparu</i>	trophozoite	trophozoite	Trophozoite	Trophozoite schizonte gamétocyte	Trophozoite Gametocyte	gametocyte	-----
Formes <i>P.vivax</i>	trophozoite	Trophozoite schizonte (jeunes)	schizonte	-----	-----	-----	trophozoite

PALUDISME A
PLASMODIUM VIVAX:
UNE MALADIE
D'ACTUALITE

1

PALUDISME A P.VIVAX: MALADIE TROPICALE NEGLIGEE

1.1 PHYLOGENIE DE P.VIVAX

1.2 ELEMENTS D'EPIDEMIOLOGIE

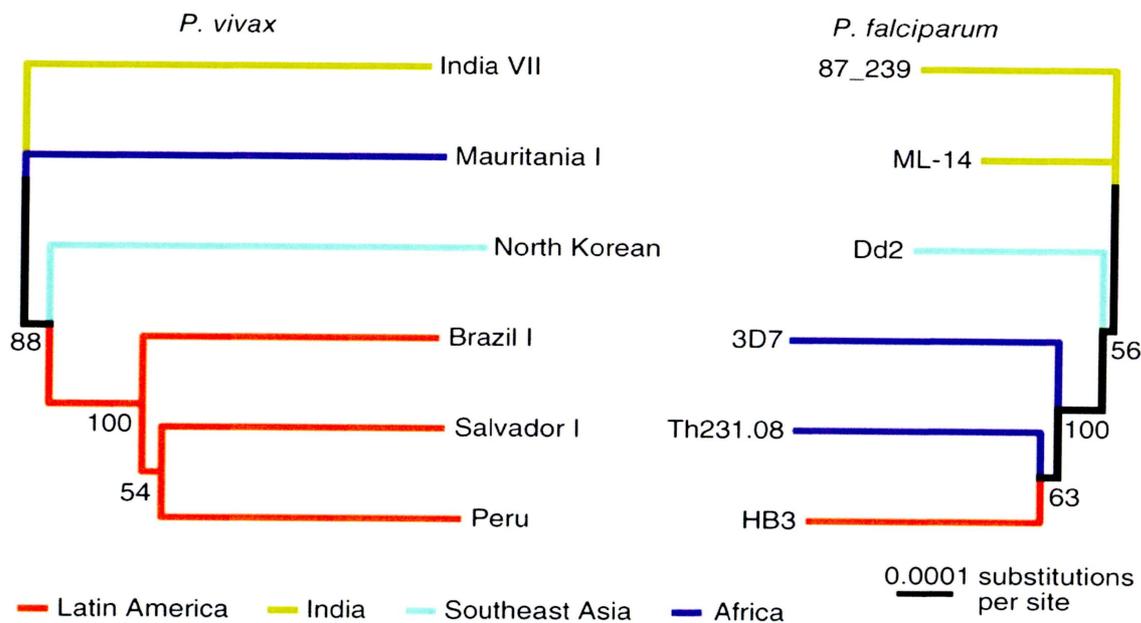
- **1.2.1 Aperçu historique**
- **1.2.2 Répartition géographique actuelle**
- **1.2.3 Paludisme d'importation à P.vivax**

1.3 PROBLEMATIQUES DE LA LUTTE CONTRE P.VIVAX

1.1 PHYLOGENIE DE PLASMODIUM VIVAX:

Les parasites du genre *Plasmodium* infectent de nombreux vertébrés. Cinq espèces (*P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*, *P.knowlesi*) parasitent l'homme. *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* ont co-évolué avec l'espèce humaine depuis les phases les plus anciennes de l'évolution du genre *Homo*, alors que *P.falciparum* n'a été transmis aux humains que pendant la période située entre méso et néolithique.[1] Ceci semble confirmé par les études génétiques.[16] Cette longue co-évolution a probablement fait perdre à *P.vivax* une partie de sa pathogénicité, les formes hépatiques dormantes (hypnozoïtes) seraient une forme d'adaptation du parasite[2]

FIGURE 1: PHYLOGENIE DE P.VIVAX ET P.FALCIPARUM SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES SOUCHES(Neafsey et al [16])



Lineages are colored according to geographic origin. Branch lengths indicate considerable diversity in New World *P. vivax* strains and show no clear affiliation between New World and African *P. vivax* strains. Phylograms were constructed from 471,543 sites in *P. vivax* and 359,901 sites in *P. falciparum*. Numbers at nodes indicate percentages of bootstrap support.

Les études phylogéniques à partir de l'ADN mitochondrial et son utilisation comme horloge moléculaire, ont montré que les populations asiatiques de *P.vivax* sont les plus anciennes.[3]

P.vivax, *P.knowlesi* et *P.cynomolgi* forment un clade. *Plasmodium vivax* dérive d'un parasite de primates non humains proche de *Plasmodium cynomolgi* (qui infecte les macaques d'Asie du sud-est) alors que *P.falciparum* dériverait de parasites de grands singes africains.[3,15]

Plasmodium vivax serait apparu en Asie il y a 768 000 ans selon D.E Neafsey, 250 à 460 000 ans selon d'autres auteurs.[3,16]

Après son importation dans le nouveau monde (survenue avant celle de *P.falciparum*), *Plasmodium vivax* a été retransmis de l'homme aux primates non humains dans certaines régions limitées d'Amérique du sud, prenant le nom de *Plasmodium simium* [3,16]

1.2 ELEMENTS D'EPIDEMIOLOGIE:

1.2.1 Aperçu historique: limites d'expansion au nord

Le paludisme à *Plasmodium vivax* a été endémique en Europe jusqu'au 19ème siècle et n'a été éradiqué qu'au milieu du 20ème siècle.

Son aire de répartition s'est étendue jusqu'à la latitude 68°N, en particulier en Finlande (atteinte au 17ème siècle). Bien que la température estivale moyenne ne dépasse que irrégulièrement 16°C, limite inférieure pour la sporogonie [4,8], *P.vivax* a pu se propager en climat froid parce que son insecte vecteur, une femelle du genre *Anopheles*, hiberne dans les habitations humaines après l'accouplement et reste semi-active. *P.vivax* n'a disparu de l'Europe du nord que dans les années 1930, avec des recrudescences épidémiques au cours de la 2ème guerre mondiale. [4]

1.2.2 Répartition géographique actuelle:

Plasmodium vivax est la souche plasmodiale la plus répandue dans les zones d'endémie palustre, sauf en Afrique sub-saharienne en raison d'une résistance naturelle des populations liée à l'absence de l'antigène Duffy à la surface des erythrocytes.[5]

Ce plasmodium menace 41% de la population mondiale et serait responsable de 132 à 391 millions d'infections cliniques par an .[2,6,67]

La majorité des infections surviennent en Asie du sud-est où *P.vivax* représente jusqu'à 50% des cas de paludisme (avec une prévalence de 1 à 6% de la population), il est responsable de 65% des cas de paludisme en Inde et de 70% des cas en Indonésie. En Amérique du sud, *P.vivax* est responsable de 71 à 81% des cas de paludisme. Par contre en Afrique orientale seuls 5% des cas sont dus à *P.vivax*. [5,6]

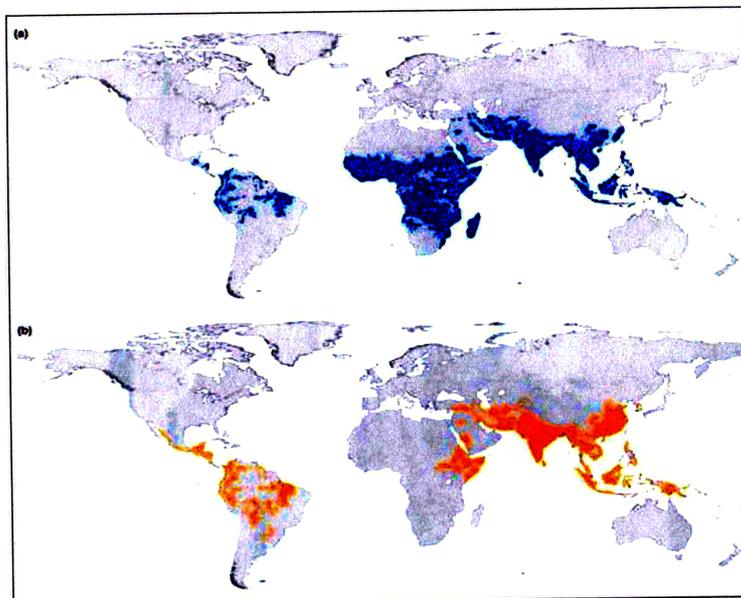
L'émergence de la chloroquino-résistance de *P.falciparum* limite le nombre de cas dus à *P.vivax*, inversement, les succès de la lutte contre *P.falciparum* favorisent *P.vivax*. [6]

Le ratio entre les infections à *P.vivax* et à *P.falciparum* est le plus bas en Afrique tropicale et augmente en Asie du sud-est, dans le pacifique et en Amérique du sud.[8]

P.vivax a reconquis récemment des régions dont il avait été éliminé comme la Corée qui représente actuellement sa zone d'expansion la plus septentrionale.[8]

En Méditerranée, on signale des cas de paludisme autochtone à *P.vivax* : un en Italie en 1997, un en Corse en 2006, plusieurs en Espagne en 2010 et surtout une vingtaine en Grèce en 2011 (pays exempt de paludisme depuis 1974). Dans chacune des régions où les cas sont apparus une ou plusieurs espèces d'anophèles vecteurs ont été retrouvées.[10]

FIGURE 2: AIRES DE REPARTITION DE *P.FALCIPARUM*(carte du haut) ET DE *P.VIVAX*(carte du bas) EN 2005 (d'après Guerra et al [7])



1.2.3 Paludisme d'importation à *P.vivax*:

La part de *P.vivax* dans les cas de paludisme d'importation est différente selon les pays:

- En zone méditerranéenne, selon une étude publiée en 2012, le pourcentage de cas causés par *P.vivax* varie de 4,5% en France (chiffres 2004), 11,8% à 14,6% en Espagne et au Portugal, 19,9% en Croatie et jusqu'à 66,7% en Turquie[10]
- Selon le réseau de surveillance TropNet *P.vivax a* représenté 12,9% des cas de paludisme d'importation en Europe entre 1999 et 2003 avec de grandes variations entre les pays[35]
- Aux Etats-Unis, la surveillance du CDC montre que 23% des cas de paludisme d'importation avec identification d'espèce ont été causés par *P.vivax* en 2010 [11]
- En France selon le rapport 2011 du Centre National de Référence, *P.falciparum* est responsable de 84% des cas de paludisme d'importation, *P.vivax* ne représente que 7,35% des cas .Ceci s'explique par le fait que 93% des pays de contamination sont situés en Afrique sub-saharienne[12]
- Cependant, chez les militaires déployés en Guyane française le nombre de cas de paludisme à *P.vivax* est passé de 44% du total en 1998 à 84% du total en 2008. En 2006: 70% des paludismes d'importation au retour de Guyane ont été causés par *P.vivax* [13]

L'apparition des symptômes peut être retardée des plusieurs mois après le retour de la zone d'endémie.[35] Un tiers des accès de paludisme d'importation à *P.vivax* surviennent tardivement (jusqu'à 6 mois après le retour)[5] Dans l'étude de Mühlberger le délai médian est de 60 jours.[35]

1.3 PROBLEMATIQUES DE LA LUTTE CONTRE P.VIVAX

L'ampleur du paludisme à *P.vivax* a été longtemps sous estimée.[2,6,8] On considère actuellement que chaque personne vivant en zone de transmission de *P.vivax* va subir de 10 à 30 accès de paludisme pendant sa vie, chaque épisode entraînant une diminution des capacités d'apprentissage et de productivité, en particulier pendant la saison des pluies [2,6]

La maladie affecte principalement les populations pauvres dont l'accès aux soins est limité, son caractère incapacitant aggrave les conditions socio-économiques.[9] Si toutes les classes d'âge sont touchées, la morbidité est plus grande chez les nourrissons et les jeunes enfants.[6,9]

Les programmes de lutte contre le paludisme sont mobilisés contre *P.falciparum* qui est associé au taux de mortalité le plus élevé et dont la transmission est intense en Afrique subsaharienne.[6]

La lutte contre *P.vivax* s'annonce pourtant encore plus difficile que celle contre *P.falciparum* [2,9]

- Absence de système de culture du parasite in vitro,
 - Détection des cas d'infection rendue plus difficile par les faibles taux de parasitémie, ce qui nécessite le recours à des microscopistes entraînés, et explique la moins bonne sensibilité des tests de diagnostic rapide,
 - Présence d'hypnozoïtes hépatiques dormants, à l'origine des accès de reviviscence de la maladie qui peuvent se répéter pendant plusieurs années,
 - Apparition précoce des gamétocytes, ce qui favorise la transmission,
 - Grande variété d'espèces d'anophèles pouvant servir de vecteurs, certaines adaptées aux climats tempérés, ce qui favorise l'extension de la maladie, certaines piquant en fin de journée, ce qui rend les moustiquaires peu efficaces,
 - Adaptation rapide des vecteurs aux milieux urbains densément peuplés,
 - Moindre connaissance de la résistance des vecteurs aux insecticides,
 - Apparition de résistances du parasite aux différents traitements médicamenteux
 - Une seule classe de médicaments (amino-8-quinoléines) est active sur les formes hépatiques dormantes, avec des limitations de prescription (grossesse, déficit en G6PD)
- [9]

La recherche sur *P.vivax* est difficile et coûteuse. Les organismes de lutte contre les grandes endémies tropicales consacrent une faible partie de leur budget à *P.vivax* (5,1% du budget de recherche sur le paludisme du *National Institutes of Health* en 2009).

Les travaux concernant *P.vivax* sont peu nombreux, vu l'ampleur de la maladie:12% seulement des publications sur le paludisme ont été consacrées à *P.vivax* entre 1960 et 2010 .[2,9]

Maladie aggravant la pauvreté, touchant des populations peu représentées aux échelons de décision, menaçant peu les habitants des pays développés mais ayant une forte morbidité en zones d'endémie, nécessitant de meilleurs outils diagnostic et des médicaments nouveaux, le paludisme à *P.vivax* répond à la plupart des critères OMS d'une maladie « négligée »[2,9,6,14]

2

PATHOGENIE: SPECIFICITES DE P.VIVAX

2.1 DONNEES GENETIQUES

- **2.1.1 polymorphisme génétique**
- **2.1.2 intérêt pratique du génotypage**

2.2 DONNEES PARASITOLOGIQUES

- **2.2.1 vecteurs**
- **2.2.2 cycle anophélien**
- **2.2.3 transmission**
- **2.2.4 cycle humain**
 - *2.2.4.1 cycle hépatique et hypnozoïtes
 - *2.2.4.2 cycle erythrocytaire
 - *2.2.4.3 groupe Duffy
 - *2.2.4.4 formes sexuées

2.3 DONNEES BIOLOGIQUES

- **2.3.1 difficultés d'étude**
- **2.3.2 cytoadhérence**
- **2.3.3 inflammation**
- **2.3.4 mécanismes de l'anémie**
- **2.3.5 diagnostic biologique de l'infection à P.vivax**

2.1 DONNEES GENETIQUES

2.1.1 polymorphisme génétique des populations:

Le génome de *P.vivax* n'a été séquencé qu'en 2008, six ans après celui de *P.falciparum*. Comme les autres *Plasmodium*, *P.vivax* possède 14 chromosomes pour un génome de 26,8 mégabases, représentant environ 5000 gènes [2]

D.E.Neafsey *et al* ont étudié les génomes de quatre souches de *P.vivax* provenant de régions différentes du monde en les comparant aux génomes d'isolats de *P.falciparum* issus des mêmes régions. Ils ont retrouvé un plus grand polymorphisme génétique chez *P.vivax*, en particulier une énorme diversité dans la famille de gènes *vir*; ce qui peut se traduire par d'importantes variations des capacités fonctionnelles de ce parasite.[16]

Les différents isolats de *P.vivax* ont été tout d'abord différenciés par l'intervalle séparant l'accès primaire des rechutes mais les sous espèces définies de cette manière n'ont pas été retenues par les études de génétique moléculaire. [5] A partir de gènes codant pour des protéines de surface appelées CSP (circum sporozoïtes proteins), C.Ferreira Alvez de Brito *et al* distinguent les variantes: VK210, VK247 et *P.vivax-like* [29]

Chez *P.falciparum*, la génétique des populations de parasites dépend de l'intensité de la transmission. En zone de faible transmission, les infections polyclonales sont peu nombreuses et les recombinaisons méiotiques (qui s'effectuent au début du cycle anophélien), rares. En zone de forte transmission, les infections polyclonales sont nombreuses et les recombinaisons fréquentes.[17]

Chez *P.vivax*, par contre, même en zone de faible transmission, les infections polyclonales sont fréquentes et la diversité génétique des parasites importante, ceci serait dû aux formes hypnozoïtes dormantes qui augmentent la probabilité de surinfection avec un autre clone et donc de recombinaisons.[17]

2.1.2 intérêt pratique du génotypage:

La comparaison entre les différents clones de parasites et les mouvements des populations humaines permet de mieux cibler les actions d'éradication, de reconnaître les cas importés au sein d'une zone indemne ou d'une zone endémique, de reconnaître et de surveiller l'apparition de résistances aux médicaments[17,29]. Des marqueurs moléculaires portant sur le gène de la dihydro-folate-réductase (*dhfr*) sont utilisables pour le génotypage de *P.vivax*. [67]

Les reviviscences palustres après traitement bien conduit contre *P.vivax* peuvent être dues: soit à une réinfection avec un nouveau clone parasitaire, soit à la résistance au traitement du clone de primo-infection, soit encore à une reviviscence liée à la réactivation d'hypnozoïtes dormants. Le génotypage permettrait théoriquement de distinguer la réinfection des deux autres modes de récurrence, cependant les interprétations des résultats sont délicates car les isolats provoquant la reviviscence peuvent être différents de celui responsable de la primo-infection, et ce en l'absence de ré-infestation [8,17,29]

2.2 DONNEES PARASITOLOGIQUES:

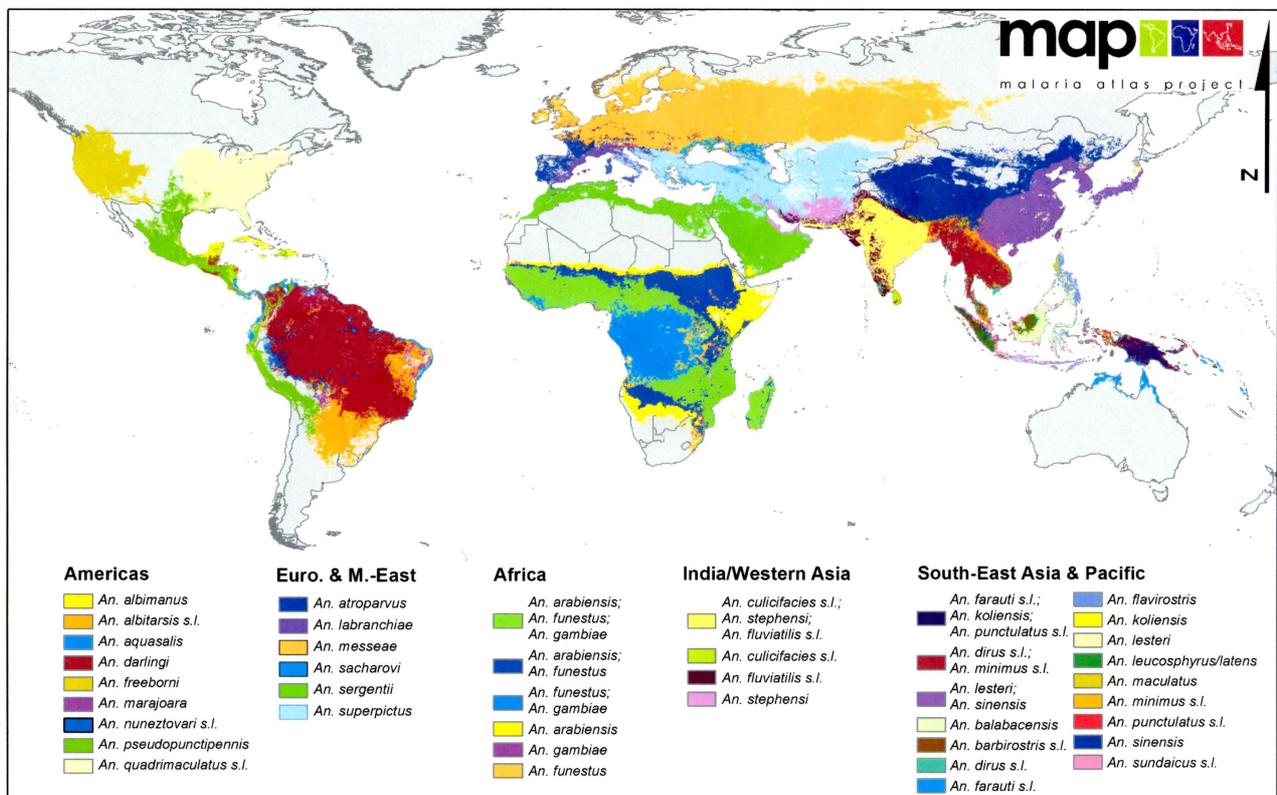
2.2.1 vecteurs:

Garnham a recensé en 1966 quarante espèces d'anophèles pouvant être des vecteurs potentiels de *P.vivax* soit qu'elles aient été trouvées infectées dans la nature, soit qu'elles aient pu être infectées expérimentalement.[19]

An. Labranchiae, *An.artroparvus* en Europe, *An.quadrimaculatus*, *An.freeborni* en Amérique, *An.stephensi* en Asie seraient parmi les principaux vecteurs.[19]

La distribution mondiale de ces espèces d'anophèles vecteurs a été cartographiée.[20] certains sont adaptés aux climats tempérés. Si la plupart piquent la nuit, certains piquent en fin de journée, ils s'adaptent bien aux milieux urbains surpeuplés.[9]

FIGURE 3: REPARTITION DES DIFFERENTES ESPECES D'ANOPHELES (Sinka ME et al [20])



2.2.2 cycle anophélien:

Après un repas sanguin infectant, les formes asexuées des plasmodiums sont digérées par le moustique alors que les gamétocytes ingérés se développent chez l'anophèle femelle et se transforment en gamètes mâles (exflagellation) et femelles.

Après fécondation et formation d'un zygote, migration de l'ookinète à travers la paroi de l'estomac du moustique et transformation en oocyste qui se divise. Les recombinaisons génétiques s'effectuent pendant la conjugaison des gamètes mâle et femelle lors de la première méiose. Dans l'oocyste: formation des sporoblastes puis des sporozoïtes, qui, une fois libérés par l'éclatement de l'oocyste, gagnent les glandes salivaires de l'anophèle.[8]

A 25° le cycle anophélien de *P.vivax* est plus court que celui de *P.falciparum* (11 jours versus 13 jours) et peut se dérouler à des températures extérieures plus basses que pour *P.falciparum* (15°C versus 18°C), cela explique que *P.vivax* puisse être transmis dans les régions tempérées pendant les périodes chaudes, et qu'il puisse diffuser au delà des zones tropicales.[8]

2.2.3 transmission:

Le plasmodium modifie le comportement des moustiques qu'il infecte. Les sporozoïtes présents dans les glandes salivaires diminuent la production d'anticoagulants et de vasodilatateurs et obligent le moustique à mordre à plusieurs reprises pour obtenir du sang. L'anophèle joue deux rôles: celui d'une machinerie pour la reproduction sexuée du plasmodium et celui d'instrument de transfert de celui ci dans le plus grand nombre possible d' hôtes humains[8,21].

En zone tempérée, les anophèles femelles peuvent rester actives à l'intérieur des habitations pendant l'hiver. C'est là que s'effectue l'essentiel de la transmission de *P.vivax*. Le facteur clé est le nombre de personnes dormant ensemble dans le même espace, avec une valeur seuil de 4 individus . [21]

En zone d'endémie le taux de transmission est faible, les populations n'acquièrent qu'une immunité partielle vis à vis de *P.vivax*. Toutes les tranches d'age sont exposées au risque d'infestation. Là où coexistent *P.falciparum* et *P.vivax* le taux d'incidence de *P.vivax* culmine chez des individus plus jeunes que celui de *P.falciparum*. [67]

Les déplacements d'humains infectés, porteurs d' hypnozoïtes hépatiques dormants, représentent le principal moyen de propagation du paludisme à *P.vivax* [21] Ceci peut expliquer les recrudescences palustres à *P.vivax* qui surviennent lors des conflits et des déplacements de population.[8,21]

2.2.4 cycle humain:

2.2.4.1 cycle hépatique et hypnozoïtes:

Après leur injection par l'anophèle, les sporozoïtes gagnent le foie (en 45 mn environ) et pénètrent dans les hépatocytes, se multiplient et forment un schizonte intra-hépatocytaire qui en se rompant libère des mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Le cycle intra-hépatique de *P.vivax* a une durée plus longue que celui de *P.falciparum* (12 jours en moyenne versus 7 jours). *P.vivax* a la capacité de former lors de la première phase hépatique de l'infection des formes quiescentes: les hypnozoïtes, qui peuvent rester à l'état latent pendant des

années.[5,6,8] *P.ovale* posséderait aussi cette propriété mais pas *P.malariae* ni *P.falciparum*. La proportion d'hypnozoïtes produits à partir des sporozoïtes est inconnue.[22]

Ces formes intra hépatocytaires, mononucléées, capable d'effectuer un cycle de maturation exo-erythrocytaire ont été découvertes en 1979 par Krotoski.[5]

Les hypnozoïtes vont être à l'origine de nouveaux accès palustres de « reviviscence » selon une périodicité variable qui serait génétiquement déterminée pour chaque souche: plus courte chez les souches tropicales et plus longue chez les souches tempérées (1 an en Corée). Cela permettrait au parasite de réapparaître au niveau sanguin chez l'hôte au moment de la présence d'anophèles dans l'environnement.[5,6,8, 59,61] L'importance de l'inoculum de sporozoïtes, l'immunité de l'hôte, l'effet des médicaments jouent également un rôle dans la la périodicité des rechutes.[59]

Hulden *et al* ont émis l'hypothèse que l'activation des hypnozoïtes puisse être induite par la piquûre de moustiques vecteurs non infectés.(par l'intermédiaire de protéines salivaires de l'anophèle ou d'anticorps humains dirigés contre celles-ci)[22] Pour d'autres auteurs, chaque épisode paludéen symptomatique fournit un stimulus d'activation des hypnozoïtes pour une rechute prochaine.[59] Ceux-ci peuvent être considérés comme un réservoir pour de nouvelles infections.[61]

Même en l'absence de ré-infestation, le *plasmodium vivax* responsable de l'accès de reviviscence est souvent (50 à 70% des cas) génétiquement différent de celui responsable de l'accès de primo-infection.[8,22,59] Il a été proposé comme explications:

- soit que la nouvelle infection ait pu réactiver des hypnozoïtes provenant d'infections plus anciennes (chaque infection augmentant le nombre d'hypnozoïtes hépatiques quiescents) [21]

- soit que l'infection initiale ait été polyclonale ,certains clones devenant hypnozoïtes, d'autres causant l'accès primaire.

- soit que l'infection initiale ait été polyclonale mais que le clone initialement majoritaire soit contenu par l'immunité de l'hôte lors de l'accès de reviviscence, permettant à un clone minoritaire de se développer à partir des hypnozoïtes.[8]

Du fait de l'existence des hypnozoïtes, la réapparition d'une parasitémie à *P.vivax* après un traitement antipaludéen bien conduit chez un malade peut avoir trois origines:

- une résistance du parasite responsable de l'accès primaire

- une nouvelle infection suite à une nouvelle morsure d'un anophèle infecté

- un accès de reviviscence par réactivation d'hypnozoïtes dormants.[8]

2.2.4.2 cycle erythrocytaire:

Les mérozoïtes libérés dans la circulation sanguine se fixent et pénètrent les hématies, puis se développent en trophozoïtes qui se divisent en formant un schizonte intra-erythrocytaire. L'éclatement du schizonte mûr libère une nouvelle génération de mérozoïtes et des déchets du métabolisme plasmodial. Au bout de quelques jours la schizogonie devient synchrone.[42]

La rupture brutale et synchrone des schizontes occasionne l'accès fébrile. Le cycle dure de 42 à 56 heures chez *P.vivax* et détermine la « fièvre tierce ».

P.vivax infecte préférentiellement les hématies jeunes (réticulocytes), alors que *P.falciparum* infecte un éventail plus large d'âges erythrocytaires et que *P.malariae* parasite les hématies âgées [6,8]. En conséquence, les taux de parasitémie sont plus bas pour le paludisme à *P.vivax* que pour celui à *P.falciparum*. Par contre, le seuil pyrogène est plus bas pour *P.vivax* que pour *P.falciparum*, (180 *plasmodium vivax*/µl versus 1000 *plasmodium falciparum*/µl) car la réponse inflammatoire est plus intense chez l'hôte infecté par *P.vivax*.[6]

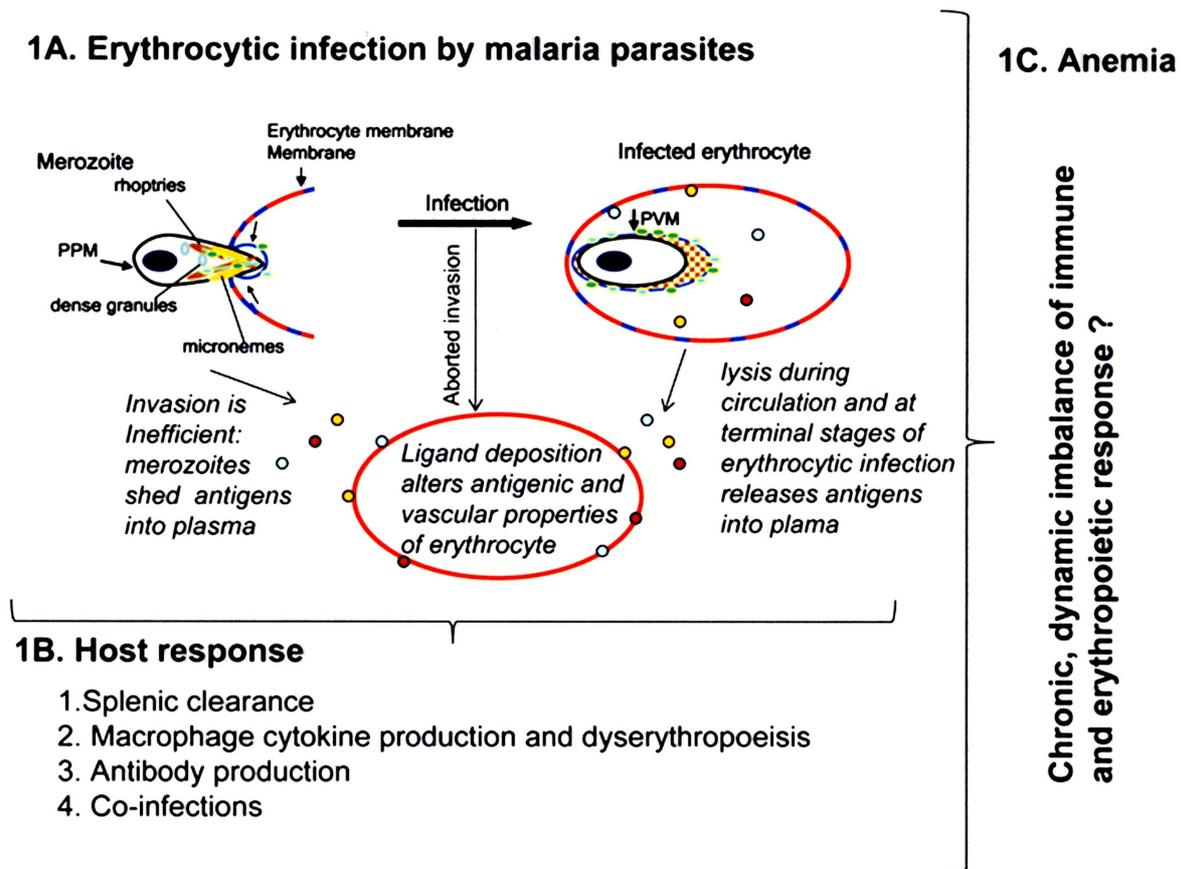
2.2.4.3 antigène Duffy:

Comme pour *P.falciparum*, la fixation de *P. vivax* sur les réticulocytes s'effectue en 2 étapes:

- Le mérozoïte reconnaît, s'attache et s'oriente sur l'hématie: son extrémité apicale contenant les organites sécrétoires spécialisés (micronèmes, rophtries et granules denses) est dirigée vers l'erythrocyte.
- Une jonction est créée entre le mérozoïte et l'hématie, la paroi de celle-ci s'invagine et le mérozoïte entouré d'une vacuole pénètre à l'intérieur du globule rouge.[32]

La deuxième étape nécessite la présence de l'antigène Duffy à la surface de l'erythrocyte [23,27] Egalement appelé DARC (*Duffy Antigen Receptor for Chemokines*) c'est une protéine de 7 domaines transmembranaires. Les mérozoïtes de *P.vivax* se fixent au récepteur DARC par l'intermédiaire de la protéine PvDBP (*Plasmodium vivax Duffy binding protein*) ce qui permet la formation d'une vacuole autour du mérozoïte et sa pénétration dans l'hématie. Jusqu'à présent, aucun autre récepteur erythrocytaire de *P.vivax* n'est connu.[23]

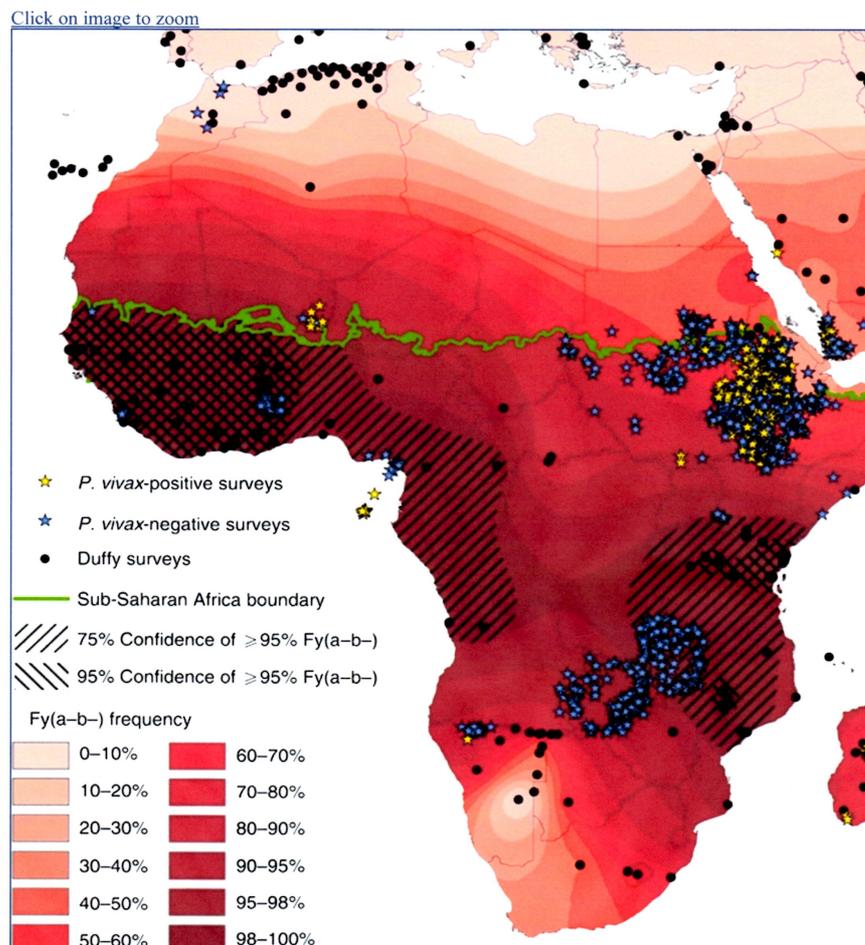
FIGURE 4: PENETRATION DU MEROZOITE DANS L'HEMATIE (K.Haldar *et al* [32])



Le groupe Duffy a été décrit il y a plus de 60 ans, c'est le premier groupe sanguin qui ait été rattaché à un chromosome (chromosome 1). Si son importance clinique demeure occasionnelle, son intérêt réside dans le fait que les erythrocytes dépourvus de l'antigène Duffy sont réfractaires à l'infection par *P.vivax*.

Les combinaisons des différents allèles déterminent les phénotypes Fy(a+b+), Fy(a+b-), Fy(a-b+) ou Duffy-positifs et Fy(a-b-) ou Duffy-négatif [23,26] Le phénotype Duffy-négatif est très prédominant dans les populations d'Afrique sub-saharienne en particulier en Afrique occidentale, centrale et sud-est. . Cette répartition explique que l'endémie à *P.vivax* épargne l'Afrique sub-saharienne.[23]

FIGURE 5: REPARTITION DU PHENOTYPE DUFFY NEGATIF EN AFRIQUE (R.E Howes et al [23])



Cette notion a été remise en question récemment par plusieurs études:

- En 2006, au Kenya, JR Ryan *et al* ont constaté que des enfants Duffy-négatifs avaient été infectés par *P.vivax*. [28]
- En 2007, CE Cavasini *et al* ont fait la même constatation en Amazonie. [29]
- En 2010, D.Ménard *et al* ont montré que 8,8% de leurs patients malgaches Duffy-négatifs avaient été infectés par *P.vivax*, 4,9% avaient eu un paludisme clinique. Cet auteur a émis l'hypothèse que l'hétérogénéité de la population malgache a favorisé le développement chez *P.vivax* de nouvelles stratégies pour envahir les hématies. Les individus Duffy + auraient servi de réservoir pour *P.vivax*, lui permettant d'infecter les hépatocytes des individus Duffy – ce qui aurait permis au parasite d'acquérir de nouvelles capacités d'invasion des erythrocytes, indépendamment du récepteur Duffy. [25]
- En 2011, C.Mendes *et al*, ont démontré une transmission active de *P.vivax* en Angola et en Guinée équatoriale. La proportion de moustiques infectés par *P.vivax* était plus importante que la proportion de prélèvements sanguins positifs, probablement parce que l'infection humaine peut être masquée (existence d'hypnozoïtes dormants). Ces auteurs ont retrouvé des individus Duffy-négatifs infectés par deux souches différentes de *P.vivax* (VK 210 et VK 247). Ce parasite serait en évolution rapide et pourrait envahir les hématies en utilisant d'autres récepteurs que Duffy, les populations Duffy-négatif ne seraient alors plus protégées. [26]

Parmi les autres phénotypes sanguins: le déficit en G6PD et l'ovalocytose sont associés à une protection contre l'infection à *P.vivax*, alors que alpha et bêta thalassémies accroissent le risque. [34]

2.2.4.4 formes sexuées:

Dans le paludisme à *P.falciparum*, après une succession de cycles asexués, les trophozoïtes modifient leur rapport nucléo-plasmique et arrêtent de se diviser formant des gamétocytes mâles et femelles qui demeurent dans le sang. L'absorption des gamétocytes par un anophèle lors d'un nouveau repas sanguin inaugure un nouveau cycle

P.vivax a la capacité de former précocément des gamétocytes: dès la première génération de mérozoïtes, en l'absence de signes cliniques (et donc avant l'instauration d'un traitement), ce qui augmente sa transmissibilité par rapport à d'autres plasmodiums. [8].

2.3 DONNEES BIOLOGIQUES:

2.3.1 difficultés d'étude de P.vivax:

On ne sait pas cultiver *P.vivax* en continu in-vitro, la souris de laboratoire n'est pas sensible à cette espèce. [2] Les méthodes d'étude font appel à des globules rouges enrichis en réticulocytes. [31]

2.3.2 cytoadhérence:

La pathogénie est multifactorielle dans le paludisme à *P.falciparum*, mais trois propriétés du parasite sont primordiales:

- la capacité (appelée « variation antigénique ») d'exprimer clonalement des protéines à la surface des erythrocytes infectés ce qui permet d'échapper à l'immunité de l'hôte.

- la capacité de formation de rosettes par l'adhésion des erythrocytes infectés à d'autres hématies non infectées, ce qui entraîne des obstructions microvasculaires.
- la capacité de cytoadhérence (aux cellules endothéliales de l'hôte) des hématies infectées, ce qui entraîne leur séquestration dans les capillaires profonds des organes.

Chez *P.falciparum* ces mécanismes sont sous la dépendance de la famille de gènes *var*.

L'expression de ces gènes est associée à différents syndromes de paludisme grave.[30]

Chez *P.vivax* la variation antigénique a été démontrée, la formation de rosettes existe (pour une partie des souches au moins), mais ce parasite est considéré comme incapable de cytoadhérence. Les hématies infectées par *P.vivax* ont également une déformabilité accrue.[6,34]

La multiplication des descriptions de paludisme grave à *P.vivax*, a conduit à réexaminer ces données: en 2011 Fabio Costa et al ont démontré *in-vitro* une cytoadhérence de *P.vivax* .[30] Une séquestration des hématies infectées par *P.vivax* a été observée dans la microcirculation pulmonaire [2,6] mais d'autres études *in-vivo* sont nécessaires.

La variation antigénique et probablement la cytoadhérence de *P.vivax* dépendraient de la famille de gènes *vir*.[30]

2.3.3 inflammation:

Le potentiel proinflammatoire de *P.vivax* est plus important que celui de *P.falciparum* en phase aigue: une surproduction de TNF et d'interleukine IL10 et IL12 ont été démontrées.[2,6]

2.3.4 mécanismes de l'anémie:

Dans le paludisme à *P.falciparum* les mécanismes de l'anémie sont multiples:

- élimination par séquestration splénique, des hématies infectées qui ont une déformabilité réduite et des caractéristiques de surface altérées.
- élimination accrue d' hématies apparemment non infectées mais qui ont été les cibles d'une invasion avortée de mérozoïtes ce qui déclenche un signal pour leur élimination.
- Diminution de l'erythropoïèse: induite par les cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation résultant de l'activité du plasmodium (dont l'hémozoïne) .[32]

Dans le paludisme à *P.vivax*:

- La déformabilité accrue des hématies parasitées limite leur retrait lors du passage splénique. Pour échapper à la filtration splénique les parasites semblent avoir évolué vers deux stratégies différentes: séquestration qui réduit le passage splénique pour *P.falciparum*, déformabilité qui le facilite pour *P.vivax*.[34]

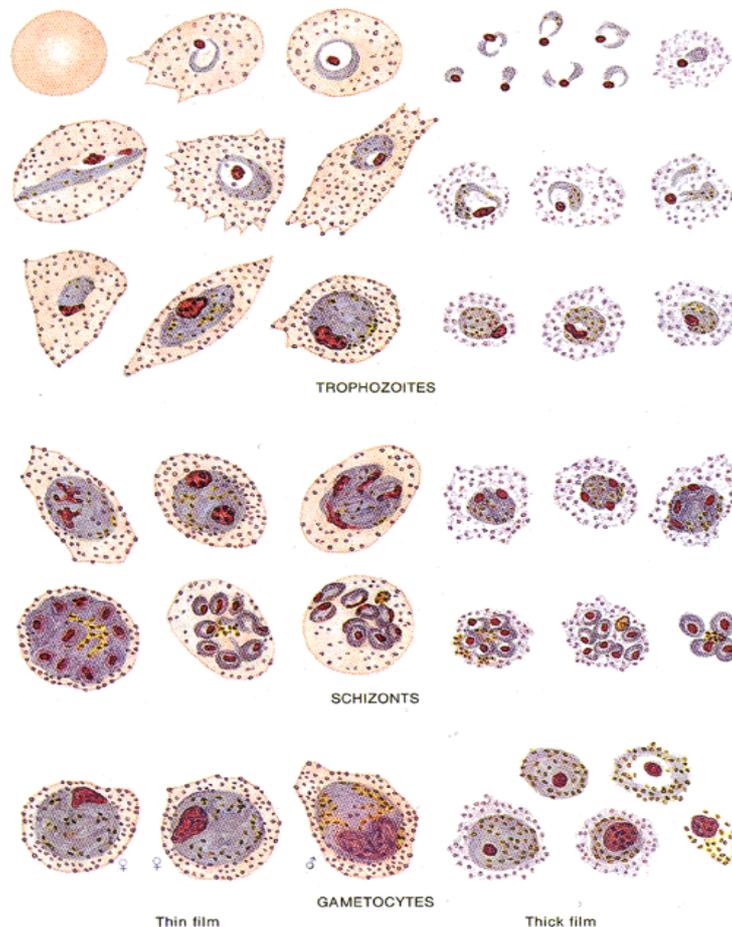
- L'élimination des hématies non infectées est plus importante qu'avec *P.falciparum*: 34 erythrocytes non infectés sont éliminés pour chaque hématie infectée *versus* 8 avec *P.falciparum*. Ce mécanisme serait particulièrement important dans la genèse de l'anémie. [34]

- En 2012, T.Panichakul *et al* ont démontré *in-vitro* que *P.vivax* pouvait inhiber directement l'erythropoïèse, en altérant non seulement la croissance mais aussi la différenciation des cellules erythroïdes dont les stades les plus jeunes sont les plus sensibles. Pour cet auteur, l'exposition prolongée à *P.vivax* peut supprimer l'erythropoïèse et empêcher la restauration des globules rouges dans les formes chroniques de paludisme à *P.vivax*. [33]

2.3.5 Diagnostic biologique de l'infection à *P.vivax*:

- **Frottis sanguin:** (coloration May-Grünwald-Giemsa) Cet examen a une sensibilité de 100 à 200 hématies parasitées par μL de sang. Il nécessite des microscopistes entraînés. Le diagnostic différentiel avec *P.ovale* est parfois difficile. Des critères ont été établis: présence de granulations de Schüffner dans l'hématie, aspect des gamétocytes... Tous les âges parasitaires peuvent être présents sur la lame.

FIGURE 6: ASPECTS MICROSCOPIQUES: FROTTIS ET GOUTTE EPAISSE



- **Goutte épaisse:** (coloration May-Grünwald-Giemsa) La sensibilité est meilleure: 10 à 50 hématies parasitées par μL de sang mais le diagnostic d'espèce est plus difficile.
- **Tests de diagnostic rapide:** Ils permettent la détection d'antigènes palustres après migration de sang sur membrane de nitrocellulose contenant des anticorps croisés ou spécifiques d'espèce (anti-HRP2, anti-pLDH). Leur sensibilité, satisfaisante pour *P.falciparum* est moins bonne pour les espèces minoritaires: 500 parasites/ μL . [8,67]
- **Biologie moléculaire:** La PCR classique ou en temps réel, permet de déterminer avec certitude l'espèce plasmodiale. La sensibilité est de 0,001 à 0,3 parasites par μL de sang. [8]

3

PALUDISME A P.VIVAX: FORMES CLINIQUES

3.1 FORMES CLINIQUES HABITUELLES

- **3.1.1 fièvre tierce bénigne**
- **3.1.2 reviviscences palustres**
- **3.1.3 formes asymptomatiques**

3.2 FORMES CLINIQUES COMPLIQUEES ET GRAVES

- **3.2.1 fréquence**
- **3.2.2 mortalité**
- **3.2.3 complications**
 - ***3.2.3.1 hématologiques**
 - ***3.2.3.2 respiratoires**
 - ***3.2.3.3 néphrologiques**
 - ***3.2.3.4 hépatiques**
 - ***3.2.3.5 neurologiques**
 - ***3.2.3.6 état de choc**
- **3.2.4 femme enceinte**

3.3 INFECTIONS MIXTES

3.1 FORMES CLINIQUES HABITUELLES:

3.1.1 fièvre tierce bénigne:

Après une période d'incubation asymptomatique d'environ 2 semaines, qui correspond à la schizogonie hépatique, survient l'accès palustre.

La crise de paludisme à *P.vivax* ne peut pas être distinguée des autres crises palustres ni d'autres maladies fébriles.[5,6] Les symptômes, non spécifiques, comportent fièvre, frissons, myalgies, céphalées, vomissements. 3 phases se succèdent dans la forme classique:

- phase « froide »: (10 à 30mn) débutant souvent le soir, sensation de froid extrême, frissons, peau froide et sèche, le sujet cherche à se couvrir, élévation progressive de la température corporelle
- phase « chaude »: (2 à 6h) fièvre 39° à 41°C, visage vultueux, peau chaude et sèche, vomissements, diarrhée, céphalées rétro-orbitaires fréquentes, soif intense, le sujet rejette les couvertures. Possibilité de convulsions chez le jeune enfant.
- Phase « transpirante »: (2 à 3h) sueurs profuses, défervescence, le sujet éprouve une sensation de bien être suivie d'une asthénie intense.

[42]

Habituellement, la fièvre est plus élevée (jusqu'à 41°C) et les signes gastro-intestinaux plus fréquents avec *P.vivax* que pour *P.falciparum*. [2,8]

Au début, la fièvre est irrégulière, car il faut en général 5 à 7 jours pour que les cycles asexués du parasite deviennent synchrones. Puis les accès fébriles de 6 à 10 heures se reproduisent tous les trois jours (intervalle de 48 à 56 heures entre les accès correspondant à la schizogonie) laissant le malade épuisé. On parle de « fièvre tierce bénigne » en opposition à la « fièvre tierce maligne » qui peut être causée par *P.falciparum*. [2,6] Entre les accès la température est normale et les signes fonctionnels absents.

Pendant l'accès, les signes cliniques sont pauvres: une splénomégalie est possible mais souvent n'apparaît qu'à la 2ème semaine. Biologiquement, on peut retrouver anémie, réticulocytose, leucopénie modérée. La thrombopénie est fréquente. Le frottis sanguin retrouve toutes les formes de développement de *P.vivax*, alors que pour *P.falciparum* les formes âgées ne sont en général pas visibles [8]. Les gamétocytes sont habituels après la première semaine (mais apparaissent plus tôt). La parasitémie est rarement supérieure à 2%. [42]

Non traitées, les crises durent quelques semaines puis se résolvent progressivement.

3.1.2 reviviscences palustres:

Après une période de latence peuvent survenir des accès de reviviscence liés au « réveil » des hypnozoïtes hépatiques. L'incidence des rechutes varie selon les régions: 11 à 26,7% en Inde, 49 à 51% en Afghanistan. L'immunité de l'hôte et les traitements administrés pour traiter la primo-infection jouent aussi un rôle dans la survenue des rechutes. Le sexe féminin, une parasitémie élevée au départ, peu de jours symptomatiques avant le début du traitement sont des facteurs prédisposant aux rechutes [67]

C'est entre le 16ème jour et jusqu'à 4 ans après la primo-infection que des rechutes cliniquement apparentes ont été rapportées. [67]

Les reviviscences palustres dues aux hypnozoïtes ne peuvent être distinguées cliniquement de l'accès primaire, hormis un début plus brutal et l'absence de période irrégulière initiale (schizogonie synchrone d'emblée). Les reviviscences sont en général plus courtes et moins sévères que la crise initiale.[42]

3.1.2 formes asymptomatiques:

Elles peuvent être quatre à cinq fois plus fréquentes que les formes symptomatiques.[2]

3.2 FORMES COMPLIQUEES ET GRAVES:

3.2.1 fréquence:

P.vivax à longterm a été considéré comme sans danger. Il a été utilisé en « malariothérapie » jusque dans les années 1970 pour traiter la neurosyphilis. En 2003 la malariothérapie par *P.vivax* a encore été proposée en Chine pour traiter les infections à VIH [46]

Les données historiques du paludisme en Europe (mortalité au Royaume Uni) suggéraient cependant la possibilité de formes graves de paludisme à *P.vivax*. [45]

Plusieurs auteurs « classiques » comme Carlos Chagas ont signalé très tôt des complications de la « fièvre tierce benigne »: anémie sévère, ictère, splénomégalie [45]

En malariothérapie le taux de mortalité était d'environ 7%. [59]

Au début des années 2000, les études faisant état de cas graves de paludisme à *P.vivax* se sont multipliées: en Papouasie et en Inde, puis en Amérique du sud puis en Afrique de l'est [51].

Ces études sont très hétérogènes: la fréquence des cas graves varie de 0,6% (paludisme d'importation en Europe), à 23% (Papouasie, zone de forte chloroquinorésistance) et même 43,8% dans une étude pédiatrique rétrospective indienne. [35,36, 37, 38,39,40,41,43,44,51] (cf tableau 2)

Ces divergences entre les études peuvent être dues à plusieurs biais:

- les populations étudiées ne sont pas homogènes
- les méthodes d'identification des espèces plasmodiales et d'exclusion d'une co-infection à *P.falciparum* varient
- les critères définissant les formes graves ne sont pas toujours les mêmes
- le degré de prise en compte des co-morbidités associées peut différer
- la chimiorésistance ou la virulence des souches parasitaires n'est pas identique

[2,6,36,37,44,45]

—

Lacerda a effectué une revue de la littérature brésilienne: il estime que pour ces raisons il n'est pas possible d'effectuer une méta-analyse des manifestations graves liées à *P.vivax*. [45]

Malgré ces réserves, l'incidence des infections graves paraît bien être en augmentation. [43]

3.2.2 mortalité:

Tjitra retrouve 1,6% de décès chez les patients infectés par *P.vivax* (*versus* 2,2% chez ceux infectés par *P.falciparum*). Chez les malades ayant un critère de sévérité ou plus, la proportion est de 4,1%. Ce taux augmente à 10% en cas de détresse respiratoire et à 19% si une anémie sévère est associée à l'insuffisance respiratoire.[38]

Le risque de décès par paludisme grave à *P.vivax* est estimé à 25% par Barcus dans sa cohorte (contre 23% pour le paludisme grave à *P.falciparum* et 31% pour les infections mixtes)[36]

Sharma retrouve dans sa série de paludisme grave à *P.vivax* un taux de mortalité de 20%, identique à celui du paludisme grave à *P.falciparum*. [41] Dans une cohorte d'enfants brésiliens infectés par *P.vivax* et admis en soins intensifs le taux de mortalité n'est que de 8,3%. [43]

Dans son étude retrospective, Shalkh signale que *P.falciparum* a 3,8 fois plus de risque d'évoluer vers une maladie grave que *P.vivax* et 8 fois plus de risque de présenter 3 critères de gravité ou plus.[40]

Pour l'OMS, en Papouasie- Nouvelle Guinée, *P.vivax* est une cause importante de morbidité et de mortalité notamment chez les jeunes enfants, provoquant presque autant d'accès palustres graves dans cette tranche d'age que *P.falciparum*. [67]

CRITERES OMS DE PALUDISME GRAVE – décrits pour le paludisme à *P.falciparum* - [67]

- **1- troubles de conscience ou coma: score de Glasgow < 9 chez l'adulte, score de Blantyre 2 chez l'enfant**
- **2- prostration: incapacité de s'asseoir ou marcher sans assistance**
- **3- incapacité de s'alimenter**
- **4- convulsions répétées: > 2 épisodes par 24h**
- **5- détresse respiratoire, respiration acéto-sique**
- **6- état de choc: ou collapsus cardio-vasculaire: Pression artérielle systolique < 70mmHg chez l'adulte, Pas < 50mmHg chez l'enfant**
- **7- ictère clinique ou bilirubine totale > 50µmol/l**
- **8- saignements spontanés anormaux**
- **9- hémoglobinurie macroscopique ou à la bandelette**
- **10- oedème pulmonaire radiologique**
- **11- hypoglycémie: glycémie < 2,2mmol/l**
- **12- acidose métabolique: bicarbonates plasmatiques < 15mmol/l**
- **13- hyperlactacidémie: acide lactique > 5mmol/l**
- **14- anémie sévère: Ht < 20% ou Hb < 7g/dl chez l'adulte, Ht < 15% ou Hb < 5g/dl chez l'enfant**
- **15- insuffisance rénale: créatininémie > 265µmol/l (3mg/dl) après réhydratation ou diurèse < 400ml/24h chez l'adulte, diurèse < 12 ml/kg/24h chez l'enfant**
- **16- hyperparasitémie > 4% chez le non immun**

TABLEAU 2: POURCENTAGE DE CAS GRAVES PARMIS LES CAS DE PALUDISME A P.VIVAX

Auteurs	Année de publication	Nbre de patients	Dg d'espèce plasmodiale	Localisation	% de cas sévères
Muhlberger <i>et al</i> [35]	2004	618	microscope	Europe (palu importé)	0,60%
Barcus <i>et al</i> [36]	2007	1135	microscope	Nouvelle Guinée	3,20%
Genton <i>et al</i> [37]	2008	1946	microscope	Papouasie- Nouvelle Guinée	9,00% (14% chez les enfants<2ans)
Tjitra <i>et al</i> [38]	2008	2937	microscope	Papouasie	23,00%
Kochar <i>et al</i> [39]	2009	456	TDR+microsc ope+PCR	Inde	8,77%
Manning <i>et al</i> [44]	2011	340	microscope+P CR	Papouasie- Nouvelle Guinée	7,90%
Shalkh <i>et al</i> [40]	2012	128	NC	Pakistan	31,00%
Sharma <i>et al</i> [41]	2012	105	NC	Inde	43,80%
C Lança <i>et al</i> [43]	2012	91	microscope +/- PCR	Brésil	18,70%
Mahgoub <i>et al</i> [51]	2012	298	microscope	Soudan	6,04%

3.2.3 complications:

Des complications identiques sont rapportées dans le paludisme grave à *P.vivax*, mais les différentes études sont très hétérogènes quant aux fréquences respectives de ces complications.(cf tableau 3)

Des co-morbidités aiguës ou chroniques sont fréquemment associées au paludisme grave à *P.vivax*: Lança les retrouve chez 58% des malades de sa série.[43]

TABLEAU 3: PALUDISME GRAVE A P.VIVAX: FREQUENCE DES COMPLICATIONS

Etudes	hemato	respiratoires	nephro	hepatiques	neuro	choc/acidose
Barcus <i>et al</i> [36]	66,66%	5,55%	11,11%	27,77%	8,33%	8,33%
Genton <i>et al</i> [37]	18,60%	60,50%	NC	NC	25,60%	NC
Tjitra <i>et al</i> [38]	87,00%	11,50%	NC	NC	6,22%	NC
Kochar <i>et al</i> [39]	32,50%	10,00%	45,00%	57,50%	12,50%	7,50%
Manning <i>et al</i> [44]	11,10%	29,60%	3,70%	0,00%	29,60%	18,50%
Sharma <i>et al</i> [41]	85,70%	NC	NC	NC	NC	NC
C Lança <i>et al</i> [43]	83,33%	66,66%	NC	NC	NC	54,16%
Mahgoub <i>et al</i> [51]	33,30%	NC	5,50%	27,80%	11,10%	16,70%

En complément de ces données:

- C.Barnadas a recensé dans la littérature, entre 1998 et 2007, 28 cas d'insuffisance rénale, 15 cas de SDRA, 8 cas de neuropaludisme, 8 cas d'insuffisance hépatique, 2 cas de rupture de rate liés à *P.vivax* [8].
- Gogia *et al* ont mentionné dans une étude rétrospective de 2012 que thrombopénie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire aigüe étaient souvent observés.[49]

3.2.3.1 complications hématologiques:

*anémie sévère:

Les études reprennent les critères OMS d'anémie sévère: taux d'hémoglobine inférieur à 5g/dL chez l'enfant et inférieur à 7g/dL chez l'adulte. Avec *P.vivax*, l'anémie serait plus fréquente et plus sévère qu'avec *P.falciparum*, alors que la parasitémie est paradoxalement plus faible. Cette anémie est en règle normocytaire normochrome avec un taux de réticulocytes peu élevé.[33]

P.vivax entraîne fréquemment une anémie sévère chez les enfants en particulier dans les zones

ou la transmission est intense: 19% des moins de 5 ans infectés par *P.vivax* en Papouasie ont une anémie sévère [34] L'anémie sévère est fréquente dans les cas graves de paludisme à *P.vivax* et contribue à augmenter le risque de mortalité. [38,41,43,49]

Une hémolyse aigue liée à l'utilisation de primaquine (lorsqu'il existe un déficit en G6PD), une infection par parvovirus B19 constituent d'autres causes possibles d'anémie.[43]

* thrombopénie:

Une thrombopénie inférieure à 150 000 plaquettes/ μ L est plus fréquente dans les infections à *P.vivax* que dans celles à *P.falciparum*. Son mécanisme est mal connu.[45]

Sharma a retrouvé plus souvent une thrombopénie sévère (<20 000 plaquettes/ μ L) avec *P.vivax* qu'avec *P.falciparum*. [41] Dans la série de Kochar, 12,5% des malades atteints de paludisme grave à *P.vivax* avaient une thrombopénie.[39] Dans une étude indienne de 2012 comprenant 24 cas de paludisme grave à *P.vivax*, 17 patients (70,8%) avaient une thrombopénie.[50]. Les complications hémorragiques, une CIVD associée sont rares. La possibilité d'une co-infection par la Dengue (qui peut aussi occasionner des thrombopénies) doit être exclue dans les zones d'endémie virale.[45]

* rupture de rate:

Des ruptures spléniques, souvent mortelles, causées par des modifications de structure ou un hypersplénisme ont été décrites. D'après S.Picot en 2009: sur 19 cas publiés de rupture de rate au cours du paludisme, 12 étaient dus à *P.vivax*. [2] Si Barcus n'en a retrouvé aucune dans sa cohorte comportant un grand nombre de malades [36], elles ont été observées dans une série d'autopsies. [47]

3.2.3.2 complications respiratoires:

La définition de l'insuffisance respiratoire est variable selon les études et repose en général sur la fréquence respiratoire: >32/mn chez adulte, >40/mn de 5 à 14ans, >50/mn de 2mois à 5ans, >60/mn chez le nourrisson, le tirage, parfois la saturation en oxygène: <94% [44,45]

Les complications respiratoires seraient plus fréquentes dans le paludisme à *P.vivax* que dans celui à *P.falciparum*. [37]

Dans une série autopsique de 17 patients décédés de paludisme à *P.vivax*, Lacerda a retrouvé comme complication principale un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA). Des hématies parasitées ont été observées dans les capillaires pulmonaires, suggérant une certaine séquestration des hématies infectées par *P.vivax* à ce niveau.[47]

Tous les groupes d'âge peuvent présenter une détresse respiratoire mais plus particulièrement les enfants de moins de 5 ans.[38]

Deux tiers des enfants admis en réanimation dans l'étude de Lança avaient un SDRA qui était la complication la plus fréquente observée.[43]

Cependant dans sa revue de la littérature effectuée en 2007, Agarwal n'a retrouvé que 17 publications décrivant un SDRA dans le paludisme à *P.vivax*. La ventilation non invasive a été utilisée dans 4 cas.[48]

Hormis SDRA, pneumopathies intersticielles et oedemes pulmonaires peuvent être observés. [44]

3.2.3.3 complications néphrologiques:

L'insuffisance rénale aigue: créatininémie > 3mg/dl, diurèse<400ml/24h, reins échographiquement normaux, a été décrite en Inde comme complication du paludisme à *P.vivax*.

Kute a retrouvé 12,3% d'infections à *P.vivax* dans une cohorte de 202 patients paludéens ayant une insuffisance rénale aigue (les autres causes possibles d'insuffisance rénale étant exclues).

Chez ces malades, les ponctions biopsies rénales pratiquées ont objectivé nécrose corticale et nécrose tubulaires aigues. La dialyse a été interrompue après 2 semaines et 76% des patients ont récupéré une fonction rénale normale après 3 semaines.[52] Cependant l'insuffisance rénale aigue liée à *P.vivax* peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique.[53]

Une parasitémie élevée, une hypovolémie, une hyperbilirubinémie, une hémolyse, ou une septicémie secondaire ont été retrouvés comme facteurs associés à l'insuffisance rénale.[52]

P.malariae pouvant être une cause potentielle de glomérulonéphrite, il doit être distingué de *P.vivax* dans les zones où les 2 espèces coexistent.[45]

La survenue d'une insuffisance rénale aigue peut également être induite par le traitement par primaquine qui génère une hémolyse aigue en cas de déficit en G6PD.[43]

3.2.3.4 complications hépatiques:

Une hyperbilirubinémie :bilirubine totale>3mg/dL et un ictère sont des complications possibles du paludisme à *P.vivax*. Plus qu'une hémolyse, la cause serait une nécrose hépatocytaire comme en témoigne la cytolysse modérée qui est fréquemment associée. L'ictère serait plus fréquent chez la femme enceinte et le nouveau né infectés par *P.vivax*. Thyphoïde, leptospirose, hépatites A et B, cholecystite alithiasique sont des diagnostics différentiels à éliminer.[45]

3.2.3.5 complications neurologiques:

Le neuropaludisme est en règle synonyme d'infection à *P.falciparum*: de 1920 à 2008, seuls 45 cas de neuropaludisme causés par *P.vivax* ont été décrits, principalement chez des enfants.[2,8] Cependant, la définition comporte un large éventail de symptômes qui peuvent être observés avec *P.vivax*. [45]

Les manifestations neurologiques du paludisme à *P.vivax* sont plus rares qu'avec *P.falciparum*: le coma surviendrait 23 fois moins fréquemment.[45] Les symptômes neurologiques seraient plus fréquents chez les enfants.[43]

Lacerda n'a pas observé de séquestration cérébrale d'hématies infectées à l'autopsie d'un malade décédé de neuropaludisme à *P.vivax*. [47]

Dans une série prospective de 13 enfants ayant des manifestations neurologiques de paludisme à *P.vivax* (mono-infection diagnostiquée par TDR, microscopie optique et confirmée par PCR) les manifestations associées comprenaient anémie sévère, atteinte hépatique, insuffisance rénale, SDRA, acidose et choc. Aucune hypoglycémie n'a été retrouvée. Les patients ont guéri sans séquelles neurologiques.[54]

Un cas d'hémorragie thalamique au décours d'un paludisme à *P.vivax* a été décrit.[55]

La possibilité d'une méningo-encéphalite bactérienne ou virale associée ou d'une porphyrie aigue intermittente doit être évoquée avant de conclure à un neuropaludisme à *P.vivax*. [45]

3.2.3.6 état de choc (également appelé « paludisme algide »):

Un état de choc: PAs<70mmHg chez l'adulte, <50mmHg chez l'enfant, persistant malgré expansion volémique, peut être observé dans le paludisme à *P.vivax*. C'est un facteur pronostic. [41,45]

Ses mécanismes physiopathologiques seraient plurifactoriels associant dysfonctionnement cardiaque, déshydratation, hémorragies, insuffisance surrénale, choc septique. Il se produit le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale. [45]

Dans la série pédiatrique de Lança c'était la 2ème complication la plus fréquente.[43]

Parmi les 40 cas de paludisme grave à *P.vivax* de la série indienne de Kochar, 19 (47,5%) avaient une défaillance multi viscérale.[39]

D'autres complications: rhabdomyolyse, purpura thrombopénique, malnutrition aiguë ont été décrites dans le paludisme à *P.vivax*. [45]

3.2.4 femme enceinte:

Les hématies infectées par *P.vivax* ne seraient pas ou seraient peu séquestrées dans le placenta. L'infection à *P.vivax* entraîne moins de modifications histologiques placentaires que celle à *P.falciparum* mais cause cependant une forte réaction inflammatoire locale interférant sur l'hémodynamique utéro-placentaire.[6]

Le paludisme à *P.vivax* pendant la grossesse entraîne une anémie maternelle délétère pour le fœtus et une réduction significative du poids moyen à la naissance: -110 g contre -170g pour *P.falciparum* [2,6,67] ce qui contribue à accroître la mortalité infantile. La réduction pondérale à la naissance est plus marquée chez les multipares que chez les primipares, contrairement à ce qui est observé dans les infections à *P.falciparum*. [6,67]

On peut également observer des saignements vaginaux, des accouchements prématurés, une atteinte hépatique, des vomissements répétés avec troubles métaboliques.[45]

Un cas de paludisme congénital à *P.vivax* a été décrit en Chine dans une région de faible endémie pendant une période où il n'y a pas de transmission.[55]

3.3 INFECTIONS MIXTES:

L'examen microscopique sous-estime les infections mixtes.[67] La détection par PCR a montré que les infections associant *P.falciparum* et *P.vivax* sont fréquentes dans les zones où les 2 espèces plasmodiales co-existent. En Thaïlande 25 à 50% des infections paludéennes associent les 2 parasites [57, 67].

- des facteurs saisonniers peuvent être en cause: *P.falciparum* est plus fréquent lors de la saison des pluies, lorsque sa transmission diminue, la prévalence de *P.vivax* ou de *P.malariae* augmente.

- des réactions immunes de l'hôte peuvent induire une régulation des densités parasitaires.

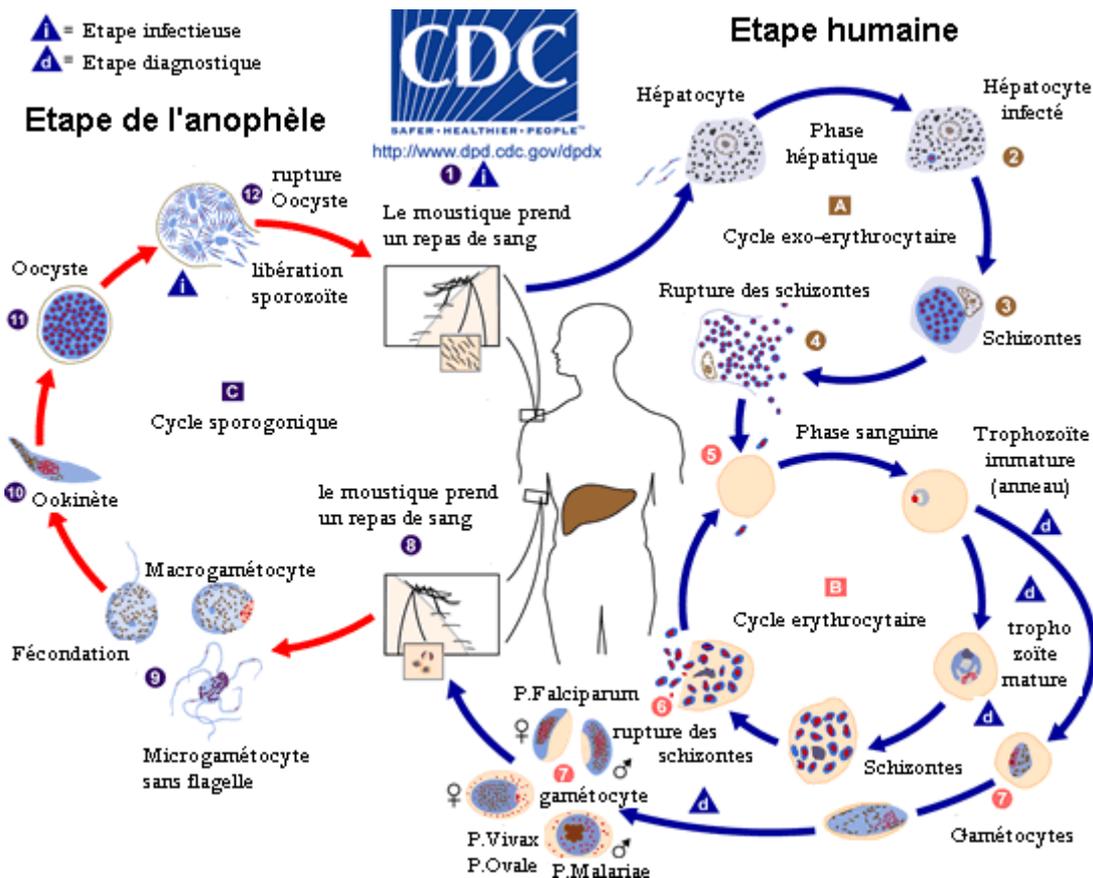
- les traitements médicamenteux interviennent .[8]

En Thaïlande après traitement d'une infection par *P.falciparum*, *P.vivax* apparaît chez 35% des patients.[57] A l'inverse, après traitement contre *P.vivax* c'est *P.falciparum* qui apparaît dans 8 à 9% des cas [8,67]

La majorité des infections à *P.vivax* qui surviennent après traitement de l'infection à *P.falciparum* proviennent des hypnozoïtes hépatiques. La présence de gamétocytes de *P.falciparum* sur le frottis initial serait un bon marqueur du risque d'apparition secondaire d'un paludisme à *P.vivax*. [56,57]

Les infections mixtes à *P.vivax* + *P.falciparum* ont été considérées par certains auteurs comme pouvant réduire le risque de développer un paludisme grave. [8] Dans une étude de 2011, Vivek a retrouvé un moins grand nombre de complications graves et des parasitemies plus faibles dans le groupe infections mixtes *P.vivax*+*P.falciparum* que dans le groupe monoinfection à *P.falciparum*. [58] Cependant sa série ne comprend que 20 infections mixtes. Dans les études comprenant un grand nombre de patients les infections mixtes apparaissent plus sévères que les mono-infections. [36,37,38,44]

FIGURE 7: CYCLES PARASITAIRES DES PLASMODIUMS INFECTANT L'HOMME



4

PALUDISME A P.VIVAX:TRAITEMENT

4.1 HISTORIQUE

4.2 ARSENAL THERAPEUTIQUE

- 4.2.1 molécules actives sur les stades erythrocytaires
 - *4.2.1.1 chloroquine
 - *4.2.1.2 résistance à la chloroquine
 - *4.2.1.3 CTA
 - *4.2.1.4 autres molécules
- 4.2.2 molécules actives sur les stades exo-erythrocytaires
 - *4.2.2.1 primaquine
 - *4.2.2.2 déficit en G6PD
 - *4.2.2.3 résistance à la primaquine?
 - *4.2.2.4 autres molécules

4.3 STRATEGIES THERAPEUTIQUES

- 4.3.1 traitement des formes graves
- 4.3.2 traitement des formes simples
 - *4.3.2.1 en l'absence de chloroquinorésistance
 - *4.3.2.2 en cas de chloroquinorésistance
- 4.3.3 traitement radical

4.4 AUTRES MESURES

- 4.4.1 lutte antipaludique
- 4.4.2 chimioprophylaxie

4.5 PERSPECTIVES VACCINALES

4.1 HISTORIQUE:

Au début du XXème siècle le traitement du paludisme à *P.vivax* repose sur la quinine.

Dans les années 1930, des chercheurs allemands découvrent les antifolates et les aminoquinoléines.[61] La première utilisation de la chloroquine, qui s'appelle alors resochine, en malariothérapie date de 1936.

Pendant la 2ème guerre mondiale, le développement de nouvelles molécules, dont la primaquine, s'accélère aux USA avec la nécessité de déployer des troupes dans les pays impaludés.

Vers 1950 et après la guerre de Corée, la chloroquine et la primaquine s'imposent dans le traitement du paludisme à *P.vivax*. [60]

Les moyens de la recherche se concentrent ensuite sur la lutte contre *P.falciparum* en raison de son caractère meurtrier. Les premiers cas de résistance à la chloroquine de ce plasmodium apparaissent dès la fin des années 1950.

La résistance de *P.vivax* à la chloroquine n'est apparue qu'en 1989. L'explication réside dans le fait que chez *P.vivax* les gamétocytes apparaissent tôt et sont sensibles aux schizonticides, ce qui favorise une transmission rapide mais limite la sélection de parasites résistants. Par contre chez *P.falciparum*, les gamétocytes apparaissent plus tard et sont résistants à certains schizonticides, ce qui favorise la transmission de génotypes parasitaires résistants.[6]

L'utilisation de moustiquaires imprégnées, les thérapies combinées à base d'artémisinine, la lutte antivectorielle intensive ont amélioré la situation face à *P.falciparum*., mais *P.vivax* est en grande partie réfractaire à ces mesures[60]

4.2 ARSENAL THERAPEUTIQUE:

L'existence des hypnozoïtes conditionne le traitement du paludisme à *P.vivax*: les objectifs à atteindre sont de traiter le paludisme aigu et d'éliminer les stades hépatiques du parasite pour éviter les reviviscences.[61] La plupart des médicaments disponibles pour le traitement des formes érythrocytaires de *P.vivax* sont de puissants schizonticides mais n'ont pas d'efficacité contre les hypnozoïtes extra-érythrocytaires qui ne sont sensibles qu'aux amino-8-quinoléines.

4.2.1 Molécules actives sur les formes érythrocytaires:

4.2.1.1 Chloroquine:

C'est une amino-4-quinoléine qui s'accumule dans la vacuole digestive du plasmodium. Chez *P.falciparum*, elle empêche la polymérisation de l'hème (issu de la digestion parasitaire de l'hémoglobine) en hémozoïne. L'accumulation de l'hème tue le plasmodium.[8] Le mécanisme d'action sur *P.vivax* serait différent mais non élucidé.[61]

La chloroquine est un schizonticide sanguin, qui possède également une activité gamétocide contre les gamétocytes de *P.vivax* mais qui est sans effet sur les hypnozoïtes.[8] Elle est rapidement absorbée et fait baisser la fièvre et la parasitémie dans les 72h après la première prise. Sa demi-vie plasmatique est longue (environ 50h). Son métabolite principal est la déséthyl-chloroquine. Elle peut persister à des niveaux thérapeutiques dans le sang jusqu'à 25 à 35 jours après le début du traitement. [61] Cette demi-vie longue avec des concentrations plasmatiques supérieures à la CMI du parasite peut empêcher une reviviscence précoce.[5,6,8]

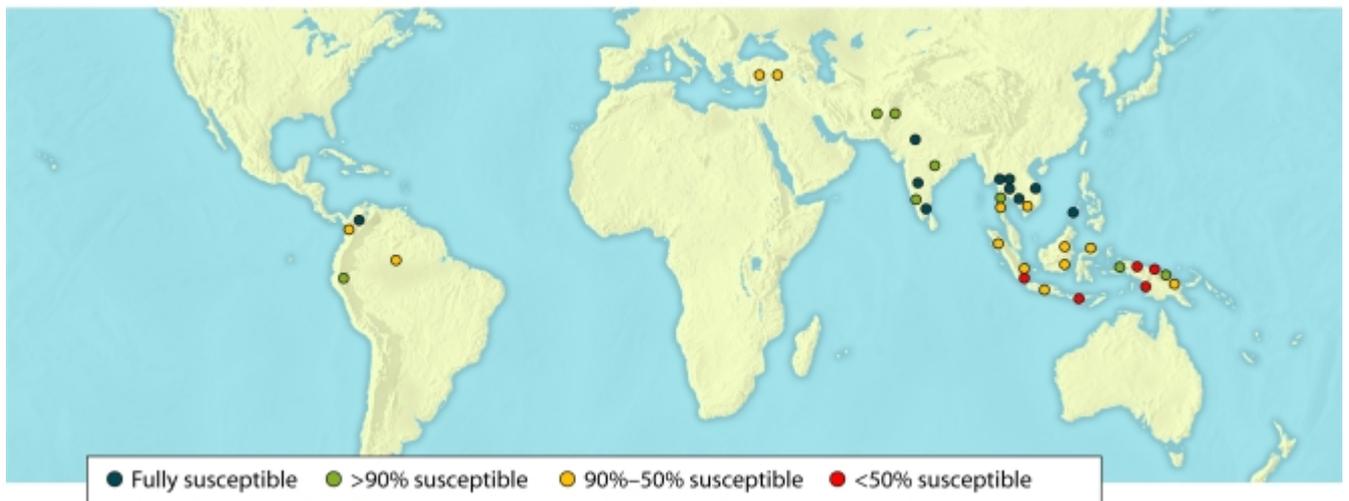
Parmi les effets secondaires rapportés: prurit, troubles du rythme, nausées, vomissements.

4.2..1.2 Situation de la résistance à la chloroquine:

L'épicentre de la résistance à la chloroquine de *P.vivax* se situe en Papouasie-Nouvelle Guinée. En Indonésie les taux d'échec peuvent atteindre 84% au 28ème jour de suivi.[67] L'Inde, la Thaïlande, Madagascar, la Corée, le Brésil, le Pérou ont signalé une diminution d'efficacité de la chloroquine.[60]

FIGURE 8: RESISTANCE A LA CHLOROQUINE DE P.VIVAX (JK BAIRD [61])

Survey of Resistance to Chloroquine in Plasmodium vivax : 1998–2008



La résistance à la chloroquine est plus difficile à évaluer chez *P.vivax* que chez *P.falciparum*. Le génotypage ne permet pas de différencier réinfestation, résistance et reviviscence à cause des hypnozoïtes. Le parasite ne se cultive pas, ce qui empêche les tests de sensibilité *in-vitro*.

La chloroquino-résistance de *P.vivax* peut être appréciée *in-vivo* par le test des 28 jours: après un traitement par chloroquine directement observé, sans association de primaquine, le sujet est surveillé pendant 28 jours, avec mesure de la concentration sanguine de chloroquine et de déséthyl-chloroquine (CQ+DCQ)

- une parasitémie à J2 > 25% de la parasitémie à J0 / une parasitémie persistante à J7 / une parasitémie devenue indétectable qui réapparaît entre J7 et J28 sont considérés comme échecs thérapeutiques. Si le dosage de CQ+DCQ est > 100ng/mL il s'agit de résistances, si le dosage est <100ng/mL on ne peut conclure.
- l'absence de survenue d'une parasitémie récurrente à J28 est considérée comme une infection sensible à la chloroquine.

La recherche de marqueurs moléculaires de la résistance de *P.vivax* à la chloroquine se concentre sur les gènes orthologues de ceux incriminés dans la résistance de *P.falciparum*. [61]

4.2.1.3 Combinaisons Thérapeutiques à base d'artémisinine(CTA):

Les artémisinines, associées à un autre antipaludéen efficace donnent d'excellents taux de guérison.[67] Dans les zones d'endémie, elles sont souvent utilisées contre *P.vivax* car le diagnostic d'espèce est rarement réalisé. L'efficacité est plus grande que contre *P.falciparum*, mais il n'y a pas d'effet sur les hypnozoïtes hépatiques[6]

- artéméter+luméfantrine (AL) entraîne un taux de guérison comparable à la chloroquine
- dihydroartémisinine+pipéraquline (DHA+PPQ) limite les reviviscences précoces liées aux hypnozoïtes car PPQ a une demi-vie longue.[67,6,8]
- artésunate+amodiaquine (AS+AQ) entraîne une réponse clinique et une clairance parasitaire rapide
- artésunate+sulfadoxine+pyriméthamine (AS+SP) n'est pas recommandée car la résistance à SP se développe plus rapidement chez *P.vivax* que chez *P.falciparum* en raison de mutations sur le gène *Pvdhfr*. [67]

4.2.1.4 Autres molécules:

- Quinine: bons résultats contre les souches chloroquinorésistantes mais rechutes précoces liées à la faible demi-vie de la quinine. Pas d'action sur les hypnozoïtes.[67]
- Sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®): association de 2 antifoliques agissant au moment de la transition entre trophozoïte agé et schizonte. Dès les années 1950, des résistances de *P.vivax* liées à des mutations géniques sont apparues.[8]
- Amodiaquine (Flavoquine®): Amino-4-quinoléine proche de la chloroquine, efficace sur $\frac{3}{4}$ seulement des parasites résistants à la chloroquine (résistances croisées[60]). Toxicité hématologique et hépatique. [8]
- Méfloquine (Lariam®): Efficace sur les formes sanguines asexuées de *P.vivax*, mais sans effet sur les gamétocytes ni sur les hypnozoïtes [5]
- Halofantrine (Halfan®): Actif sur les trophozoïtes et le schizontes erythrocytaires de *P.vivax*.. Toxicité cardiaque.[5]
- Association fixe atovaquone 250mg + proguanil 100mg (Malarone®): Action sur les formes erythrocytaires, sur les schizontes hépatiques mais pas sur les hypnozoïtes. [60]
- Antibiotiques: Clindamycine, Doxycycline, Tétracycline ont été utilisés contre *P.vivax*. [61] Ils entraînent une clairance parasitaire plus longue que les autres molécules [8]
- Pipéraquline et pyronaridine sont efficaces contre *P.vivax* résistant à la chloroquine. [60]
- Méthotrexate: c'est un antifolate, inhibiteur de la di-hydro-folate-réductase (DHFR). Utilisée en cancérologie (fortes doses) et en rhumatologie pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (faibles doses), cette molécule est efficace *in-vitro* contre *P.falciparum* et *P.vivax* à des concentrations faibles. Des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si elle présente un intérêt en pratique clinique. [63]

4.2.2 Molécules actives sur les formes exo-érythrocytaires (hépatiques):

4.2.2.1 primaquine:

C'est une amino-8-quinoléine active contre les gamétocytes sanguins, les hypnozoïtes et les schizontes hépatiques.[62] son activité est faible sur les schizontes érythrocytaires de *P.vivax*. [5]

Son mécanisme d'action, insuffisamment compris, repose sur la production de radicaux libres qui perturbent la respiration cellulaire du parasite.[62]

La dose totale de primaquine administrée est le facteur déterminant de l'efficacité.[61,67] La primaquine est plus efficace si elle est administrée avec quinine ou chloroquine que si elle est administrée seule mais il n'est pas prouvé qu'il en soit de même avec les autres schizonticides sanguins qui peuvent lui être associés. [60,61]

Sa demi-vie est courte: 4 à 9 heures ce qui impose une durée de traitement prolongée.[61,62] C'est actuellement le seul médicament commercialisé ayant une activité schizonticide et hypnozoïticide. La primaquine n'est disponible en France et dans les départements et collectivités outre-mer que par autorisation temporaire d'utilisation (ATU) accordée par l'Agence Nationale pour la Sécurité des Médicaments(ex Afssaps) . Elle est indiquée en complément d'un traitement schizonticide érythrocytaire.[65]

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte, en cas d'allergie à sa molécule, en cas de déficit important en G6PD ou de déficit en NADH -méthémoglobine-réductase et chez l'enfant de moins de 4 ans. [67] Il est fortement recommandé de vérifier le statut enzymatique G6PD d'un individu avant de lui prescrire de la primaquine.[62,65]

La tolérance est médiocre: nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales sont fréquents. La prise avec le repas est conseillée. Confusion, dépression, arythmie, HTA, hypersensibilité sont possibles mais rares. La toxicité est surtout hématologique avec risque de leucopénie, de méthémoglobinémie(en particulier en cas de grossesse ou s'il existe un déficit congénital en NADH-méthémoglobine-réductase) et surtout d'hémolyse en particulier chez les sujets ayant un déficit en Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase (G6PD)[5,65]

4.2.2.2 Déficit en G6PD:

Il s'agit d'un déficit enzymatique héréditaire récessif lié à une mutation au niveau du chromosome X. Près de 300 allèles différents ont été décrits, qui entraînent des variations de l'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate deshydrogénase allant de 0% à près de 100%.

La G6PD est la seule source de production de NADPH, coenzyme de la glutathion réductase qui permet la neutralisation de peroxydes toxiques pour l'hématie. Les globules rouges qui ont un déficit d'activité G6PD sont plus sensibles au stress oxydatif et à l'hémolyse.

Chez des femmes hétérozygotes ayant des populations sanguines mixtes associant hématies déficitaires et hématies normales, il a été démontré que l'anomalie génétique confère une protection contre l'infection à *P.falciparum* et à *P.vivax*. [61,34,62]

Le nombre de personnes déficientes en G6PD est estimé à près de 300 millions. Dans certaines régions la proportion de sujets déficients en G6PD peut dépasser 30% (36,4% en Azerbaïdjan). Il existe des variations considérables entre les différents groupes ethniques même s'ils sont géographiquement proches.[62]

En cas d'hémolyse déclenchée par la primaquine, les conséquences cliniques du déficit en

G6PD sont très variables selon l'activité enzymatique résiduelle et les doses administrées. Chez les variants du type A- (dits « africains ») l'hémolyse liée à la primaquine est modérée et auto-limitée. Chez les variants B- (dits méditerranéens), l'hémolyse est potentiellement mortelle [8,61,62]

Le diagnostic de déficit en G6PD peut être suspecté par la présence de corps de Heinz sur le frottis sanguin. Il est affirmé par le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD, qui doit s'effectuer de préférence à distance de l'accès palustre, en dehors de toute hémolyse. Une forte réticulocytose peut en effet masquer le déficit, les hématies jeunes étant très riches en G6PD.[5] En cas d'anémie importante, il est recommandé d'attendre 3 à 4 semaines pour rechercher le déficit.

Des tests de dépistage rapide sont en développement.[65]

4.2.2.3 Existe t-il une résistance à la primaquine?:

Le traitement standard de primaquine (15mg/j pendant 14 jours) s'est montré progressivement insuffisant pour prévenir les rechutes de paludisme à *P.vivax* en Asie du sud-est, en Papouasie-Nouvelle Guinée, aux Iles Salomon et en Inde.[5]

Selon Deepika, la notion de résistance à la primaquine est une entité douteuse. Les études de résistance sont difficiles en raison des biais possibles: réinfections, résistance à la chloroquine prescrite comme schizonticide sanguin, durée du traitement de primaquine, respect des posologies recommandées, observance, durée du suivi... Il semble cependant que certaines souches de *P.vivax*, en particulier en Papouasie -Nouvelle Guinée entraînent les plus forts taux d'échec du traitement standard par primaquine. En conséquence, la posologie recommandée pour la primaquine a été augmentée. Aucun marqueur de la résistance de *P.vivax* à la primaquine n'est connu.[62]

4.2.2.4 Autres molécules:

- tafénoquine: c'est une amino-8-quinoléine active contre les stades sanguins sexués et asexués, les schizontes hépatiques et les hypnozoïtes. Sa demi-vie très longue (14 jours) assure une protection de plusieurs mois contre les rechutes et réinfections. La tafénoquine est prescrite en cures courtes de 3 jours. Son efficacité est au moins équivalente à celle de la primaquine. Ses possibilités d'utilisation chez les sujets déficitaires en G6PD sont inconnues. Sa pharmacocinétique reste incertaine. Elle a été utilisée à titre expérimental chez des militaires australiens déployés au Timor.[60,62]
- bulaquine: c'est une autre amino-8-quinoléine, précurseur de la primaquine en qui elle est métabolisée. Ce produit induirait moins d'hémolyse que la primaquine en cas de déficit en G6PD.Elle est utilisée en Inde.[60,62]

4.3 STRATEGIES THERAPEUTIQUES:

4.3.1 Traitement des formes erythrocytaires graves:

Le traitement du paludisme grave à *P.vivax* est identique à celui du paludisme grave à *P.falciparum* et repose sur la quinine ou l'artésunate par voie parentérale. La supériorité de l'artésunate IV sur la quinine IV pour réduire la mortalité du paludisme grave à *P.falciparum* a été démontrée. Il n'y a pas de preuves scientifiques pour privilégier une molécule ou une autre dans le cas du paludisme grave à *P.vivax*.[60]

La chloroquine [43], la quinine [51,52], l'artémeter IM [44] l'artésunate IV [48,52,54] ont été utilisées dans les différentes séries publiées de paludisme grave à *P.vivax*.

Vu les difficultés d'identification des parasites et l'urgence thérapeutique, R.C Price recommande d'adopter une attitude pragmatique consistant à traiter tous les paludismes graves avec artésunate par voie intra-veineuse. [60]

4.3.2 Traitement des formes erythrocytaires simples: primo-infection ou rechute sans critères de gravité:

4.3.2.1 En l'absence de chloroquinorésistance:

La chloroquine est indiquée: dose totale de 25mg de chloroquine-base/kg de poids par voie orale soit 3 prises sur 3 jours: 10mg/kg à J1 et J2 puis 5mg/kg à J3. [61,62,65,67]

La quinine n'a théoriquement pas sa place dans le traitement de l'accès palustre simple à *P.vivax*, son utilisation ne doit s'envisager que si une intolérance digestive interdit la voie orale. [5]

4.3.2.2 En cas de résistance à la chloroquine ou de co-infection avec *P.falciparum* (traitement « unifié »):

Les CTA sont préconisées: elles sont tout efficaces, à l'exception de l'association artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP), *P.vivax* étant souvent résistant à SP.

On utilisera de préférence dihydro artémisinine-pipéraquline (DHA+PPQ) ou artésunate-amodiaquine (AS+AQ) ou encore artésunate-méfloquine (AS+MQ)

Des associations artémisinine-méthotrexate sont à l'étude [63,67]

4.3.3 Traitement « radical »: élimination des hypnozoïtes hépatiques pour éviter les reviviscences:

Depuis 2008 le Haut Conseil de la santé publique français a recommandé, comme c'était le cas dans les pays anglo-saxons, de prescrire la primaquine dès le premier accès de paludisme à *P.vivax* ou *P.ovale*, à la suite immédiate du traitement schizonticide erythrocytaire [65]

L'OMS recommande l'utilisation systématique de la primaquine dans les zones de faibles transmission de *P.vivax* pour prévenir les rechutes chez les malades qui ne présentent pas de déficit en G6PD. Par contre dans les zones de forte transmission avec risque élevé de réinfestation, les inconvénients du traitement sont supérieurs aux avantages attendus et la primaquine n'est pas recommandée.

La dose totale administrée est le facteur essentiel de l'efficacité curative et doit atteindre 210mg. La durée d'administration optimale est de 14 jours [67]

La posologie recommandée en France est de 0,5 mg de primaquine-base/kg/jour (sans dépasser 30mg /j pour les enfants) pendant 14 jours. [65]

En cas de déficit modéré en G6PD, l'OMS recommande de ramener la dose de primaquine à 0,75mg-base/kg 1 fois par semaine pendant 8 semaines sous surveillance médicale (arrêt si hémolyse) En cas de déficit important en G6PD, la primaquine est proscrite. [66,67]

4.4 AUTRES MESURES:

4.4.1 Lutte antipaludique:

. Les programmes associant: moyens de lutte adéquats contre les vecteurs et diagnostic précoce et traitements efficaces et accessibles (de préférence avec activité gamétocide pour réduire la transmission) ont eu un impact plus important sur *P.falciparum* que sur *P.vivax* dans les zones où les deux espèces coexistent.[6]

4.4.2 Chimio prophylaxie:

Les recommandations de l'OMS associent prévention des piqûres de moustiques et chimio prophylaxie par atovaquone+proguanil ou doxycycline ou méfloquine dans les zones où *P.falciparum* et *P.vivax* sont présents et par Chloroquine dans les rares zones où seul existe un risque de paludisme à *P.vivax*. [66]

4.5 PERSPECTIVES VACCINALES;

Un vaccin efficace sur les 2 espèces *P.falciparum* et *P. vivax* est souhaitable. Les recherches utilisent des antigènes de *P.vivax* orthologues de ceux de *P.falciparum*. La vaccination cible 3 étapes du développement parasitaire:

- le stade pré-érythrocytaire: pour bloquer l'invasion hépatocytaire par les sporozoïtes et empêcher le développement du schizonte hépatique: PvCSP (circum sporozoïte protein) et Pv SSP2(sporozoïte surface protein) ont été identifiés comme antigènes intéressants.
- le stade érythrocytaire: pour empêcher l'invasion des hématies par les mérozoïtes ou stopper le développement du schizonte érythrocytaire: Pv DBP (qui se fixe au le récepteurs Duffy) PvAMA (apical membran antigen) et PvMSP (mérozoïte surface protein) ont été étudiés.
- Le stade sexué: afin d'interdire la fertilisation ou le développement parasitaire dans l'anophèle: les antigènes de surface de l'ookinète Pvs25 et Pvs 28 ont été retenus.

Des essais cliniques de phase I ont été effectués avec Pv CSP et Pvs25.[64]

Une autre voie a été explorée avec la vaccination de volontaires par des sporozoïtes irradiés de *P.vivax* avec une faible réponse immune[64]

CONCLUSION

L'observation que nous avons présenté est en concordance avec les données de la littérature:

- Il s'agit d'un paludisme d'importation avec co-infection par *P.falciparum* et *P.vivax* ce qui est fréquent dans les zones où les 2 espèces coexistent. La contamination s'est effectuée en Guyane française où la majorité des paludismes d'importation sont causés par *P.vivax*.
- Dans notre observation, 2 critères de sévérité étaient présents à l'admission, puis des signes neurologiques sont apparus dans les premières 24 heures, ce qui est cohérent avec les observations suggérant que les infections mixtes sont les plus sévères.
- *P.vivax* entraîne fréquemment une thrombopénie sévère. Dans notre cas clinique, l'intensité de la thrombopénie pourrait être imputée à *P.vivax* et les autres symptômes pourraient être attribués à *P.falciparum*, mais rien ne permet de l'affirmer.
- Les différents frottis pratiqués chez notre malade ont retrouvé une faible parasitémie à *P.vivax*. Cela est habituel car *P.vivax* parasite préférentiellement les réticulocytes.
- La présence de gamétocytes de *P.falciparum* sur le frottis initial serait un marqueur du risque de reviviscence à *P.vivax* après traitement d'une infection mixte. Nous n'avons pas fait cette observation dans notre cas clinique.
- Le premier accès de reviviscence est survenu 20 jours après la fin du traitement de l'accès palustre initial, ce qui est conforme aux données bibliographiques qui indiquent que les souches tropicales de *P.vivax* ont en général une périodicité courte.
- Le deuxième accès de reviviscence est survenu 40 jours après la fin du traitement par chloroquine. D'après les critères des différents auteurs: on peut admettre qu'il s'agissait d'une réactivation des hypnozoïtes hépatiques et que la souche de *P.vivax* qui a causé la première reviviscence, était sensible à la chloroquine.

La thérapeutique que nous avons mise en oeuvre est critiquable:

- Les recommandations actuelles préconisent de prescrire la primaquine dès le premier accès à la suite immédiate du traitement schizonticide érythrocytaire. Nous ne l'avons administrée qu'au 3ème accès. Il faut cependant signaler qu'il existe des problèmes de disponibilité du produit qui a dû être commandé en Angleterre..
- La posologie recommandée est maintenant de 0,5mg/kg/j soit 30mg/j. Pour notre patient, nous avons suivi le schéma thérapeutique antérieur de 0,25mg/kg/j.
- En cas d'anémie importante, il est préconisé d'effectuer le dosage de l'activité de la G6PD après un délai de 3 à 4 semaines (les hématies jeunes étant riches en G6PD). Nous avons sans doute effectué ce dosage trop tôt.

Dans notre secteur du sud de la Charente Maritime, le laboratoire interhospitalier ne signale en 10 ans que 3 infections à *P.vivax*, dont le cas décrit, les 2 autres étant également importés de Guyane française. Le nombre de cas de paludisme à *P.vivax* pourrait s'accroître dans les années à venir. Il faudra surveiller l'apparition de résistances aux traitements pharmacologiques.

REFERENCES

- 1- Sabbatani S, Manfredi R, Fiorino S: **Malaria infection and human evolution**. Mar Infez Med2010, 18(1):56-74
- 2- Picot S, Bienvenu A-L: **Plasmodium vivax sera-t-il un autre tueur en série?** M/S 2009 Juin-juillet; 25: 622-626
- 3- Cornejo O E, Escalante AA: **The origin and age of Plasmodium vivax**, Trends parasitol. 2006 Dec 22(12):558-563
- 4- Hulden Lena, Hulden Larry, Heliövaara K: **Endemic Malaria: an indoor disease in northern Europe. Historical data analysed**, Malar.J 2005;4:19 [10.1186/1475-2875-4-19](https://doi.org/10.1186/1475-2875-4-19)
- 5- Nicolas X, Granier H, Martin J, Klotz F: **Aspects épidémiologiques et thérapeutiques de l'infection plasmodiale à Plasmodium vivax**, 2000 Médecine Tropicale;60 (4):402-408
- 6- Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM: **Vivax Malaria: Neglected and Not Benign**, 2007 Dec Am J Trop Med Hyg ,77(6): 79-87
- 7- Guerra CA, Snow RW, Hay SI: **Mapping the global extent of malaria in 2005**, Trends Parasitol.2006 Aug ;22(8):353-358
- 8- Barnadas Céline: **Epidémiologie moléculaire et résistance de Plasmodium vivax aux antipaludiques à Madagascar**, Thèse de Médecine-Université Claude Bernard – Lyon1 N° 108-2008, Lyon
- 9- Carlton JM, Sina BJ, Adams JH: **Why is plasmodium vivax a neglected tropical disease?** PloS Negl Trop Dis 2011 june;5(6): e1160.doi: [10.1371/journal.pntd.0001160](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001160)
- 10- Odolini S, Gautret P, Parola P: **Epidemiology of imported Malaria in the Mediterranean Region**, Mediter.J Hematol Infect Dis 2012; 4(1):e2012031. doi: [10.4084/MJHD.2012.031](https://doi.org/10.4084/MJHD.2012.031)
- 11- Mali S, Kachur SP, Arguin PM: **Malaria surveillance-United States, 2010**, MMWR Surveill Summ.2012 Mar 2;61(2):1-17
- 12- CNR Paludisme: **Rapport d'activités année 2012** Institut de veille sanitaire InVS
- 13- Queyriaux B, Texier G, Ollivier L, et al: **Plasmodium vivax Malaria among Military Personnel, French Guiana, 1998-2008**, Emerg.Infect.Dis.2011 July; 17(7):1280-1282.doi:[10.3201/eid1707.100009](https://doi.org/10.3201/eid1707.100009)
- 14- Premier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les maladies tropicales négligées: **Agir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées**, OMS 2011
- 15- Tachibana SI, Sullivan SA, Kawai S, Nakamura S et al: **plasmodium cynomolgi genome sequences provide insight into plasmodium vivax and the monkey malaria clade**, Nature Genetics 2012 Aug doi: [10.1038/ng.2375](https://doi.org/10.1038/ng.2375)
- 16- Neafsey DE, Galinsky K, Jiang RHY, Young L et al: **The malaria parasite Plasmodium vivax exhibits greater genetic diversity than Plasmodium falciparum**, Nature Genetics 2012 Aug doi: [10.1038/ng.2373](https://doi.org/10.1038/ng.2373)
- 17- Arnott A, Barry AE, Reeder JC: **Understanding the population genetics of Plasmodium vivax is essential for malaria control and elimination**, Malar J. 2012 Jan ; 11:14 doi: [10.1186/1475-2875-11-14](https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-14)
- 18- Carlton JM, Adams JH, Silva JC, Bidwell SL et al: **Comparative genomics of the neglected human malaria parasite Plasmodium vivax**, Nature 2008 Oct 9;455(7214): 757-763 doi: [10.1038/nature07327](https://doi.org/10.1038/nature07327)

- 19- Garnham PCC: **Malaria parasites and other Haemosporidia**. Blackwell Scientific Publication, Oxford 1966
- 20- Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Rubio-Palis Y et al: **A global map of dominant malaria vectors**, Parasit Vectors 2012 Apr 4;5: 69
- 21- Hulden Lena, Hulden Larry: **Dynamics of positional warfare malaria: Finland and Korea compared**, Malar.J 2008,7:171 doi:[10.1186/1475-2875-7-171](https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-171)
- 22- Hulden Lena, Hulden Larry: **Activation of the hypnozoïte: a part of *Plasmodium vivax* life cycle and survival**, Malar.J 2011, 10:90 doi: [10.1186/1475-2875-10-90](https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-90)
- 23- Howes RE, Patil AP, Piel FB, Nyangiri OA et al: **The global distribution of the Duffy blood group**, Nature Communication 2011 Apr 2:266 doi: [10.1038/ncomms1265](https://doi.org/10.1038/ncomms1265)
- 24- King CL, Adams JH, Xianli J, Grimberg BT et al: **Fya/Fyb antigen polymorphism in human erythrocyte Duffy antigen affects susceptibility to *Plasmodium vivax* malaria**, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2011 Dec 13;108(50):20113-20118 doi: [10.1073/pnas.11096221108](https://doi.org/10.1073/pnas.11096221108)
- 25- Ménard D, Barnadas C, Bouchier C, Henry-Halldin C et al: ***Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people**, Proc.Natl.Acad Sci 2010 Feb doi:[10.1073/pnas.0912496107](https://doi.org/10.1073/pnas.0912496107)
- 26- Mendes C, Dias F, Figueiredo J, Mora VG, Cano J et al: **Duffy negative antigen is no longer a barrier to *Plasmodium vivax*- Molecular evidences from the african west coast (Angola and Equatorial Guinée)**, 2011 PLoS Negl Trop Dis 5(6):e1192.doi:[10.1371/journal.pntd.0001192](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001192)
- 27- Ryan JR, Stoute JA, Amon J, Dunton RF et al: **Evidence for transmission of *Plasmodium vivax* among a Duffy antigen negative population in western Kenya**, Am J Trop Med Hyg 2006 Oct 75(4) 575-581
- 28- Cavasini CE, Mattos LC, Couto AA, Bonini-Domingos CR et al: ***Plasmodium vivax* infection among Duffy antigen-negative individuals from the Brazilian Amazon region: an exception?** Trans R Soc Trop Med Hyg 2007 Oct; 101(10):1042-4
- 29- Alves de Brito C, Ferreira Urbano M: **Molecular markers and genetic diversity of *Plasmodium vivax*** Mem.Inst. Oswaldo Cruz vol 106 supl 1 Rio de Janeiro Aug 2011 doi: [10.1590/S0074-02762011000900003](https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000900003)
- 30- Costa FTM, Lopes SCP, Ferrer M, Leite JA, Martin-Jaular L et al: **On cytoadhesion of *Plasmodium vivax*: raison d'être?** Mem Inst Oswaldo Cruz vol.106 supl 1 Rio de Janeiro Aug 2011 doi: [10.1590/S0074-02762011000900010](https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000900010)
- 31- Udomsangpetch R: **Culturing erythrocytic stages of *Plasmodium vivax*** Methods in Malaria Research fifth edition (Moll-Ljungstrom-Perlmann-Scherf- Wahlgren) BioMalPar Paris 2008
- 32- Haldar K, Mohandas N: **Malaria, erythrocytic infection and anemia** Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 87-93 doi: [10.1182/asheducation-2009.1.87](https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.87)
- 33- Panichakul T, Payuhakrit W, Panburana P, Wongborisuth C et al: **Suppression of erythroid development in vitro by *Plasmodium vivax***, Malar. J 2012, 11:173 doi:[10.1186/1475-2875-11-173](https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-173)
- 34- Douglas NM, Anstey NM, Buffet P, Poespoprodjo JR et al: **The anemia of *plasmodium vivax***, Malar.J 2012 Apr 27;11:135 doi:[10.1186/1475-2875-11-135](https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-135)
- 35- Mühlberger N, Jelinek T, Gascon J, Probst M et al: **Epidemiology and clinical features of vivax malaria imported to Europe: Sentinel surveillance data from TropNetEurop**, Malar.J 2004 Mar 3:5 doi: [10.1186/1475-2875-3-5](https://doi.org/10.1186/1475-2875-3-5)
- 36- Barcus MJ, Basri H, Picarima H, Manyakori C et al: **Demographic risk factors for severe and fatal vivax malaria among hospital admissions in northeastern indonésian Papua**, Am J Trop Med Hyg 2007 Nov 77(5) 984-991

- 37- Genton B, D'acremont V, Rare L, Baea K et al: ***Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea**, PloS Med, 2008, June 5(6):e127 doi: [10.1371/journal.pmed0050127](https://doi.org/10.1371/journal.pmed0050127)
- 38- Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, Warikar N et al: **Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonésia**, PloS Med 2008, June 5(6):e128 doi: [10.1371/journal.pmed.0050128](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050128)
- 39- Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V et al: **Severe *Plasmodium vivax* malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India**, AmJ Trop Med Hyg 2009 feb;80(2): 194-8
- 40- Shalkh S, Memon H, Shalkh A, Ahmed I, Iohano B, Baird KJ: **Severe disease in children hospitalized with a diagnosis of *Plasmodium vivax* in south-eastern Pakistan**, Malar J 2012, May 11:144 doi: [10.1186/1475-2875-11-144](https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-144)
- 41- Sharma R, Gohain S, Chandra J, Kumar V et al: ***Plasmodium vivax* malaria admissions and risk of mortality in a tertiary-care children's hospital in North India**, Paediatr Int Child Health 2012; 32(3):152-7
- 42- Bartoloni A, Zammarchi L: **Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria**, Mediterr J Hematol Infect Dis 2012 May;4(1):e2012026 doi: [10.4084/MJHID.2012.026](https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.026)
- 43- CateanoLança EF, Lopes Magalhaes BM, Vitor-Silav S, Machado Siqueira A et al: **Risk factors and characterization of *Plasmodium vivax*-associated admissions to pediatric intensive care units in the brazilian Amazon**, PloS One 2012; 7(4):e35406doi:[10.1371/journal.pone.0035406](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035406)
- 44- Manning L, Laman M, Law I, Bona C et al: **Features and prognosis of severe malaria caused by *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and mixed *plasmodium* species in Papua New Guinean children**, PloS One 2011;6(12):e29203.doi: [10.1371/journal.pone.0029203](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029203)
- 45- Lacerda MVG, Mourao MPG, Alexandre MAA, Siqueira AM et al: **Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the brazilian literature**, Malar J 2012, Jan ;11:12 doi: [10.1186/1475-2875-11-12](https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-12)
- 46- Chen X, Xiao B, Xu H, Shi W et al: **Procedure and clinical assessments of malariotherapy: recent experience in 20 HIV patients**, Chin.Med.J, 2003 Jul;116(7):1016-21
- 47- Lacerda MV, Fragoso SC, Alecrim MG, Alexandre MA et al: **Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria: to what extent does this parasite kill?** Clin Infect Dis.2012 Jul [Epub ahead of print]
- 48- Agarwal R, Nath A, Gupta D: **Non invasive ventilation in *Plasmodium vivax* related ALI/ARDS**, Internal Medicine 2012, Aug;46 (24):2007-12 doi:[10.2169/internalmedicine.46.0401](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0401)
- 49- Gogia A, Kakar A, Byotra SP: **Is benign tertian malaria actually benign?** Trop Doct. 2012, Apr;42(2):92-3
- 50- Maghoub H, Gasim GI, Musa IR, Adam I: **Severe *Plasmodium vivax* malaria among sudanese children at NewHalfa Hospital, Eastern Sudan**, Parasites and vectors 2012, 5:154 doi: [10.1186/1756-3305-5-154](https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-154)
- 51- Kute VB, Trivedi HL, Vanikar AV, Shah PR et al: ***Plasmodium vivax* malaria associated acute kidney injury, India 2010-2011**, Emerg Infect Dis.2012,May;18(5):842-845 doi:
- 52- Kute VB, Vanikar AV, Ghuge PP, Goswami JG et al: **Renal cortical necrosis and acute kidney injury associated with *Plasmodium vivax*: a neglected human malaria parasite**, Parasitol Res 2012 Jun [Epub ahead of print]
- 53- Tanwar GS, Khatri PC, Sengar GS, Kochar A et al: **Clinical profiles of 13 children with *Plasmodium vivax* cerebral malaria**, Ann Trop Paediatr. 2011;31(4):351-6

- 54- Sarkar J, Naik B, Gawande A, Goel A: ***Vivax malaria: a rare cause of thalamic bleed***, Asian Pac J Trop Med. 2012 Aug;5(8):665-6
- 55- Liu X, Tao ZY, Fang Q, Wang XM et al: ***A case of congenital Plasmodium vivax malaria from a temperate region in central China***, Malar J. 2012 Jun; 11:182
- 56- Douglas NM, Nosten F, Ashley EA, Phaiphun L et al: ***Plasmodium vivax recurrence following falciparum and mixed species malaria: risk factors and effect of antimalarial kinetics***, Clin Infect Dis 2011;52(5):612-620 doi: [10.1093/cid/ciq249](https://doi.org/10.1093/cid/ciq249)
- 57- Lin JT, Bethell D, Tyner SD, Lon C et al: ***Plasmodium falciparum gametocyte carriage is associated with subsequent Plasmodium vivax relapse after treatment***, PloS One. 2011; 6(4):e18716 doi: [10.1371/journal.pone.0018716](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018716)
- 58- Vivek J, Muralidhar V, Sudha V, Alvin M: ***Comparison of the clinical profile and complications of mixed malaria infections of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax versus Plasmodium falciparum mono-infection***, SQU Med J 2011 Aug, 11(3)377-382
- 59- White NJ: ***Determinants of relapse periodicity in Plasmodium vivax malaria***, Malar J. 2011 Oct; 10:297 doi: [10.1186/1475-2875-10-297](https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-297)
- 60- Price RN, Douglas NM, Anstey NM, Von Seidlein L: ***Plasmodium vivax treatments: what are we looking for?*** Curr Opin Infect Dis. 2011 Dec;24(6):578-585 doi: [10.1097/QCO.0b013e32834c61e3](https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834c61e3)
- 61- Baird JK: ***Resistance to therapies for infection by Plasmodium vivax***, Clin Microbiol Rev 2009 Jul; 22(3): 508-534 doi: [10.1128/CMR.00008-09](https://doi.org/10.1128/CMR.00008-09)
- 62- Deepika F, Chaturaka R, Senaka R: ***Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues***, Malar J. 2011 Dec; 10:351 doi: [10.1186/1475-2875-10-351](https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-351)
- 63- Watkins B, Sibley C: ***vivax malaria: old drug, new uses?*** J Infect Dis. 2011 Jan, 203(2): 144-145 doi: [10.1093/infdis/jiq027](https://doi.org/10.1093/infdis/jiq027)
- 64- Arévalo-Herrera M, Chitnis C, Herrera S: ***Current status of Plasmodium vivax vaccine***, Human Vaccines 2010 Jan; 6:1, 124-132
- 65- Haut Conseil de la santé publique: ***Avis relatif à l'élargissement des prescriptions de la primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à P.vivax et P. ovale*** 17 octobre 2008
- 66- Recommandations de l'OMS pour les voyages internationaux: ***Voyages internationaux et santé*** Edition 2011 Genève
- 67- OMS: ***Directives pour le traitement du paludisme-deuxième édition***, Genève 2011