

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 novembre 2015
Par Mlle Allou Sophie**

***Plasmodium knowlesi*,**
l'émergence d'une 5^{ème} espèce responsable du paludisme chez l'homme.

Membres du jury :

Président : Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseurs : Pierrot Christine, Chercheur, Institut Pasteur de Lille
Fréalle Emilie, Praticien hospitalier, CHRU de Lille, Institut Pasteur de Lille

Membre extérieur : Bouttemy Alexis, Docteur en pharmacie, Arras



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Said	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Aliouat, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé, pour vos précieux conseils et vos cours qui m'ont fait aimer la parasitologie.

Madame Christine Pierrot, et Madame Emilie Fréalle, pour votre lecture, vos remarques pertinentes et votre présence.

Monsieur Alexis Bouttemy, je suis ravie d'avoir pu t'inclure dans ce projet, merci d'avoir accepté.

À Madame Corinne Vermes et Mademoiselle Sophie Vermes, ainsi que l'équipe de la pharmacie de la mitterie, pour m'avoir accordé leur confiance, leur temps, et auprès desquelles j'apprends énormément.

Je souhaite adresser des profonds remerciements à toute ma famille, pour leur présence, leur soutien, leurs encouragements, tout au long de ces études, et qui me porte dans chaque instant de ma vie. Je dédie cette thèse à ma chère marraine, qui accompagne mes pensées.

Mes remerciements vont également à mes amis, toujours à mes côtés même quand des milliers de kilomètres nous séparent : à Maïlys, sur qui je peux toujours compter, une amie idéale, à Juliette pour sa joie de vivre et son énergie communicative, à tous mes sincères amis de la faculté, qui ont adouci les nombreuses heures de cours. À tous mes amis qui ponctuent ma vie, d'ici et d'ailleurs, je vous remercie, par votre présence et chaque moment partagé, d'avoir enrichi ma vie.

A Hadrien, pour tes conseils, ton humour, et ton optimisme,

A tous ceux qui ont permis de près ou de loin la réalisation de cette thèse,

A tous ceux présents lors de la soutenance,

Je vous remercie du fond du cœur.

Plasmodium knowlesi,

l'émergence d'une 5^{ème} espèce responsable du paludisme chez l'homme

Table des matières

I.	Introduction	11
II.	Généralités	12
A.	Le paludisme au cours de l'histoire	12
B.	L'incidence actuelle du paludisme dans le monde	15
C.	L'émergence d'une nouvelle espèce	17
III.	Le paludisme	18
A.	Epidémiologie	18
1.	Taxonomie	18
2.	Répartition mondiale des principales espèces plasmodiales	18
3.	Indices Paludométriques	22
B.	Description des 4 espèces principales impliquées en pathologie humaine	23
1.	<i>Plasmodium falciparum</i>	23
2.	<i>Plasmodium vivax</i>	23
3.	<i>Plasmodium ovale</i>	23
4.	<i>Plasmodium malariae</i>	24
C.	Le cycle du paludisme	24
1.	Les vecteurs	24
2.	Le cycle parasitaire	26
D.	Clinique	29
1.	Paludisme non compliqué	29
a.	<i>Plasmodium falciparum</i>	30
b.	<i>Plasmodium vivax</i> et <i>Plasmodium ovale</i>	30
c.	<i>Plasmodium malariae</i>	31
2.	Immunité	31
3.	Complications	33
a.	Complications éventuelles	33
b.	Neuropaludisme	33
4.	Situations particulières	35
a.	L'enfant	35
b.	La femme enceinte	36
c.	Le patient immunodéprimé	36
d.	Paludisme d'aéroport	37
IV.	<i>Plasmodium knowlesi</i>	37
A.	Epidémiologie	37
1.	Découverte	37
2.	Répartition géographique actuelle	40
a.	Géographie de la Malaisie	40
b.	Distribution géographique de <i>P. knowlesi</i>	41
c.	Cas d'importation	42

3.	Description morphologique et génétique _____	43
B.	Un parasite du Macaque _____	47
1.	Vecteurs et Hôtes _____	47
a.	Les macaques _____	47
b.	Les anophèles _____	50
2.	Réservoirs du parasite, zones à risque de transmission _____	52
3.	Clinique de <i>P. knowlesi</i> chez le macaque _____	53
C.	Impliqué en pathologie humaine _____	53
1.	Du singe à l'Homme _____	53
2.	Incidence de <i>P. knowlesi</i> en pathologie humaine _____	55
3.	Clinique de <i>P. knowlesi</i> chez l'Homme _____	56
V.	Outils de diagnostic et traitement _____	59
A.	Les différents moyens de diagnostic du paludisme _____	59
1.	Le diagnostic hématologique _____	59
a.	Le prélèvement _____	59
b.	La goutte épaisse _____	60
c.	Le frottis sanguin _____	60
d.	Morphologie des différentes espèces plasmodiales _____	61
2.	Le diagnostic biologique _____	63
a.	La sérologie _____	63
b.	Tests de diagnostic rapide _____	63
c.	Quantitative Buffy Coat (QBC) malaria test _____	64
d.	PCR _____	64
3.	Diagnostic de <i>P. knowlesi</i> _____	65
B.	Traitements du paludisme et chimiorésistances _____	67
1.	Arsenal thérapeutique _____	67
2.	Traitement d'un accès palustre simple _____	68
a.	Accès palustre simple à <i>P. falciparum</i> _____	68
b.	Accès palustre simple à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , et <i>P. malariae</i> _____	71
3.	Traitement d'un paludisme compliqué _____	71
4.	Traitement de <i>P. knowlesi</i> _____	72
C.	Résistances et chimioprophylaxie _____	72
1.	Emergence des résistances _____	72
2.	Chimioprophylaxie _____	74
D.	Quelles mesures prophylactiques envisager dans les régions de forte endémicité pour <i>P. knowlesi</i> ? _____	78
1.	Chimioprophylaxie _____	78
2.	Lutte anti-vectorielle et mesures sanitaires _____	78
VI.	Conclusion _____	81
VII.	Annexe _____	82
VIII.	Bibliographie _____	83

I. Introduction

Le paludisme est une maladie parasitaire infectieuse répandue à travers le monde. Cette infection sévit depuis des siècles, et se trouve être l'une des plus meurtrières. En 2013, 584 000 décès sont imputables au paludisme. Le continent le plus touché est de loin l'Afrique, avec une incidence particulièrement importante chez les enfants de moins de cinq ans.

L'Organisation Mondiale de la Santé estime en 2013 à 198 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde. Cette estimation permet d'entrevoir une diminution durable des infections, qui en 2000 s'élevaient à 227 millions, résultat de nombreuses campagnes d'éradication mises en place par l'OMS, afin d'enrayer ce qui est un réel problème mondial de santé publique.

Le parasite responsable du paludisme est un hématozoaire, appelé *Plasmodium*, qui est transmis à l'homme par la piqure d'un moustique, l'anophèle. Les quatre espèces pouvant infecter l'être humain sont : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, et *P. malariae*.

Au début des années 2000, à l'hôpital de Kapit en Malaisie, l'augmentation inexplicable du nombre de cas du paludisme, éveille l'intérêt de la communauté scientifique. Une 5^{ème} espèce plasmodiale est alors mise en évidence chez ces patients, il s'agit de *P. knowlesi*. *P. knowlesi* avait été isolé, en 1930, chez un macaque à longue queue (*Macaca fascicularis*). Cette espèce plasmodiale, émergente, responsable d'un paludisme simien contamine l'homme dans certaines zones d'Asie du Sud-Est, avec une prévalence élevée pour l'île de Bornéo. Les hôtes naturels de *P. knowlesi* sont les macaques à longue queue (*Macaca fascicularis*) et les macaques à queue de cochon (*Macaca nemestrina*). Sa transmission s'effectue grâce aux anophèles du groupe *latens*.

Cette thèse tend à comprendre l'émergence de *P. knowlesi*, en s'intéressant particulièrement à son histoire, son diagnostic, son épidémiologie, et les facteurs environnementaux qui influent sur son essor. À ce jour, *P. knowlesi* est responsable de la majorité des cas de paludisme de l'île de Bornéo, et d'autres cas plus isolés ont été recensés dans des pays d'Asie du Sud-Est limitrophes. Ce travail vise à mieux appréhender ce parasite, qui semble être la 5^{ème} espèce plasmodiale responsable du paludisme humain.

II. Généralités

A. Le paludisme au cours de l'histoire

Le paludisme est une maladie infectieuse, aussi appelée malaria, due à un parasite hématozoaire du genre *Plasmodium*. La transmission du paludisme se fait via la piqûre d'anophèle femelle. Cette maladie peut s'avérer mortelle. Il s'agit de la première endémie parasitaire mondiale, et elle concerne autant les voyageurs que les populations vivant dans ces zones à risque. La lutte contre le paludisme constitue un des combats majeurs de ce siècle.

Les découvertes biologiques :

Au cours de l'Histoire, de nombreux cas de paludisme ont pu être répertoriés, et de nombreux décès lui sont, a posteriori, attribués. ⁽¹⁰⁾

Les premières références de la maladie sont très anciennes. Des fièvres mortelles, dues certainement au paludisme, ont été rapportées depuis les premiers écrits. Le paludisme semble avoir sévi en Chine, il y a près de 5000 ans, puis a été évoqué dans des papyrus en Egypte. ⁽³⁹⁾

Toutankhamon décéda en 1327 avant Jésus-Christ et, une analyse ADN réalisée par une équipe de scientifiques en 2010, prouva que Toutankhamon était atteint du paludisme au moment de sa mort. ⁽²⁹⁾⁽⁴⁵⁾

Hippocrate décrivit au Vème siècle avant Jésus-Christ les symptômes de fièvres intermittentes, il distingua les fièvres quotidiennes des fièvres tierces (tous les trois jours) et quartes (tous les quatre jours). Il lia ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, comme des zones marécageuses. ⁽²⁶⁾

Le nom malaria vient de l'italien Mala Aria, « mauvais air », et le paludisme a pour étymologie le latin palus qui signifie marais. Depuis toujours, on soupçonnait les marais et leur air d'être la cause de ces fièvres. Au XVIIème siècle on baptisa ce mal étrange qui décima les populations vivant en zone humide, « la fièvre des marais ». ⁽²⁸⁾

C'est au cours des XVIIIème et XIXème siècles que les premières études scientifiques visant à définir et à étudier le paludisme eurent lieu.

En 1880, Alphonse Laveran, médecin de l'armée française à l'hôpital de Constantine (Algérie), observa pour la première fois le parasite chez des patients souffrants du paludisme. Il examina leurs prélèvements sanguins et mis en évidence des corps pigmentés jamais décrits jusqu'alors (Figure 1). Il définit le parasite comme étant un protozoaire, le *Plasmodium*. Poursuivant ses recherches, il publia en 1898 le *Traité du paludisme*. La découverte du parasite lui valut le prix Nobel de médecine en 1907. ⁽⁷⁶⁾

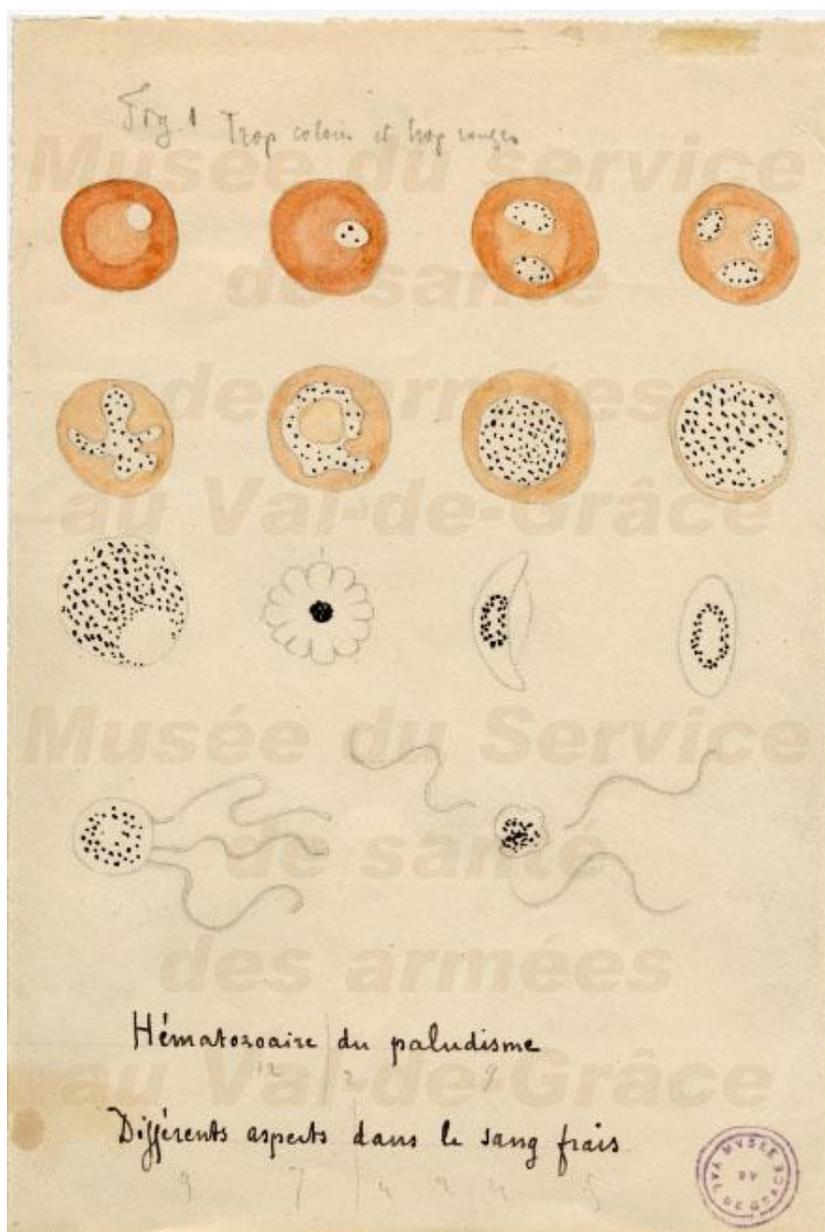


Figure 1 : Illustration d'Alphonse Laveran décrivant l'hématozoaire observé dans le sang ⁽¹¹⁾

Marchiafava, Celli et Golgi, continuèrent les travaux de Laveran, et distinguèrent trois espèces plasmodiales : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, et *Plasmodium malariae*. *Plasmodium ovale* est isolé en 1922 par Stephens. En 1932, *Plasmodium knowlesi* est identifié chez certains singes en Asie du Sud-Est.

Ronald Ross, médecin anglais, prouva que les moustiques anophèles étaient responsables de la transmission de la malaria, lors de leur repas sanguin. Pendant plusieurs années, il travailla sur des oiseaux contaminés par le paludisme et qu'il fit piquer par différentes espèces de moustiques. Il remarqua que l'anophèle, une variété de moustique présente la nuit et se développant dans les eaux de surface, avait été à son tour contaminée par le parasite. Il mit en évidence le protozoaire de Laveran dans l'estomac de l'anophèle. En poursuivant ses recherches, il détermina un délai d'incubation de 10 à 14 jours entre la piqûre d'anophèle et la mise en évidence du *Plasmodium* dans le sang des oiseaux. En 1902 il obtient le prix Nobel en médecine pour avoir découvert le vecteur du paludisme. L'anophèle transmet ainsi le parasite, lors de son repas sanguin, à ses dépens. ⁽⁵⁹⁾

Peu après, le zoologiste italien Giovanni Grassi s'appuya sur les travaux de Ronald Ross afin de démontrer que l'anophèle était aussi un vecteur chez les humains, et prouva qu'elle était indispensable au cycle du *Plasmodium*. ⁽⁹⁸⁾

Haldane, en 1949, émit l'hypothèse que les patients atteints de certaines hémoglobinopathies seraient plus résistants au paludisme. Quelques années plus tard, en 1954, Anthony Allison mis en relation la présence du trait drépanocytaire et la résistance au paludisme. En effet, la fréquence de l'hémoglobine S était particulièrement élevée dans des zones d'Afrique hyper endémiques. Ce variant génique aurait eu un effet protecteur contre le paludisme et a ainsi pu persister sous la pression de celui-ci.

Les découvertes thérapeutiques :

Dès 1600 les incas utilisèrent l'écorce de quinquina de la cordillère des Andes, sous forme de décoction, pour traiter leurs fièvres. C'est en 1820 que Joseph Pelletier et Joseph Caventou isolèrent l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine.

En 1949 la chloroquine, un dérivé de la quinine, est mise sur le marché, c'est le premier anti-malarique de synthèse. Au cours des décennies qui suivirent d'autres anti-malariques de synthèse furent mis au point.

Dans les années 1950, le DDT, (DichloroDiphénylTrichloroéthane), un puissant insecticide, fut utilisé pour tenter d'éradiquer la maladie. L'OMS mena une véritable campagne mondiale. Néanmoins des résistances apparurent et certaines zones comme l'Afrique subsaharienne furent moins traitées que d'autres. En 1969, l'OMS mit un terme à cette politique d'éradication vectorielle, afin de préférer une stratégie sur le long terme dite de contrôle. ^{(28) (72)}

B. L'incidence actuelle du paludisme dans le monde

Le paludisme sévit dans 97 pays du monde en 2013, et 3,2 milliards de personnes sont exposées à ce risque, principalement en Afrique et en Asie du Sud-Est, qui est considéré comme élevé pour 1,2 milliards d'entre eux.

En 2013, 198 millions de cas de paludisme ont été recensés dans le monde par l'Organisation Mondiale de la Santé et 584 000 décès lui sont imputables chaque année dans le monde. Parmi ces décès, 90% concernent les populations d'Afrique Subsaharienne, et les enfants de moins de cinq ans représentent 78% de ces décès. ⁽⁷²⁾

Le paludisme concerne à la fois les personnes vivant en zones d'endémie et les voyageurs les visitant. Chaque année plusieurs centaines de millions de personnes visitent ces zones à risque de transmission, et sont ainsi exposées au paludisme. (Figure 2)

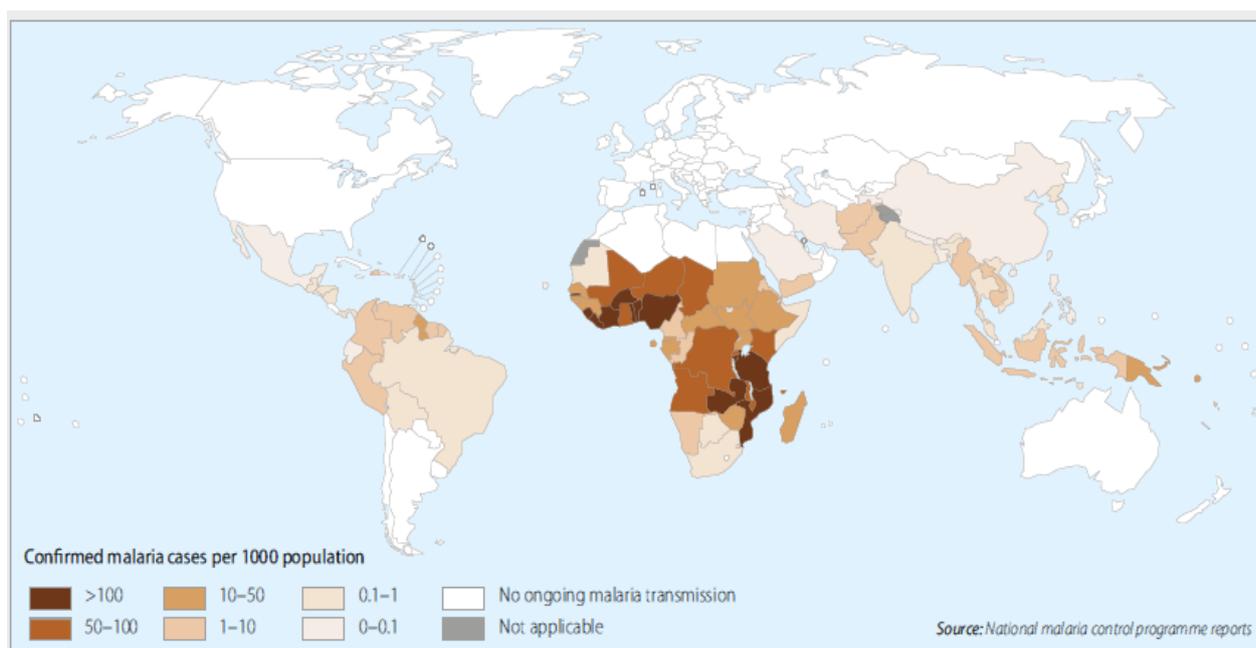


Figure 2 : Pays transmettant activement le paludisme en 2013 ⁽⁷²⁾

Une fièvre, apparaissant chez un voyageur dans les 3 mois suivant le retour d'une zone d'endémie, est considérée comme une urgence médicale et nécessite un examen de dépistage du paludisme.

Les zones tropicales et subtropicales sont les plus touchées par le paludisme, qui affecte d'avantage les populations rurales plutôt pauvres des pays en voie de développement (Figure 3).⁽⁴⁴⁾

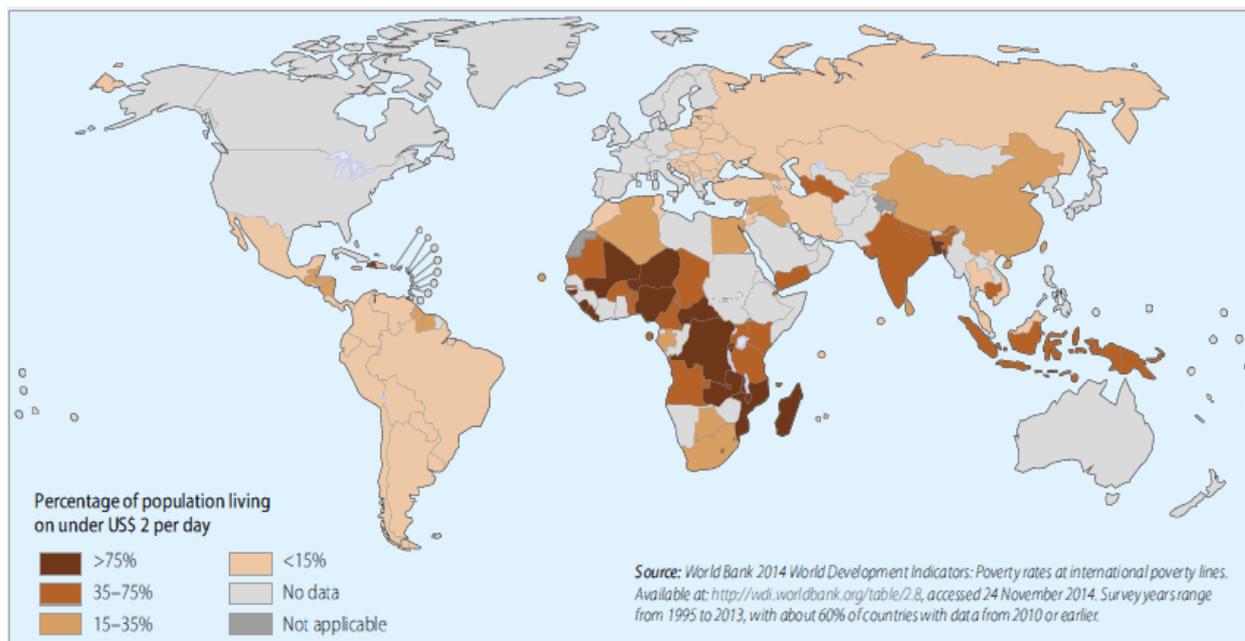


Figure 3 : Pourcentage de la population vivant avec moins de 2\$ par jour de 1993 à 2013⁽⁷²⁾

En 2013, le Centre National de Référence (CNR) du paludisme a répertorié 2171 cas de paludisme en France métropolitaine. Il n'y a eu aucun cas de paludisme autochtone, c'est-à-dire que ces cas sont dus à des voyageurs revenant de zone d'endémie ayant contracté le paludisme au cours de leur voyage. Il s'agit de cas dits d'importation (Figure 4). Les pays de contamination sont souvent situés en Afrique subsaharienne, zone d'endémie principale de *P. falciparum*.

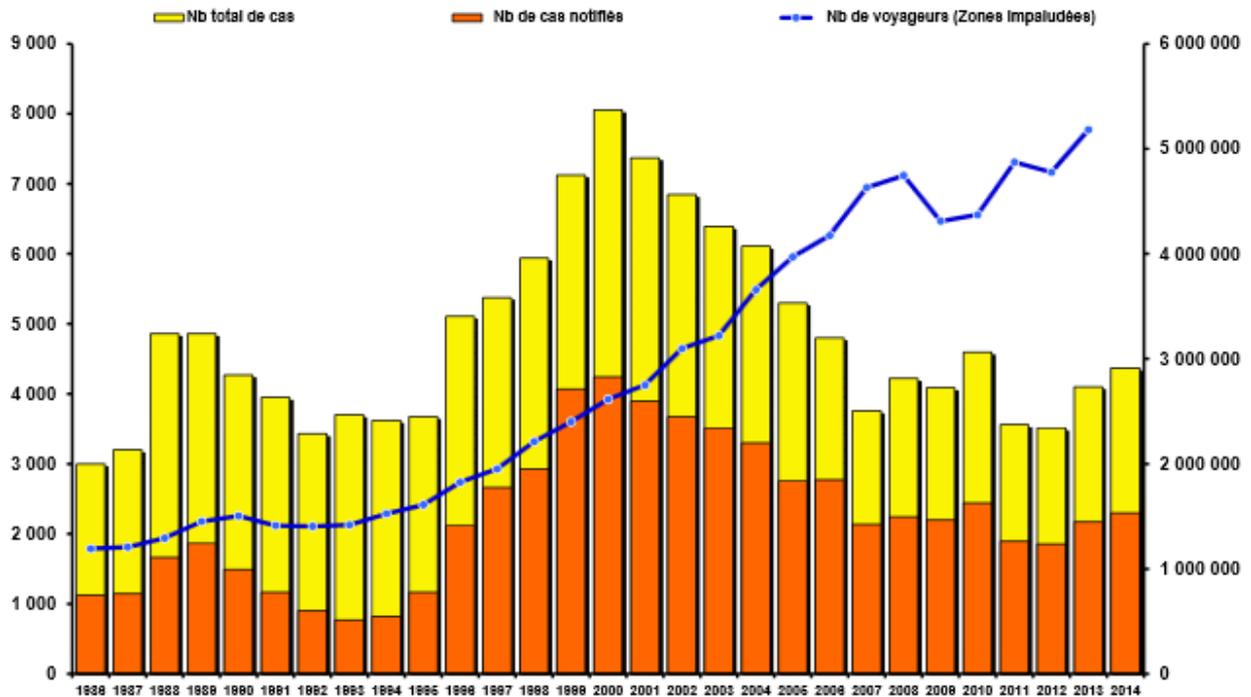


Figure 4 :Evolution du nombre de cas de paludisme d'importation en France (1986-2014) ⁽¹³⁾

C. L'émergence d'une nouvelle espèce

Au cours des dernières années, une nouvelle espèce de *Plasmodium* a été mise en évidence en pathologie humaine, il s'agit de *Plasmodium knowlesi*. Cette espèce plasmodiale avait été décrite ultérieurement chez le singe mais dorénavant l'homme semble pouvoir être infecté à son tour.

Le paludisme dû à *P. knowlesi* est en train de devenir un enjeu de santé publique dans certaines zones d'Asie du Sud-Est. De plus quelques cas sporadiques de voyageurs infectés par *P. knowlesi* ont été répertoriés.

Après une première partie générale sur le paludisme, ce travail s'attachera à décrire *P. knowlesi* et tentera d'expliquer son émergence et sa diffusion. Par la suite, les questions du diagnostic et du traitement seront abordées, et cette thèse s'achèvera en traitant des mesures prophylactiques à envisager dans les zones de forte endémie à *P. knowlesi*. ⁽⁴⁶⁾

III. Le paludisme

A. Epidémiologie

1. Taxonomie

L'agent responsable du paludisme est un protiste, de l'embranchement des Apicomplexa de l'ordre des Haemosporidiorida, de la famille des Plasmodiidae et appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe plus de 140 espèces différentes de *Plasmodium*, qui selon les espèces peuvent contaminer diverses espèces animales dont l'homme.

Les cinq espèces plasmodiales impliquées en pathologie humaine sont : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*, parasite habituel des macaques d'Asie du Sud-Est et récemment isolé chez l'homme.

Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, leur répartition géographique et leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. En effet, *P. falciparum* se distingue des autres espèces plasmodiales par ses formes cliniques potentiellement mortelles, sa répartition mondiale, et les résistances aux antipaludéens qui lui sont attribuées. ^{(54) (35)}

2. Répartition mondiale des principales espèces plasmodiales

La répartition mondiale du paludisme est influencée par de nombreux facteurs. Elle est étroitement liée à la présence de l'anophèle, qui est l'hôte définitif et le vecteur du paludisme. Les conditions environnementales sont aussi très importantes : les zones humides avec présence d'eaux stagnantes et la température, favorisent la reproduction des espèces plasmodiales. De plus les caractéristiques intrinsèques de chacune des espèces sont autant d'autres facteurs qui influencent leur répartition géographique. ⁽⁴⁾

C'est pourquoi, en fonction de ces multiples facteurs, on observera souvent au sein d'un même continent, d'un même pays, voire d'une même région, une répartition des espèces différentes et des zones plus ou moins à risque de transmission.

P. falciparum est l'espèce la plus abondante, mais aussi la plus meurtrière. Elle prédomine en Afrique Subsaharienne, et est très répandue en Asie, Amérique du Sud et Océanie (Figure 5).



Figure 5: Principaux foyers de paludisme à *Plasmodium falciparum* ⁽⁴⁾

P. vivax est la deuxième espèce la plus fréquente. Elle est localisée en Amérique du Sud, Asie, Océanie, corne de l'Afrique (absent en Afrique occidentale), à Madagascar, et dans quelques foyers méditerranéens dont le Maghreb (Figure 6).

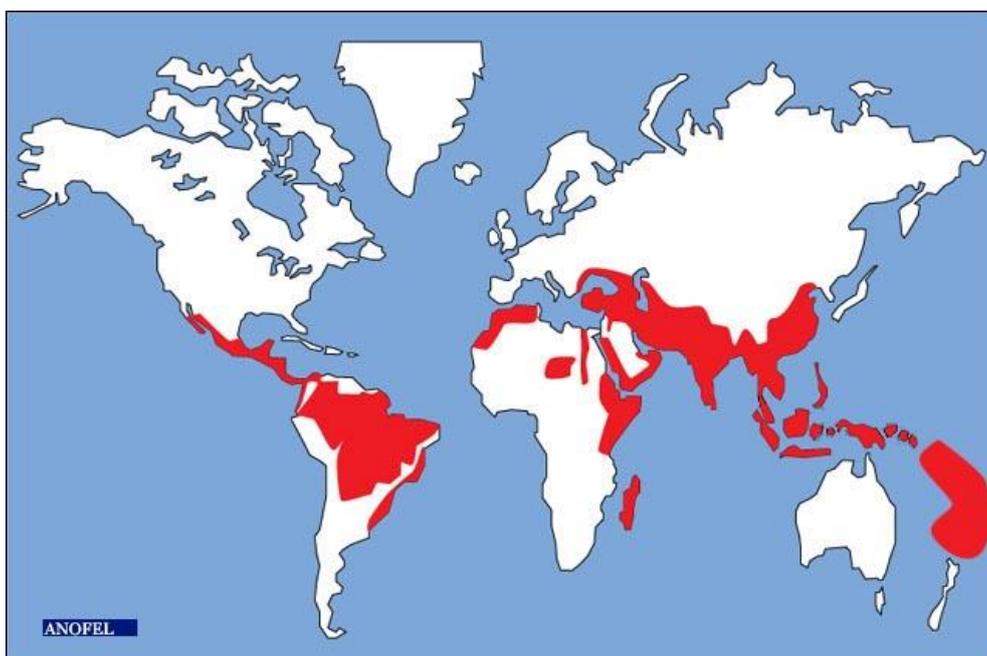


Figure 6 : Principaux foyers de paludisme à *Plasmodium vivax* ⁽⁴⁾

P. ovale est répandu en Afrique subsaharienne, mais est moins fréquent que *P. falciparum*. Il y a quelques foyers en Asie du Sud-Est (Figure 7).

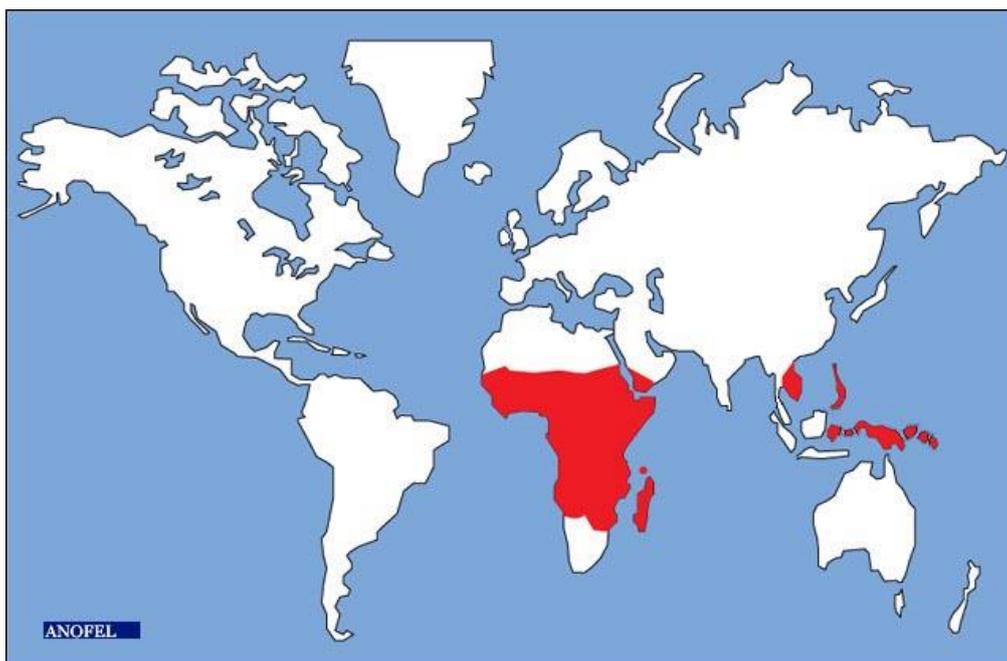


Figure 7 : Principaux foyers de paludisme à *Plasmodium ovale* ⁽⁴⁾

P. malariae est peu fréquent. Il y a quelques foyers sporadiques en Asie, Afrique, Amérique centrale et Océanie.

L'Afrique est de loin le continent le plus touché par le paludisme. *P. falciparum* est l'espèce prédominante, représentant 90% des contaminations en Afrique Subsaharienne et Afrique Centrale, loin devant *P. vivax* et *P. ovale*. Le nombre de contaminations est d'autant plus important que les services de soins peuvent être limités dans certaines régions, et que des résistances aux antipaludéens et aux insecticides utilisés apparaissent. ⁽⁴⁾

En ce qui concerne le continent Américain, *P. vivax* est localisé surtout en Amérique centrale. En Amérique du Sud, comme en Guyane, au Brésil et en Colombie, *P. vivax* et *P. falciparum* coexistent. *P. falciparum* y est caractérisé par sa résistance aux amino-4-quinoléines. Les foyers de paludisme semblent être concentrés au niveau de la forêt amazonienne. L'Amérique du Nord est à ce jour épargnée par le paludisme.

Le paludisme endémique a été éradiqué en Europe, avec l'assèchement des marais au XX^{ème} siècle. Néanmoins le paludisme d'aéroport, ainsi que le paludisme du voyageur de retour d'une zone d'endémie, y sont encore présents.

En Océanie la présence de paludisme est hétérogène : la Nouvelle Guinée est une île contaminée, tandis que l’Australie et la Nouvelle Zélande sont épargnées. ⁽²⁸⁾

Concernant le continent Asiatique, *P. vivax* sévit au Proche Orient, et *P. malariae* en Afghanistan. L’Asie du Sud-Est est fortement touchée par le paludisme, tant par *P. vivax* que *P. falciparum* hautement résistant (de nombreux pays sont classés en zone 3 en ce qui concerne les résistances, voir chapitre V-C). La Thaïlande, le Vietnam, le Laos, le Cambodge, la Chine du Sud, sont les pays les plus affectés, et les contaminations sont plus fréquentes en milieu rural, favorisées par le climat chaud et humide, la saison des pluies, la présence de rizières et de collines, conditions propices au développement des anophèles. ⁽⁴⁴⁾

Une nouvelle forme de paludisme se répand actuellement en Asie du Sud et notamment sur l’île de Bornéo en Malaisie (Figure 8). Un paludisme dangereux et mortel dû à une espèce, autrefois présente chez le singe, *P. knowlesi*. À ce jour, *P. knowlesi* est responsable de 68% des cas de paludisme diagnostiqués à Bornéo, alors qu’ils n’étaient que 5% il y a 14 ans. Cette nouvelle espèce plasmodiale tend à s’étendre, assez rapidement, vers les autres pays d’Asie du Sud-Est.



Figure 8 : Carte de l’Asie du Sud-Est ⁽⁴⁶⁾

3. Indices Paludométriques

Plusieurs indicateurs peuvent être relevés chez l'homme. Dans un premier temps l'incidence et la prévalence peuvent être utilisées lors d'études épidémiologiques :

- L'**incidence** est définie comme étant le nombre de nouveaux cas de paludisme rapporté à un temps donné. Cet indice est assez difficile à établir du fait de la non spécificité des signes cliniques (fièvre) en zone d'endémie.
- La **prévalence** est le nombre total de cas de paludisme rapportés à une période donnée.

Dans un objectif de lutte contre le paludisme, des indices épidémiologiques spécifiques ont été définis : les indices paludométriques. Ils permettent d'évaluer l'endémie palustre :

- L'**indice plasmodique** (IP), basé sur la microscopie, se définit comme étant le pourcentage d'individus examinés présentant des hématozoaires dans leur sang. Il se calcule de la manière suivante :

$$IP = \left(\frac{\text{nombre de patients présentant des hématozoaires}}{\text{nombre de patients examinés}} \right) * 100$$

L'indice plasmodique peut être calculé pour un groupe d'âge donné, et permet d'évaluer la transmission.

- L'**indice splénique** (IS), s'appuie sur un critère clinique : la splénomégalie. Il s'agit du pourcentage de sujets présentant une hypertrophie splénique à la palpation, calculé pour une classe d'âge donnée.

$$IS = \left(\frac{\text{nombre de patients présentant une splénomégalie}}{\text{nombre de patients examinés}} \right) * 100$$

- L'**indice gamétocytaire** se réfère au pourcentage de patients présentant des gamétocytes sanguins après examen microscopique. Il s'agit de patients hautement infectants pour le vecteur.

- L'**indice sérologique** permet d'établir le pourcentage de patients présentant une potentielle immunité anti palustre : mise en évidence d'anticorps anti palustre sanguins à un moment donné.

De plus, chez l'anophèle on peut également établir différents indices :

- L'**indice sporozoïtique** ou **indice oocystique** se définit comme étant le pourcentage de femelles anophèles potentiellement infectantes. Il s'agit du pourcentage de femelles possédant des sporozoïtes au niveau des glandes salivaires ou des oocystes au niveau stomacal.
- La **densité anophélienne** évalue le nombre d'anophèles pouvant piquer une seule personne sur une période de 24 heures. ^{(28) (4)}

B. Description des 4 espèces principales impliquées en pathologie humaine

1. *Plasmodium falciparum*

P. falciparum est l'espèce plasmodiale à la fois la plus répandue et la plus redoutable : c'est l'espèce qui tue. Très largement implantée en Afrique et dans les régions tropicales, cette espèce a besoin d'une température de 18 degrés minimum pour assurer son développement chez le moustique. Par ailleurs son développement sera annihilé par une altitude supérieure à 1500 mètres.

La durée de la période d'incubation varie de 7 à 15 jours, et correspond à la durée du cycle hépatique. On n'observe pas de rechutes dues à *P. falciparum*.

Elle est l'espèce responsable du neuropaludisme et est fréquemment responsable de résistances aux traitements anti-palustres. ⁽⁴⁾

2. *Plasmodium vivax*

P. vivax est répandu en Asie et en Amérique du Sud. Sa durée d'incubation est au minimum de 15 jours, et des rechutes peuvent survenir jusqu'à deux ans après la primo infection. ⁽⁴⁾

3. *Plasmodium ovale*

P. ovale sévit en Afrique, dans des foyers sporadiques. Il est proche de *P. vivax*, et à l'instar de ce dernier, il peut être responsable de rechutes jusqu'à cinq ans après la primo infection. ^{(4) (28)}

4. *Plasmodium malariae*

La distribution géographique de *P. malariae* est assez dispersée. Son incubation est d'environ trois semaines. Des rechutes sont possibles, dues à des formes latentes érythrocytaires. ⁽²⁸⁾

C. Le cycle du paludisme

1. Les vecteurs

La transmission du paludisme se fait par un moustique culicidé du genre *Anopheles*. Les anophèles sont reconnaissables par leur position au repos : oblique par rapport au support sur lequel elles sont posées. Leurs palpes sont aussi longues que leur trompe.

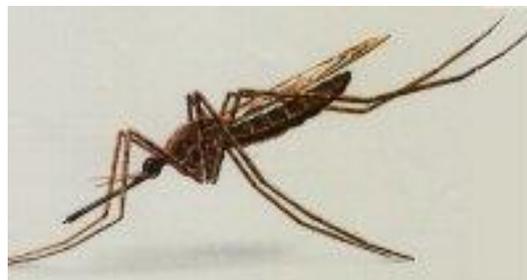


Figure 9 : Anophèle en position de repos ⁽⁹⁾

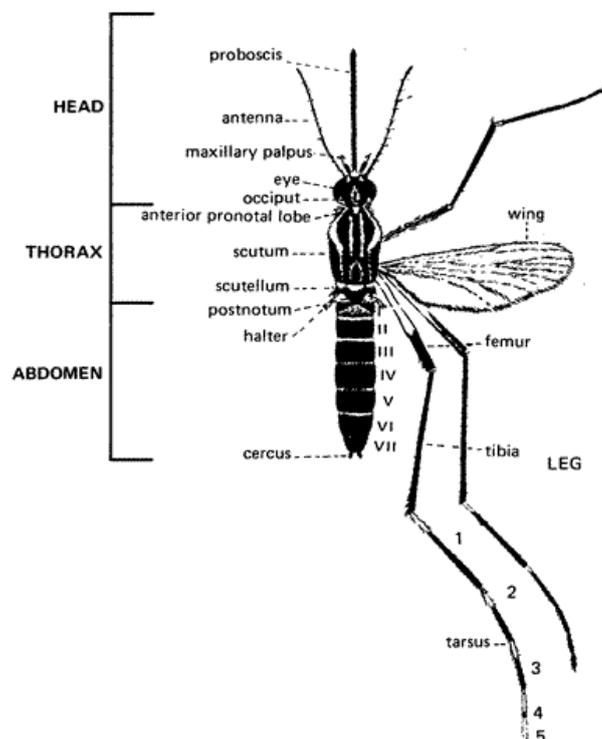


Figure 10 : Anatomie de l'anophèle femelle ⁽⁹⁾

Seules les femelles anophèles sont hématophages, car suite à l'accouplement, elles ont besoin de protéines pour la production de leurs œufs apportées par le sang. Ainsi, les anophèles mâles ne sont pas impliqués dans la transmission du paludisme, ils se nourrissent du suc des plantes. ⁽⁴⁴⁾

Les anophèles femelles hématophages piquent de la tombée de la nuit au lever du jour. Elles se repèrent grâce aux couleurs sombres et lumières vives, ainsi que par les sécrétions telles que la sueur, la chaleur et les odeurs corporelles. Leur vol est silencieux et leur piqûre est généralement indolore. ⁽⁵⁴⁾

Il faut 48 heures à l'anophèle pour digérer son repas sanguin. Ensuite elle se dirige vers son lieu de ponte : une eau douce, peu agitée et peu polluée. Si les conditions sont propices (température et humidité), les œufs donneront des larves en 48 heures puis des nymphes. Le développement des anophèles est dépendant de la température, avec un optimum entre 20 et 30°C. Les œufs ne résistent pas à la sécheresse, et leur éclosion peut être fortement ralentie (de 48 heures à 2 semaines) si le climat est trop froid. Leur durée de vie est de l'ordre de 30 jours.

La femelle anophèle se contamine lors de son repas sanguin en piquant un individu impaludé, en ingérant des gamétocytes de *Plasmodium* (formes sexuées du parasite). Le vecteur ainsi infecté peut lors d'un repas sanguin ultérieur inoculer la forme infectante du parasite à un individu sain. La piqûre d'anophèle femelle impaludée suffit à elle seule et en une seule fois à transmettre le paludisme. ⁽⁴⁾

Parmi les 400 espèces d'anophèles répertoriées, 40 sont capables de transmettre le paludisme (Figure 11). La répartition des anophèles est étroitement liée à celle du paludisme.

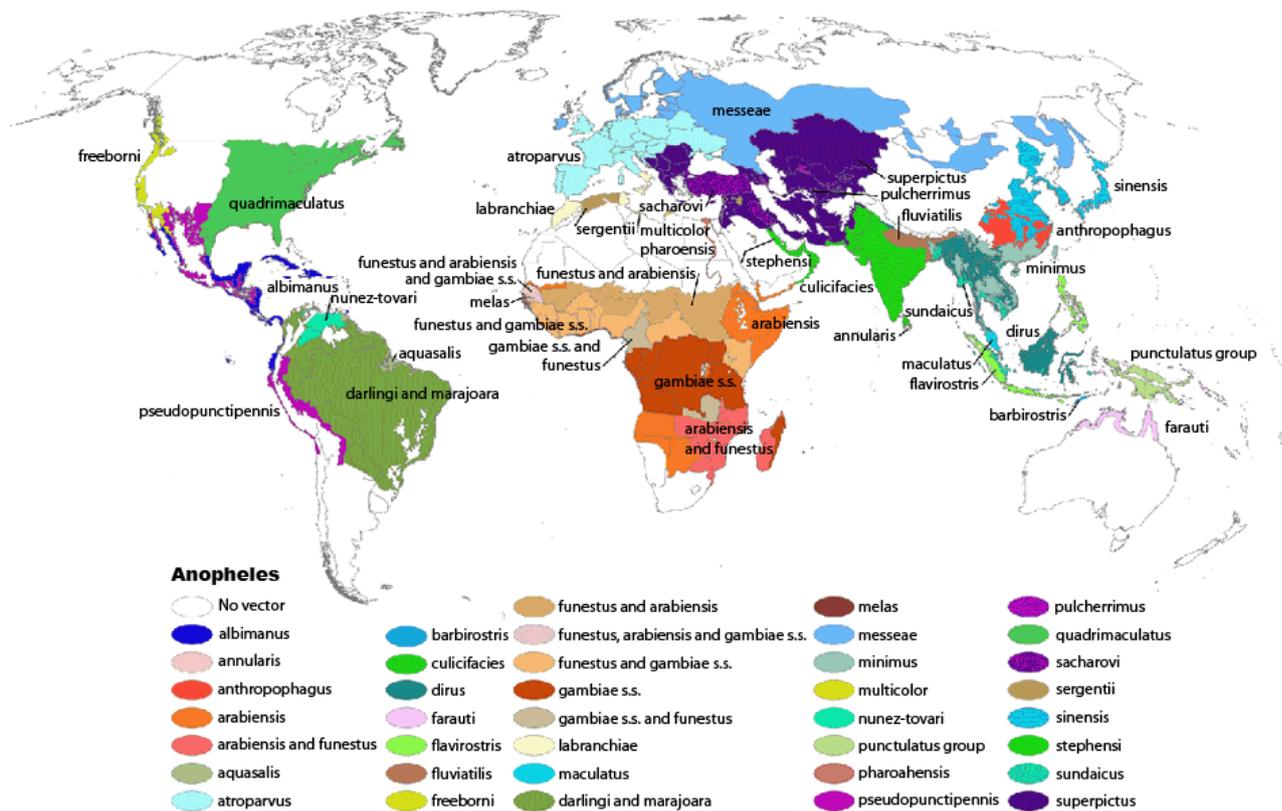


Figure 11 : Répartition mondiale des différentes espèces d'anophèles transmettant le paludisme ⁽⁸⁰⁾

2. Le cycle parasitaire

Le cycle du paludisme est hétéroxène : l'homme est l'hôte intermédiaire et l'anophèle est l'hôte définitif (Figure 12).

Chez l'anophèle aura lieu la phase sexuée du cycle, aussi appelée sporogonie, tandis que chez l'homme aura lieu la phase asexuée ou schizogonie. La schizogonie chez l'homme se déroule en deux étapes distinctes : la phase exo-érythrocytaire a lieu dans le foie, et la phase endo-érythrocytaire se restreint aux érythrocytes. ⁽³⁵⁾

La phase hépatique est asymptomatique, alors que la phase érythrocytaire traduit toute la clinique du paludisme.

L'homme est le principal réservoir des plasmodiums humains : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* et *P. ovale*. L'anophèle est aussi un réservoir du parasite mais à moindre échelle.

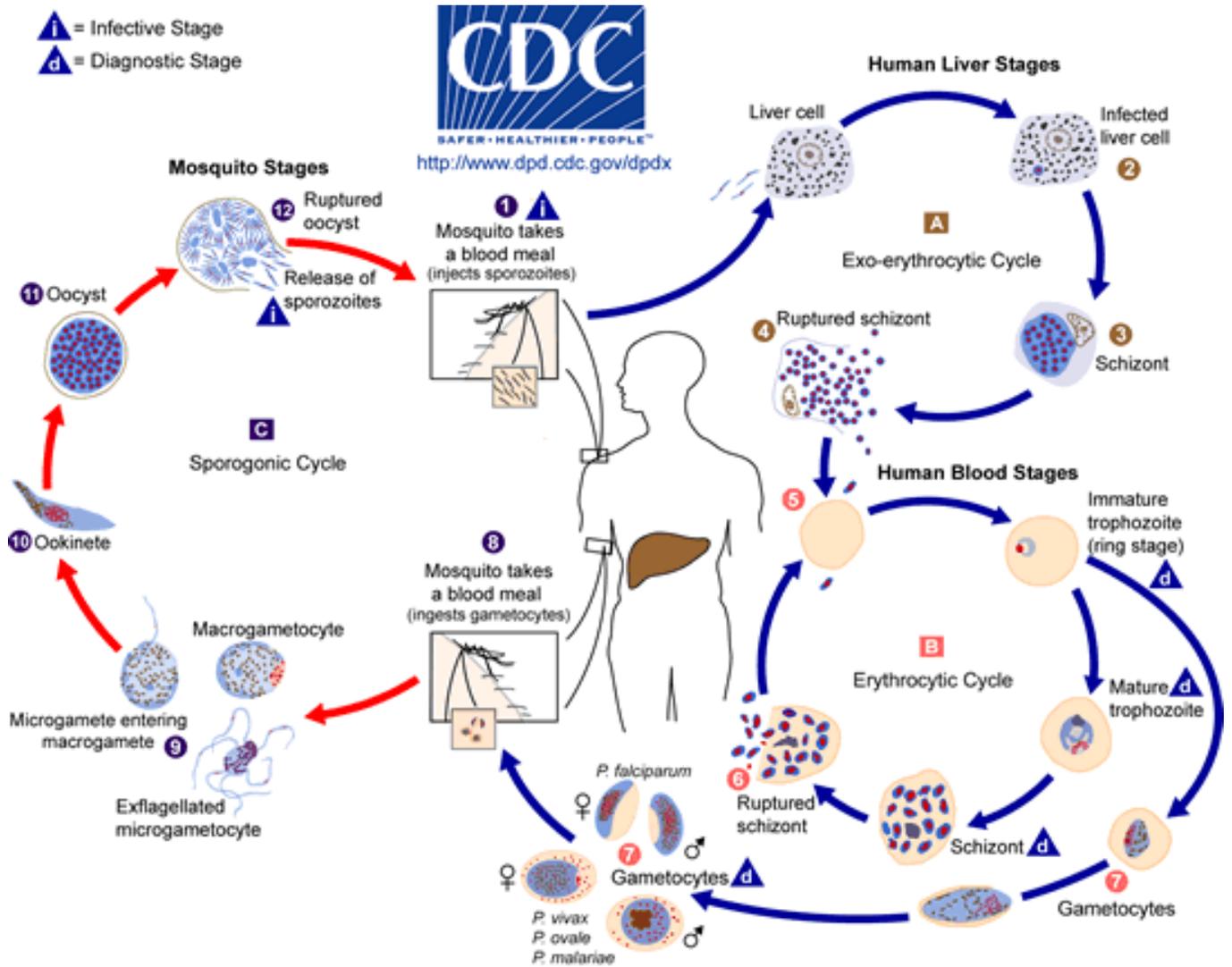


Figure 12 : Description du cycle du paludisme ⁽⁹⁾

Chez l'homme, cycle exo-érythrocytaire :

L'anophèle femelle va inoculer à l'homme une dizaine (voire une centaine) de sporozoïtes lors de son repas sanguin nocturne. Ces sporozoïtes vont migrer vers le foie en moins de 30 minutes via la circulation sanguine et se multiplier dans les hépatocytes. Les schizontes ainsi formés vont ensuite éclater au bout de 7 à 15 jours, libérant chacun environ 30 000 mérozoïtes.

Certains sporozoïtes peuvent rester latent dans les hépatocytes et sont appelés hypnozoïtes, ceci concerne *P. vivax* et *P. ovale*. Pour ces deux espèces les hypnozoïtes peuvent donner lieu à des rechutes, dues à la schizogonie libérant des mérozoïtes plusieurs mois après. Cette latence peut aller jusqu'à 5 ans pour *P. ovale*. ⁽⁹⁾

Chez l'homme, cycle endo-érythrocytaire :

Les mérozoïtes vont pénétrer dans les globules rouges par endocytose (Figure 13) et vont subir une maturation en trophozoïte puis en schizonte. La durée de cette maturation peut prendre de 24 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale. À la fin de la shizogonie érythrocytaire les schizontes agés vont lyser le globule rouge en libérant une dizaine de mérozoïtes qui infecteront à nouveau d'autres globules rouges. Il s'agit d'un cycle qui peut se traduire par une parasitémie élevée, due à la croissance exponentielle des mérozoïtes, et une fièvre rythmée toute les 24 à 72 heures selon les espèces. ⁽²⁸⁾

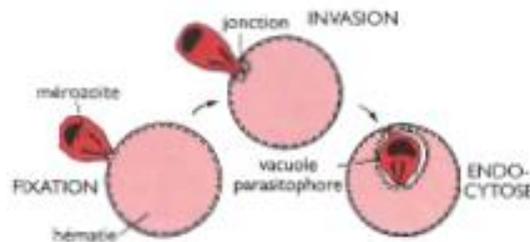


Figure 13 : Pénétration du mérozoïte dans le globule rouge humain ⁽²⁸⁾

Après une dizaine de ces cycles érythrocytaires certains mérozoïtes vont évoluer en gamétocytes mâles ou femelles.

Au sein de l'hématie, le parasite va utiliser les acides aminés de la globine pour se développer, tandis que les groupements hémiques, potentiellement toxiques, vont être séquestrés et polymérisés pour former l'hémozoïne, aussi appelée « pigment malarique ». Lors de l'hémolyse, c'est la libération de ce pigment malarique qui est responsable de la fièvre. ^{(35) (44)}

Chez la femelle anophèle :

La femelle anophèle se contamine en piquant un sujet infecté par *Plasmodium* et en ingérant des gamétocytes lors de son repas sanguin. Les gamètes mâles et femelles vont se féconder via une reproduction sexuée, et donner lieu à un ookinète, un œuf mobile. Celui-ci va aller se fixer à la paroi externe de l'estomac, devenant un oocyste. Une sporogonie interne à l'oocyste aura lieu, aboutissant à l'éclatement de l'oocyste et libérant les sporozoïtes. Ces sporozoïtes vont ensuite migrer vers les glandes salivaires de l'anophèle, et seront responsables de l'inoculation du paludisme lors du repas sanguin. Le sporozoïte est la forme infectante. ⁽⁹⁾

La durée de la sporogonie varie en fonction des espèces plasmodiales, elle peut durer jusqu'à 20 jours. De plus elle nécessite une température d'au moins 17 degrés et un degré d'hygrométrie supérieur à 60%.

Il existe d'autres modes de transmission du paludisme qui sont assez rares si on compare leur fréquence à celle de la transmission par piqûre d'anophèle contaminée. Néanmoins ces modes de transmission sont à prendre en compte. La contamination peut avoir lieu lors d'une transfusion sanguine, un accident d'exposition au sang, une greffe, ou par voie transplacentaire. Il faut toutefois préciser que ces modes de transmission sont exceptionnels en France, tant le don de sang et la greffe d'organe sont encadrés par des contrôles stricts. Néanmoins dans certains pays de forte endémie palustre, le paludisme transfusionnel existe toujours. ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁹⁾

D. Clinique

1. Paludisme non compliqué

Phase de primo-invasion :

La symptomatologie du paludisme varie en fonction de nombreux critères : l'espèce plasmodiale, l'état immunitaire et l'âge du patient.

Le cycle exo-érythrocytaire est asymptomatique et définit l'incubation. La durée d'incubation varie selon l'espèce plasmodiale. La clinique du paludisme résulte de la phase érythrocytaire : les hématies parasitées vont se lyser en libérant le pigment malarique hautement pyrogène.

La fièvre, brutale et continue, apparaît 8 à 30 jours après la primo invasion, selon les espèces, et s'accompagne d'un syndrome pseudo-grippal avec altération de l'état général : un malaise, une asthénie, des frissons, des céphalées, des douleurs musculaires, ainsi que des troubles digestifs tels que des vomissements, des diarrhées et une anorexie. Ce tableau clinique d'accès de primo invasion est peu spécifique, ce qui rend d'autant plus difficile le diagnostic. ⁽³⁵⁾

Au début, la synchronisation des hémolyses n'est pas effective, la fièvre est alors modérée et plus ou moins continue.

Phase d'état, accès palustre :

À la phase d'état, c'est l'accès palustre, la synchronisation s'installe, et une périodicité des accès de fièvre apparait. Cette périodicité diffère selon les espèces plasmodiales, elle coïncide avec la multiplication du parasite dans les globules rouges. En cas de forte parasitémie, la lyse des hématies, a pour retentissement une anémie, due à la baisse du taux d'hémoglobine. ⁽⁴⁾

Une splénomégalie est souvent observée. Elle résulte de l'hyperactivité de la pulpe blanche de la rate à épurer l'organisme des pigments malariques et des débris érythrocytaires. La rate est scléreuse et molle. Les macrophages peuvent aussi phagocyter les pigments malariques, ils deviendront alors des leucocytes mélanifères.

Lors de l'accès palustre, une thrombopénie est fréquemment observée. Les plaquettes sont séquestrées, ce qui semble être dû à des mécanismes immunologiques encore mal connus. ⁽⁴⁾

Sur le plan clinique, l'accès palustre se caractérise par une fièvre périodique survenant toutes les 48 à 72 heures selon les espèces plasmodiales, ainsi que 3 phases successives alternant frissons, chaleur et sueurs. De plus il y aura une altération de l'état général du patient, avec des céphalées, myalgies et des troubles digestifs. ⁽²⁸⁾

L'accès palustre est d'évolution plutôt favorable, sauf si il est dû à *P. falciparum*, qui peut engendrer de graves complications et le décès du patient. ^{(4) (28)}

a. *Plasmodium falciparum*

Sa schizogonie exo-érythrocytaire peut durer de 7 à 15 jours tandis que sa schizogonie érythrocytaire dure, quant à elle, 48 heures. Lors de l'accès palustre on observera une fièvre dite tierce, avec une durée entre les accès de fièvre de 48 heures. *P. falciparum* provoque une fièvre tierce dite maligne, à l'inverse de *P. ovale* et *P. vivax* qui engendre des fièvres tierces dites bénignes, de moindre gravité. En effet, *P. falciparum* peut évoluer en accès pernicieux, ou accès palustre grave. ⁽²⁸⁾

b. *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*

La phase d'incubation dure généralement plus de 12 jours (12 à 21 jours pour *P. vivax* et 12 jours à plusieurs mois pour *P. ovale*). Chez ces deux espèces on observe une persistance de schizontes hépatiques quiescents, appelés hypnozoïtes,

responsables de rechutes (ou reviviscences) plusieurs mois, voire années après l'infestation (en moyenne 2 ans pour *P. vivax* et 5 ans pour *P. ovale*).

Ces deux espèces ont une schizogonie érythrocytaire de 48 heures, la fièvre due à ces espèces plasmodiales est ainsi qualifiée de fièvre tierce bénigne.

Toutefois *P. vivax* peut être responsable de paludisme grave qui se traduit par une anémie sévère, une détresse respiratoire, une insuffisance hépatique et rénale, pouvant évoluer vers le décès du patient, à l'instar de *P. falciparum*.⁽²⁸⁾

c. *Plasmodium malariae*

Chez cette espèce, la phase d'incubation peut durer de 15 à 30 jours. Avec *P. malariae* la fièvre apparaît cycliquement toutes les 72 heures. Cette fièvre est appelée fièvre quarte bénigne. Cette espèce peut être responsable d'infections chroniques, durant 20 à 30 ans, dues à la présence du *Plasmodium* avec une parasitémie très faible, infraclinique et indétectable par les méthodes classiques. Lorsque l'état du sujet se détériore cette infection latente peut provoquer brusquement une fièvre quarte. Enfin, après des années d'infection chronique, une néphropathie glomérulaire (appelée néphrite quartane) est souvent observée, particulièrement chez l'enfant.⁽⁴⁾

2. Immunité

Dans les zones de très forte prévalence du paludisme, une partie de la population semble avoir acquis une certaine immunité contre le parasite, souvent durant l'enfance. À force d'infections redondantes, et au bout de plusieurs années (5 à 10 ans), il existe une certaine tolérance du parasite dans l'organisme. Cette prémunition, immunité relative, implique à la fois l'immunité adaptative et l'immunité innée. Chez ces sujets, les parasitémies sont faibles et la clinique muette ou peu bruyante. Toutefois, cet état de « résistance relative » ou de « paix armée » peut disparaître en un ou deux ans si le sujet quitte la zone d'endémie.⁽²⁸⁾

Facteurs génétiques protecteurs :

Certains facteurs génétiques humains ont été définis comme apportant une véritable résistance au paludisme. Les patients atteints d'hémoglobinopathies, issues de mutations génétiques, présentent des hématies dont les caractéristiques sont modifiées, ce qui engendre des variations de fréquence et d'intensité de l'infection.

(57)

Les facteurs de résistances érythrocytaires identifiées reposent sur :

- des modifications qualitative de la chaîne bêta de l'hémoglobine (présence d'une hémoglobine hbS, hbC ou hbE)
- des modifications quantitatives des chaînes alpha et bêta de l'hémoglobine (alpha thalassémies et bêta thalassémies)
- l'absence de protéines membranaires érythrocytaires (antigène Duffy)
- l'absence d'une enzyme essentielle érythrocytaire : la glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G6PDH)

Les sujets Duffy négatif (génotype Fy (a-, b-)), ne craignent pas d'être infectés par *P. vivax*. Les mérozoïtes de *P. vivax* ont besoin de la présence de l'antigène de surface Duffy sur les hématies qu'ils souhaitent infecter. Il s'agit d'un véritable mécanisme de résistance innée par lequel l'entrée du parasite dans le globule rouge est impossible. Cette protection est restreinte à *P. vivax*, les patients Duffy négatifs peuvent être contaminés par les autres espèces plasmodiales. ^{(79) (57)}

La drépanocytose et le trait drépanocytaire sont définis par une modification qualitative de la chaîne β de l'hémoglobine, et sont fréquents sur le continent Africain. Le patient drépanocytaire possède une hémoglobine S, qui n'empêche pas l'impaludation mais limite la gravité de l'accès à *P. falciparum*. Cet avantage sélectif explique l'importante prévalence du trait drépanocytaire dans les très fortes zones d'endémie palustre. ⁽²⁷⁾

De la même manière l'hémoglobine E est un variant structural fréquemment retrouvé en Asie du Sud-Est : aux frontières du Cambodge, du Laos et de la Thaïlande. Il s'agit de la seconde hémoglobinopathie mondiale, après l'hémoglobinose S. Environ 35 % de la population d'Asie du Sud-Est est atteinte de cette affection, et elle leur confère un certain degré de résistance au paludisme, comparable à la drépanocytose. ⁽⁷⁹⁾

L'hémoglobine F qui persiste chez les patients thalassémiques, aurait un rôle inhibiteur sur *P. falciparum*, elle limiterait la croissance érythrocytaire du parasite, ce qui expliquerait la protection anti palustre engendrée par les thalassémies. ⁽⁵⁷⁾

Le déficit en G6PDH est un déficit enzymatique qui favoriserait la phagocytose précoce des hématies parasitées, notamment par les macrophages, il en résulte donc un paludisme moins sévère. La répartition mondiale des allèles G6PD

déficients suit celle du paludisme, il s'agit d'un avantage sélectif dans les régions où le paludisme est endémique. ^{(27) (57)}

3. Complications

a. Complications éventuelles

Les complications de l'accès palustre peuvent être multiples. Les complications sont d'autant plus importantes que les accès sont répétés et mal traités. ⁽⁴⁾

L'**anémie** est une complication très fréquente, liée à l'hémolyse des hématies. Elle a pour retentissement clinique, une pâleur cutanée, une asthénie, une dyspnée, voire une altération de l'état général.

Une **hypoglycémie** peut être la conséquence d'un paludisme grave. Elle peut s'accompagner d'une acidose métabolique. Les signes de l'hypoglycémie (sueurs, tachycardie, tremblements...) peuvent passer inaperçus, c'est pourquoi une surveillance est nécessaire chez les populations à risque telles que les enfants, les patients sous quinine et les femmes enceintes.

Le **paludisme viscéral évolutif** vrai est une complication du paludisme due aux espèces *P. falciparum* et *P. vivax*. En plus des événements déjà cités, le patient souffrira de troubles digestifs, provoquant fréquemment un amaigrissement.

La **fièvre bilieuse hémoglobinurique** est une complication chez les patients ayant été infectés par *P. falciparum* et traités par halofantrine ou quinine. Il peut y avoir une chloroquinorésistance, et donc une reviviscence du paludisme qui aura pour retentissement clinique une fièvre élevée accompagnée d'une nécrose tubulaire. ⁽⁴⁾

b. Neuropaludisme

Le neuropaludisme, aussi appelé accès pernicieux, est une complication majeure, grave, et plutôt peu fréquente du paludisme à *P. falciparum* (6 à 10%). Le neuropaludisme peut être d'évolution fatale (dans un tiers des cas), et survient surtout chez les personnes non immunisées (tels que les voyageurs), les patients immunodéprimés, ainsi que chez les enfants. ⁽⁴³⁾

L'accès pernicieux résulte de la séquestration des hématies, due à une cyto-adhérence des hématies parasitées par les formes âgées de *P. falciparum*, au niveau des capillaires profonds et cérébraux. Le neuropaludisme est caractérisé par

un hyperparasitisme. Les hématies parasitées développent à leur surface des protéines malariques à fort potentiel antigénique, qui vont se lier à la fois aux protéines de surface des hématies non parasitées, et aux cellules endothéliales, créant des micro-thrombus. Par conséquent, le flux sanguin se réduit, aboutissant à une anoxie cérébrale. ⁽⁴³⁾

Sur le plan clinique on pourra observer une encéphalopathie, décrite par une fièvre très élevée (pouvant atteindre 41°C), les convulsions répétées, une détresse respiratoire accompagnée d'une acidocétose, un ictère ainsi que des anomalies hémorragiques, une altération de la conscience pouvant évoluer vers un coma. De plus, le patient pourra aussi présenter une anémie, une hépatomégalie ainsi qu'une insuffisance rénale. Il s'agit d'une urgence vitale. ⁽⁴³⁾

L'Organisation Mondiale de la Santé définit le neuropaludisme comme l'association d'une parasitémie élevée à *P. falciparum*, ainsi qu'au moins un des critères cliniques ou biologiques suivants :

 Sur le plan clinique ⁽⁶²⁾:

- Troubles de la conscience ou coma aréactif
- Prostration, le malade est incapable de marcher ou se tenir debout sans assistance.
- Incapacité de s'alimenter
- Convulsions, plus de deux épisodes en 24 heures
- Respiration profonde et détresse respiratoire (respiration acidotique)
- Collapsus circulatoire ou état de choc, tension artérielle systolique < 70 mm Hg chez l'adulte et < 50 mm Hg chez l'enfant
- Ictère clinique et dysfonctionnements d'organes vitaux
- Saignements spontanés anormaux
- Œdème pulmonaire (radiologique)

 Sur le plan biologique ⁽⁶²⁾ :

- Hypoglycémie (< 2.2 mmol/l ou 40 mg/dl)
- Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l)

- Anémie normocytaire sévère (hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15%)
- Hémoglobinurie
- Hyperparasitémie (> 2% ou > 100 000/µl en zone de faible transmission et > 5% ou > 250 000/µl en zone de transmission forte et stable)
- Hyperlactacidémie (acide lactique > 5 mmol/l)
- Insuffisance rénale (créatinine sérique > 265 µmol/l)

 Facteurs de mauvais pronostic ⁽⁶⁵⁾:

- Age < 3 ans
- Acidose métabolique
- Œdème papillaire
- Convulsions
- Faible taux d'antithrombine III

4. Situations particulières

a. L'enfant

Les enfants sont très vulnérables vis à vis du paludisme. Ils présentent une plus grande sensibilité au paludisme que les adultes : 86% des 600 000 décès imputables au paludisme par an ont touché des enfants de moins de cinq ans. Il s'agit fréquemment d'enfants vivant en zone de forte endémie, et qui n'ont pas eu le temps d'acquérir ou de développer leur immunité. ⁽⁶⁶⁾

Jusqu'à 6 mois, l'enfant est protégé par les anticorps de sa mère. Entre 6 mois et 5 ans, les accès palustres sont fréquents et lui permettent d'élaborer son immunité. Après 5 ans, l'enfant a généralement une immunité assez développée pour limiter le nombre de crises.

Les enfants sont plus sujets aux complications, au paludisme grave, et le risque de neuropaludisme est élevé. Leur état général peut très rapidement se dégrader. En effet, les enfants souffrent plus fréquemment d'anémie et d'hypoglycémie que les adultes.

On observe parfois une difficulté de diagnostic avec les enfants, la symptomatologie peut être trompeuse : troubles digestifs, anémie sévère, fièvre inconstante, retard pondéral, des symptômes non spécifiques qui peuvent aboutir à un retard de diagnostic. ⁽⁶⁶⁾

b. La femme enceinte

On distingue les infections palustres des femmes enceintes vivant en zone de forte endémie, de celles vivant dans des environnements de faible endémie.

La femme enceinte vivant en zone de forte endémicité a acquis une certaine immunité vis-à-vis du paludisme. L'infection sera peu symptomatique : on remarque une anémie maternelle, à la fois due au parasite, mais aussi due à l'hémodilution engendrée par la grossesse, et une parasitémie placentaire. Un déficit pondéral et une prématurité sont fréquents à la naissance, d'autant plus chez les primipares, et sont des facteurs importants de mortalité infantile. ⁽⁶⁵⁾

Dans les zones d'endémie, la prophylaxie pendant la grossesse doit être systématique, assurée par la sulfadoxine-pyriméthamine, ainsi qu'une supplémentation en fer et en acide folique.

Dans les zones de faibles endémies, la femme enceinte (peu ou non prémunie) est exposée à un risque plus élevé d'accès pernicieux et une forte anémie. Ainsi les conséquences seront plus graves : avortement spontané, prématurité, et faible poids de naissance. ⁽⁶⁷⁾

Il peut y avoir une contamination transplacentaire, en relation directe avec la parasitémie placentaire, donnant lieu à un paludisme congénital chez le nouveau-né. Le paludisme congénital reste très rare, 0.5% des naissances en zone d'endémie, en raison de la haute immunité maternelle, et en dépit d'une parasitémie élevée. Cette fréquence est plus élevée, environ 10% en zone d'hypo endémie, mais les cas de paludisme chez la femme enceinte y sont rares. ⁽⁶⁷⁾

c. Le patient immunodéprimé

En Afrique Subsaharienne, le fléau du paludisme se mêle fréquemment à celui du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). L'incidence des accès palustres est plus élevée chez ces patients dont l'immunodéficience est profonde. Le traitement comprend à la fois celui de l'accès palustre, celui du VIH, ainsi que du cotrimoxazole, indiqué pour tout patient immunodéprimé parasitémique fébrile. ⁽⁷¹⁾

Les patients immunodéprimés vivant en région d'endémie et présentant une fièvre, doivent à la fois faire évoquer une maladie opportuniste et un accès palustre.

d. Paludisme d'aéroport

Le paludisme d'aéroport définit une contamination via une anophèle qui a été déplacée d'une zone hyper endémique à une zone hypo ou non endémique. Le patient infecté n'a pas d'immunité vis-à-vis du paludisme. L'anophèle « voyage » généralement en soute, ou en cabine et prend son repas sanguin dans un périmètre restreint, de quelques kilomètres autour de l'aéroport. Il s'agit d'une contamination autochtone, différente du paludisme d'importation, où le voyageur a fait un voyage en zone d'endémie, et déclare l'accès palustre à son retour. Le paludisme d'aéroport concerne un à deux cas par an en France (environ 28 cas de 1977 à nos jours).⁽⁵⁰⁾
(78)

IV. Plasmodium knowlesi

A. Epidémiologie

1. Découverte

Plasmodium knowlesi fut isolé pour la première fois en 1930, par deux chercheurs de l'université de médecine de Calcutta, en Inde. Campbell et Napier, étudiaient la Leishmaniose, à partir de macaques à longue queue (*Macaca fascicularis*) importés de Singapour. Ils inoculèrent du sang contaminé par *P. knowlesi* à un second macaque à longue queue ainsi qu'à un macaque rhésus (*Macaca mulatta*). Le macaque rhésus, endémique de l'Inde, présenta une infection fulminante, une parasitémie très élevée et l'issue fut fatale. À l'inverse le macaque à longue queue déclencha une réaction beaucoup plus modérée, avec une plus faible parasitémie. Cette réaction moindre était interprétée, à cette époque, en émettant l'hypothèse que *Macaca fascicularis* serait l'hôte naturel de *P. knowlesi*.⁽⁸⁶⁾

Les recherches sont poursuivies par Knowles et Das Gupta, qui travaillaient sur le paludisme. Ils transmirent *P. knowlesi* à trois volontaires sains via le sang de singes contaminés. Ils observèrent une fièvre quotidienne. La périodicité du cycle de *P. knowlesi*, qui dure 24 heures, est confirmée ensuite par Sinton et Mulligan en 1933. Knowles et Das Gupta étudièrent aussi la morphologie du parasite, qui ressemblait à *P. malariae*. Cette nouvelle espèce plasmodiale fut nommée en

l'honneur de Robert Knowles, en 1932, et identifiée comme étant un agent du paludisme simien. ^{(41) (97)}

Des années 1920 à 1950, *P. vivax* a été utilisé dans le traitement de la neurosyphilis, avant la découverte de la pénicilline. Cette thérapeutique, issue des recherches de Julius Wagner-Jauregg était appelée malariothérapie: c'est la fièvre induite par le plasmodium qui était recherchée. *P. knowlesi* procurant une fièvre quotidienne, semblait présenter un avantage par rapport à *P. vivax*. Finalement *P. knowlesi* s'avéra trop virulent, et son utilisation dans la malariothérapie fut arrêtée.

En 1960, Eyles et Al prouvent qu'une transmission naturelle d'un paludisme simien à l'homme est réalisable : ils arrivent à inoculer expérimentalement le parasite simien *Plasmodium cynomolgi* à l'homme, via une piqûre d'anophèle. De la même manière, Chine et Al démontrent en 1967 qu'une transmission de *P. knowlesi* à l'homme est possible via l'anophèle. ^{(25) (12)}

C'est 34 ans après la découverte de *P. knowlesi* que le premier cas de paludisme humain dû à *P. knowlesi* a été établi. Il s'agit d'un soldat américain qui travaillait dans la forêt de Panhang en Malaisie. À son retour aux Etats-Unis, différents médecins diagnostiquèrent une infection à *P. malariae*, à cause de la morphologie du parasite, mais l'inoculation du parasite du patient à des macaques rhésus, aboutissant à une infection fatale, posa le diagnostic d'un accès palustre à *P. knowlesi*. ⁽⁵³⁾

Sur l'île de Bornéo, en 1999 apparaît un important foyer endémique à *P. malariae* : ce phénomène soudain et inhabituel a engendré de nombreuses études, notamment celle de Singh et al ⁽¹⁵⁾. D'autant que ce paludisme semble atypique, il sévit chez les adultes, avec parfois de fortes parasitémies et une altération de l'état général qui nécessite des traitements. Ils utilisèrent la biologie moléculaire (PCR) afin de mener une étude prospective, en prélevant 208 échantillons de sang à partir de patients admis pour paludisme à l'hôpital de Kapit en Malaisie. Sur ces 208 prélèvements, 141 avaient mis en évidence *P. malariae* en utilisant la microscopie. La PCR a révélé que 119 des 208 échantillons prélevés présentaient une infection à *P. knowlesi*, 13 échantillons comportaient des co-infections avec d'autres espèces plasmodiales, et aucune infection à *P. malariae* n'a été détectée par biologie moléculaire (Tableau 1).

Sur le plan microscopique, les formes âgées de *P. knowlesi* présentent de fortes ressemblances avec celles de *P. malariae*, il semble difficile de les distinguer,

ce qui engendre des erreurs de diagnostic. Néanmoins leur cycle n'a pas la même durée : la fièvre provoquée par *P. malariae* est quarte, tandis que celle provoquée par *P. knowlesi* est quotidienne. Ainsi sa densité parasitaire peut s'élever rapidement, et cette croissance est potentiellement létale. ^{(2) (19)}

		Microscopie				
		P. f	P. m	P. v	P. o	Total
PCR	P. f	16	15	1	0	32
	P. m	0	0	0	0	0
	P. v	2	9	37	0	48
	P. o	0	1	1	0	2
	P. k	3	101	2	0	106
	P. k + autre	1	12	0	0	13
	P. v + P. f	3	3	0	0	6
	Total	25	141	42	0	208

} 57 % *P. knowlesi*

Singh B., Lancet 2004

Tableau 1 : Comparaison des diagnostics établis par microscopie et par PCR pour les différentes espèces plasmodiales : *P. falciparum* (P.f), *P. malariae* (P.m), *P. vivax* (P.v), *P. ovale* (P.o) et *P. knowlesi* (P.k). ⁽⁸⁷⁾

Une grande partie des contaminations a lieu dans des zones forestières, où les macaques hôtes de *P. knowlesi*, et les hommes vivent étroitement. Néanmoins, une faible partie des contaminations, qui n'a pas lieu dans ces zones, indique qu'une contamination à partir de l'homme et via l'anophèle est aussi possible. ⁽⁹⁷⁾

Les connaissances actuelles concernant *P. knowlesi* se cantonnent aux études épidémiologiques menées au cours des 15 dernières années, et dans des localités très précises. En outre, même si les données acquises permettent de mieux cerner le parasite, il reste encore beaucoup d'informations inconnues. Des études cliniques prospectives ont pu être menées récemment, et permettent de mieux cerner la pathogénicité de *P. knowlesi*. Bien que la plupart des patients répondent positivement aux traitements antipaludéens, 1 patient sur 10 va développer des complications pouvant être fatales. D'autres études de cohortes, permettront dans le futur de mieux déterminer les facteurs de gravité pour *P. knowlesi*, ainsi que les variations géographiques entre différentes régions ou pays. ^{(19) (6)}

2. Répartition géographique actuelle

La majorité des infections humaines à *P. knowlesi* se situe en Malaisie et sur l'île de Bornéo, c'est pourquoi, dans un premier temps il convient de décrire cette zone, afin de déterminer les données géographiques et climatiques qui lui sont propre. Des cas plus isolés, identifiés dans d'autres pays d'Asie du Sud-Est, de même que des cas d'importation, seront mis en évidence, dans un second temps.

a. Géographie de la Malaisie

Le pays est composé des deux régions distinctes séparées par la mer de Chine méridionale (Figure 14) :



Figure 14 : Carte de la Malaisie ⁽²⁴⁾

La Malaisie péninsulaire, ou occidentale se localise au sud de la Thaïlande. Elle est traversée du Nord au Sud par une chaîne de montagne (Mont Tahan), qui s'accompagne de zones forestières très vastes.

La Malaisie orientale se trouve sur l'île de Bornéo, aux frontières de l'Indonésie. Elle se compose des territoires de Sarawak et de Sabah. Les zones de forêts tropicales humides y sont nombreuses.

La Malaisie subit un climat équatorial très humide, en raison de sa situation géographique, associant une température élevée (au moins 25 °C) avec une très faible amplitude thermique annuelle (de l'ordre de 1 à 2 °C). De plus, les fortes précipitations, pas moins de 2500 mm par an en moyenne, rendent l'humidité ambiante élevée. ⁽²⁴⁾

b. Distribution géographique de *P. knowlesi*

En 2004, le nombre élevé de cas de paludisme humain à *P. knowlesi* dans les états Malaisiens de Bornéo ainsi qu'en Malaisie péninsulaire, fut exploré par de nombreuses études épidémiologiques.

Dans les hôpitaux de la partie Malaisienne de Bornéo, la majorité des cas de paludisme humains sont dus à *P. knowlesi*. Les cas recensés ne se limitent pas à la Malaisie, d'autres cas sont identifiés dans les pays limitrophes tels que : la Thaïlande, l'Indonésie, Singapour, les Philippines, le Vietnam, le Myanmar et le Cambodge (Figure 15). Seul le Laos semble ne pas être touché parmi les pays d'Asie du Sud-Est. ⁽⁶⁾

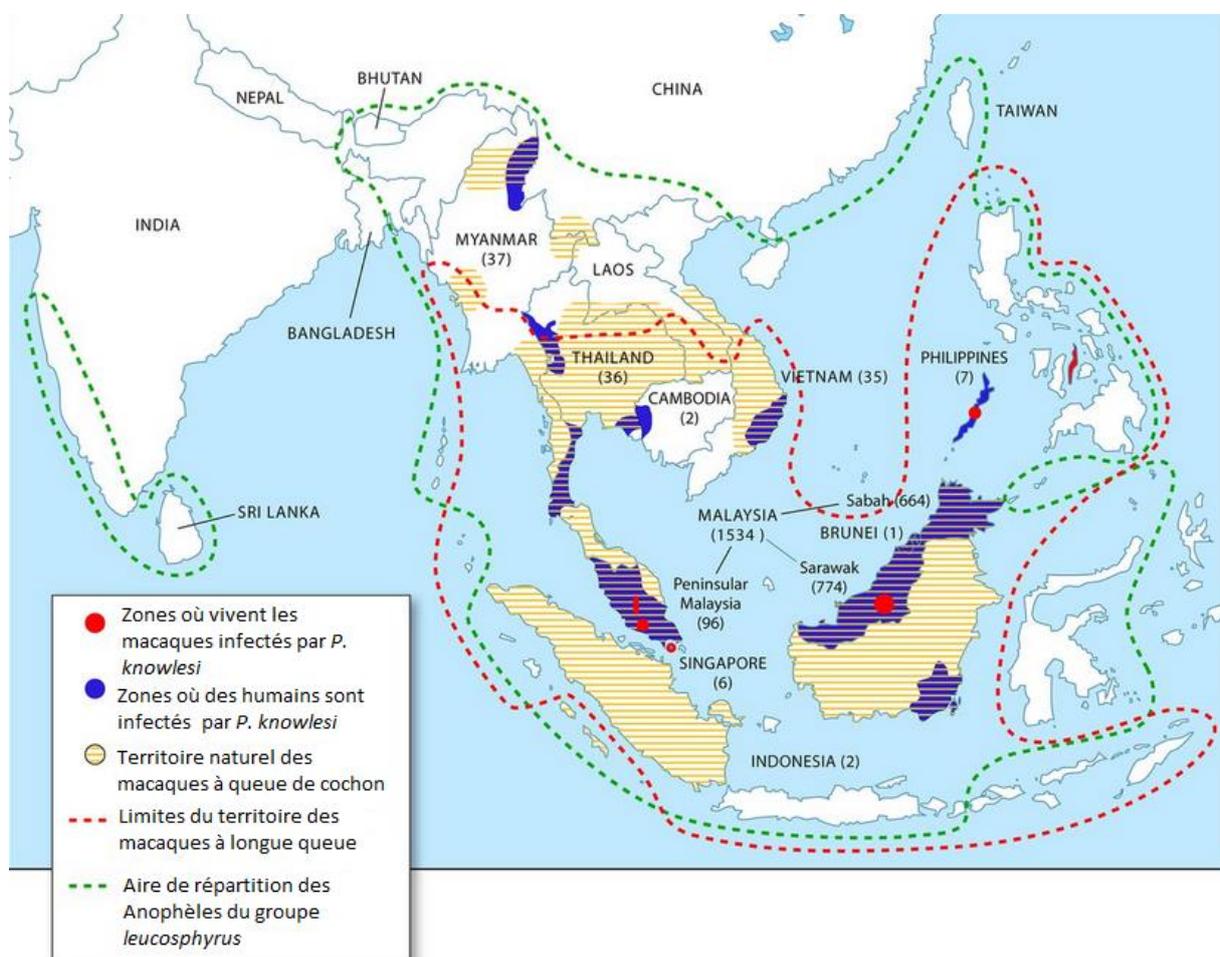


Figure 15 : Répartition géographique des cas de paludisme humain et simien à *P. knowlesi* en 2013, ainsi que des zones de distribution de l'anophèle vectrice (*Anopheles leucosphyrus*) et de l'hôte naturel, le macaque à longue queue ⁽⁸⁶⁾

Le nombre le plus important de cas fut localisé sur la partie malaisienne de Bornéo, au niveau des territoires de Sabah et Sarawak, notamment en raison des méthodes de biologie moléculaires utilisées pour le diagnostic. Le centre de recherche du Paludisme de l'université de Sarawak a relevé, entre 2000 et 2011, 881

cas endémiques à *P. knowlesi*, et 6 cas à *P. malariae*, qui se sont révélés être des cas d'importation. Il semble qu'il n'y ait pas de paludisme autochtone à *P. malariae* à Sarawak, et d'après le laboratoire de santé publique de l'université de Sabah chargé des diagnostics par PCR, la situation est identique sur le territoire de Sabah. ⁽⁸⁵⁾

L'incidence réelle de *P. knowlesi* en Asie du Sud-Est encore inconnue à ce jour, car le diagnostic nécessite des méthodes de biologie moléculaire, peu utilisées en routine dans les pays d'Asie du Sud. Le diagnostic microscopique, ne permettant pas une identification précise de *P. knowlesi*, certains cas passent inaperçus. Des investigations complémentaires en biologie moléculaire, permettraient de découvrir de nouveaux cas dans d'autres pays d'Asie.

c. Cas d'importation

Depuis 2006 plusieurs cas d'importation de paludisme à *P. knowlesi* ont été recensés (Tableau 2) :

Pays d'infection	Zone de séjour	Pays où la maladie s'est déclarée	Année	Parasitémie	Type Accès
Malaisie /Bornéo	forêt	Suède	2006	0.1%	simple
Malaisie/péninsu.	forêt	Finlande	2007	< 1%	simple
Philippines	lisière	EU	2008	2.9%	simple
Malaisie /Bornéo	forêt	Hollande	2009	2%	simple
Indonésie/Bornéo	forêt	Espagne	2009	0 (PCR+)	simple
Indonésie/Bornéo	forêt	Australie	2010	0.002%	simple
Thaïlande	lisière	France	2010	0.8%	simple
Malaisie /Bornéo	forêt	N ^{elle} Zélande	2011	+ à J4	simple

Tableau 2 : Cas d'importation de paludisme à *P. knowlesi* ⁽⁸¹⁾ ⁽⁹⁰⁾

8 cas d'importation ont été ainsi dénombrés entre 2006 et 2011, et récemment des nouvelles contaminations sont apparues. A titre d'exemples :

En juillet 2011, une hollandaise de 32 ans est de retour de deux semaines de voyage en Malaisie, dont quelques jours de trek dans la jungle de Bornéo. *P. knowlesi* est détecté par PCR, et la patiente présente une faible parasitémie. ⁽⁵¹⁾

Une écossaise de 32 ans, est contaminée par *P. knowlesi* en juillet 2012 lors de son voyage sur l'île de Bornéo. La patiente avait déjà été traitée pour un accès

palustre après un voyage au Malawi en 2009. A Bornéo, elle avait visité une réserve naturelle, peuplée de singes. ⁽¹⁴⁾

En septembre 2012, *P. knowlesi* a été diagnostiqué chez un voyageur japonais de retour d'un voyage de deux mois en Malaisie. Il résidait à Temengor pour réaliser une étude botanique et entomologique. Il séjourna en tente, dans une zone forestière. Pendant son séjour, il admit avoir été piqué par des moustiques, et avoir aperçu des singes sauvages. ⁽⁹¹⁾

En 2013 un homme de 54 ans d'origine allemande voyageant en Thaïlande est diagnostiqué positivement à la fois à *P. knowlesi* et au VIH. La contamination a probablement eu lieu dans la province de Ranong, zone forestière frontalière entre la Thaïlande et le Myanmar. De la même manière que *P. falciparum*, *P. knowlesi* semble potentialiser l'infection VIH préexistante chez ce patient. Une augmentation temporaire de la charge virale en présence du parasite est décrite. ⁽²³⁾

Aucun de ces patients, lors de leur voyage en zone d'endémie, n'avait utilisé de répulsif contre les moustiques, ni de chimio prophylaxie anti palustre. ⁽⁵⁶⁾

3. Description morphologique et génétique

P. knowlesi est proche de *P. vivax* sur le plan phylogénétique (Figure 16). Néanmoins, les deux espèces plasmodiales présentent des différences : leur tropisme cellulaire, la durée de leur cycle asexué, la présence d'hypnozoïtes.

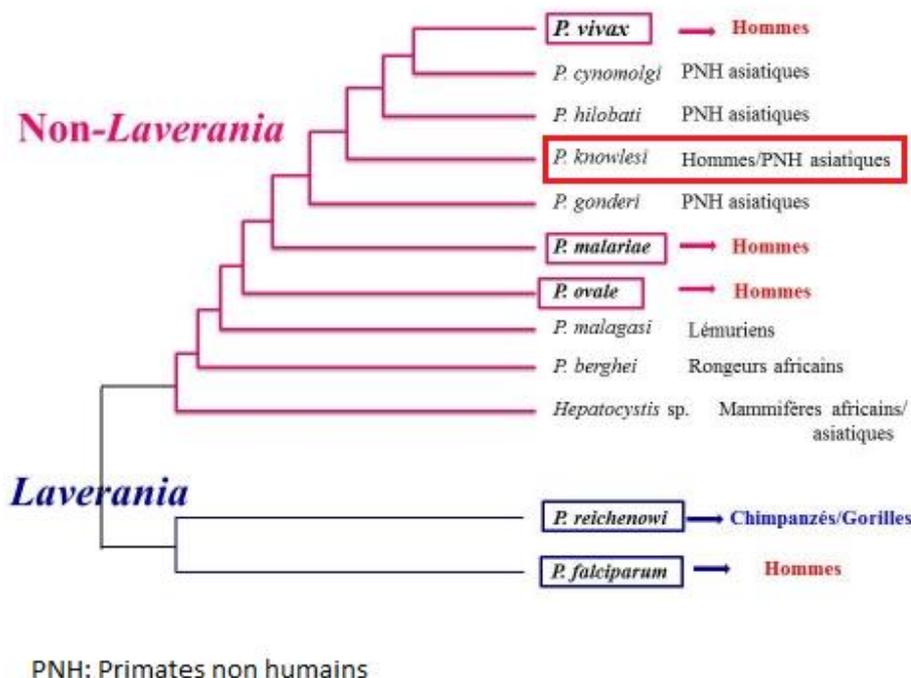


Figure 16 : Phylogénie des espèces plasmodiales ⁽²²⁾

P. knowlesi suit le cycle général des autres espèces plasmodiales, présenté dans la partie III au chapitre C. Il présente cependant certaines particularités: son cycle érythrocytaire est le plus court observé chez les espèces plasmodiales, il ne génère pas d'hypnozoïtes hépatiques, et les sujets Duffy négatifs semblent être protégés de l'infection.

Le cycle hépatique de *P. knowlesi* dure de neuf à douze jours, tandis que son cycle érythrocytaire dure 24 heures.

Le génome de *P. knowlesi* a été décrit en 2008 (Annexe). Il a fait l'objet de comparaison avec les autres espèces plasmodiales impliquées en pathologie humaine. Son génome nucléaire est composé de 14 chromosomes. La localisation des centromères de *P. knowlesi* est identique aux autres espèces plasmodiales. Le génome contient 37.5% de bases G-C et 5188 gènes codant pour des protéines sont identifiés sur le génome de *P. knowlesi*, ce qui est néanmoins inférieur aux autres espèces plasmodiales. ⁽⁷⁵⁾

Plus de 80% des gènes de *P. knowlesi* sont semblables à *P. falciparum* et *P. vivax*. Les séquences des variants antigéniques de *P. knowlesi* sont réparties ponctuellement sur tout le génome, et séparées par des régions répétitives non codantes, les télomères. Les principaux variants antigéniques, sont respectivement codés par les gènes SICA et KIR. L'antigène SICA (*schizont-infected cell agglutination*) exprimé à la surface de l'hématie traduit la virulence et le phénotype du parasite. La mutation régulière de l'antigène SICA permet la survie du *Plasmodium*, et installe des infections chroniques. KIR, (*P. knowlesi interspersed repeats*) est un second variant antigénique de *P. knowlesi*, qui interagit avec la protéine transmembranaire CD99 de la cellule hôte infectée. CD99 qui s'exprime sur les lymphocytes T a un rôle dans l'immunorégulation. KIR altère la reconnaissance entre l'hématie infectée et le lymphocyte T. L'annexe met en évidence les positions des gènes codant pour KIR et SICA sur le génome, ainsi que les télomères. La valeur à la fin de chaque chromosome indique le nombre de paires de bases. ^{(75) (30)}
(77)

Au niveau de la morphologie du parasite, d'après les frottis sanguins réalisés à partir de patients infectés, tous les stades érythrocytaires peuvent être observés, avec néanmoins une prédominance de trophozoïtes jeunes. Ces derniers sont similaires à ceux de *P. falciparum*, en forme d'anneaux. Les trophozoïtes âgés de *P. knowlesi* sont quant à eux présents sur les deux tiers de l'hématie parasitée.

Certaines formes en « bandes équatoriales » peuvent faire évoquer *P. malariae*. Les schizontes de *P. knowlesi* sont composés de huit à seize mérozoïtes. La taille ainsi que la forme de l'hématie parasitée ne sont pas modifiées. Les gamétocytes sont ovalaires, ressemblant à ceux de *P. malariae*.⁽⁸⁶⁾

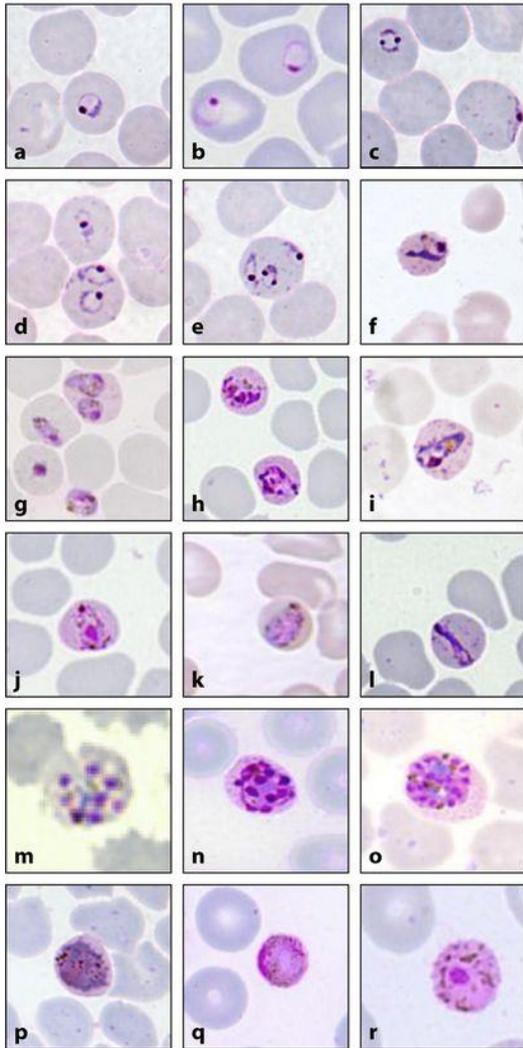
Bien que la morphologie de *P. knowlesi* peut être confondue avec celle de *P. malariae*, ou plus rarement une infection mixte à *P. falciparum* et *P. malariae*, la parasitémie très élevée permet d'orienter le diagnostic vers *P. knowlesi*.

La figure 17 permet d'examiner les trophozoïtes jeunes de *P. knowlesi* (Aa à Ae), de *P. falciparum* (Ba à Bf) et de *P. malariae* (Ca). Les trophozoïtes âgés sont mis en évidence aux stades Af à Ai pour *P. knowlesi*, et Cb à Ci pour *P. malariae*, ceci met en lumière la "bande équatoriale" commune aux deux espèces.

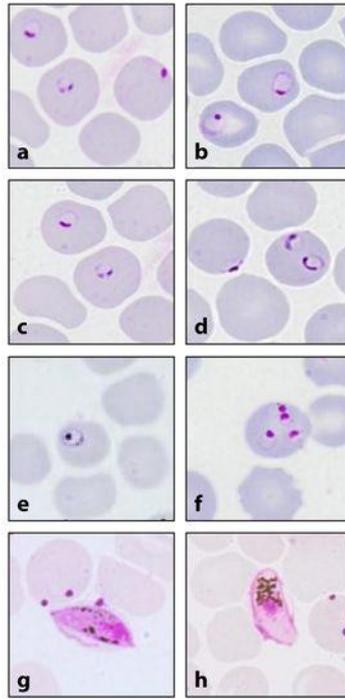
Les schizontes sont observés aux stades Am à Ao, et au stade Cj. De même les gamétocytes sont présents pour chaque espèce aux stades Ap à Ar, Bg à Bh, Ck à Cl, respectivement pour *P. knowlesi*, *P. falciparum*, et *P. malariae*.

L'observation E montre une parasitémie très élevée, avec des trophozoïtes jeunes de *P. knowlesi*, responsable de sa mortalité. En comparaison, la parasitémie est moins élevée pour *P. falciparum*, en D.

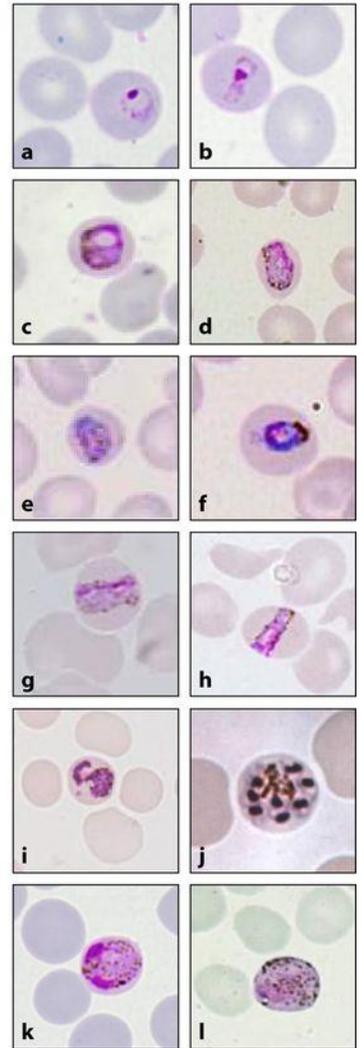
A. *P. knowlesi*



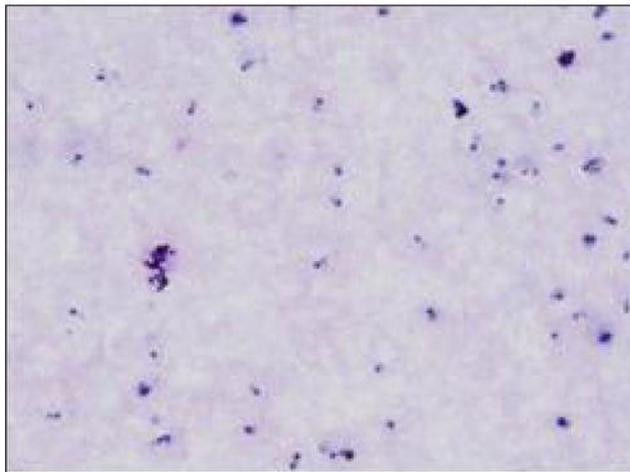
B. *P. falciparum*



C. *P. malariae*



D



E

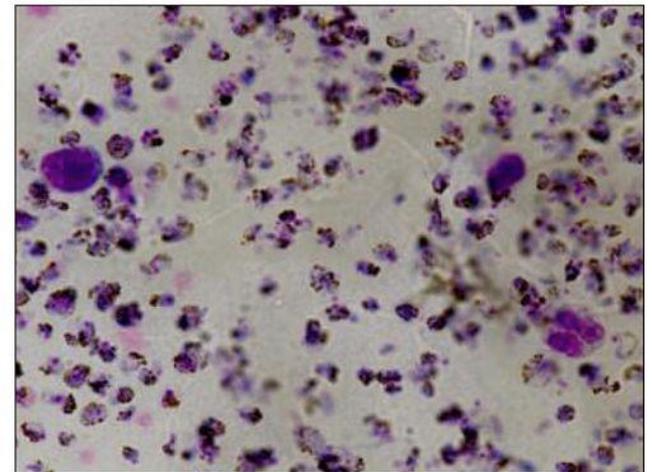


Figure 17 : Stades érythrocytaires de *P. knowlesi* (A, E), *P. falciparum* (B, D) et *P. malariae* (C) observés après coloration au Giemsa, à partir d'un prélèvement sanguin

(86)

B. Un parasite du Macaque

1. Vecteurs et Hôtes

a. Les macaques

Initialement, les hôtes naturels de *P. knowlesi* sont identifiés comme étant des macaques : *Macaca fascicularis* (macaque à longue queue) et *Macaca nemestrina* (macaque à queue de cochon).⁽⁸⁶⁾

Les macaques sont des primates, appartenant à la famille des Cercopithecidae. Le macaque à longue queue (*Macaca fascicularis*), aussi connu sous le nom de macaque crabier, est le plus petit des macaques. Il mesure moins de 60 cm sans sa queue, et cette dernière peut atteindre 50 à 60 centimètres de long (Figure 18). Son pelage varie du brun clair au gris. Le macaque crabier est endémique d'Asie du Sud-Est, et vit en bordure de rivière dans des forêts humides ou dans la mangrove en bordure du littoral.



Figure 18 : Macaques à longue queue⁽²⁴⁾

Cette espèce est assez invasive, n'hésitant pas à fréquenter des lieux habités par l'homme. Ils vivent en groupe, d'une quarantaine d'individus en moyenne, essentiellement sur les îles de Java, Sumatra et Bornéo (Figure 15). Plus récemment cette espèce a été introduite dans d'autres écosystèmes insulaires, tels que Hong Kong, la Nouvelle Guinée, et l'île Maurice.

Le macaque à queue de cochon (*Macaca nemestrina*) est assez grand et trapu. Sa queue fine est souvent portée en arc. Son pelage est brun chamois au niveau de son dos (Figure 19). Il s'agit d'une espèce arboricole, vivant en groupe de 15 à 40 individus. Sa répartition géographique englobe Bornéo, Sumatra, la Thaïlande, la Malaisie et le Brunei, mais se limite néanmoins aux forêts et espaces cultivés. Cette espèce vit uniquement sur le continent Asiatique.



Figure 19 : Macaque à queue de cochon ⁽²⁴⁾

Une étude, menée en 2011, a démontré que les macaques à longue queue étaient plus fréquemment infectés par *P. knowlesi* que les macaques à queue de cochon. En effet, des prélèvements sanguins ont été effectués sur 108 macaques sauvages vivant à Sarawak à Bornéo, lieu où l'incidence de l'infection à *P. knowlesi* chez l'homme est la plus élevée. Sur les 108 macaques on dénombre 82 macaques à longue queue et 26 macaques à queue de cochon. L'utilisation de la PCR a permis de détecter 5 espèces de *Plasmodium* chez ces 108 macaques : *P. inui*, *P. knowlesi*, *P. coatneyi*, *P. cynomolgi*, et *P. fieldi*. 84% des macaques étaient infectés par au moins deux espèces de *Plasmodium*, et *P. knowlesi* a été identifié chez 87% des macaques à longue queue contre 50% chez les macaques à queue de cochon. ⁽⁴⁹⁾

La *Circum Sporozoite Protein* (CSP) est sécrétée par les plasmodiums au stade sporozoïte. Cette protéine de surface est impliquée dans la phase d'infection de l'hépatocyte du mammifère. Dans le but de comparer au niveau moléculaire les différents parasites retrouvés chez les hommes et chez les singes, le gène codant pour la protéine CSP de *P. knowlesi* a été séquencé chez 31 patients de l'hôpital de Kapit (Sarawak, Malaisie), et 16 macaques sauvages. La plupart des 16 macaques

possèdent au minimum 2 allèles de la protéine CSP, tandis que les patients ne présentent en général qu'un allèle de la protéine (Figure 20).⁽⁴⁹⁾

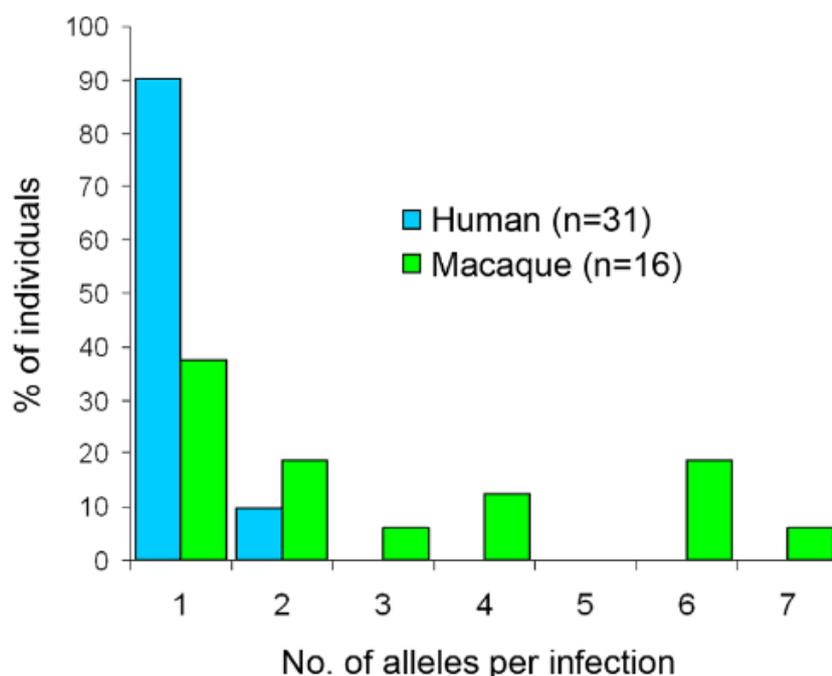


Figure 20 : Analyse des allèles de la protéine CSP de *P. knowlesi*⁽⁴⁹⁾

Selon la même méthode, les ADN mitochondriaux des plasmodiums ont été comparés, et de la même façon, les hommes ne sont infectés que par un seul haplotype d'ADN alors que les macaques en possèdent plusieurs (Figure 21).

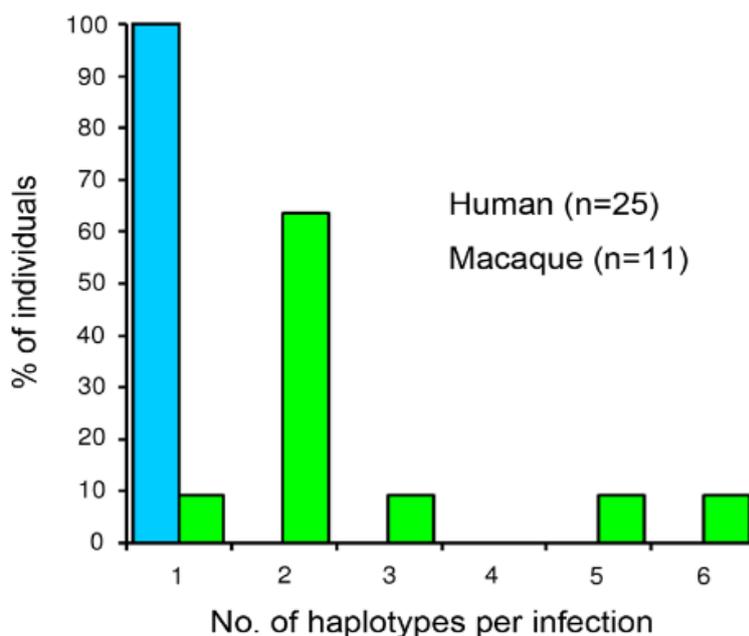


Figure 21 : Diversité du génome mitochondrial de *P. knowlesi*⁽⁴⁹⁾

Cette étude met en évidence que la transmission de *P. knowlesi* est plus intense et plus ancienne entre les macaques, qui sont fréquemment infectés, ce qui

se traduit par de multiples haplotypes du parasite, qu'entre macaques et humains. Ainsi, *P. knowlesi* est bien une zoonose et les macaques sauvages de la région de Kapit sont réellement les réservoirs et hôtes du parasite. ⁽⁴⁹⁾

D'un point de vue génétique, les macaques sauvages à longue queue et à queue de cochon sont infectés par des plasmodiums différents. On peut distinguer deux sous espèces du parasite. En effet, une étude menée sur 599 infections à *P. knowlesi*, a montré que les deux tiers des infections humaines proviennent du génotype présent chez le macaque à longue queue. Tandis que seulement un tiers est issu du macaque à queue de cochon. Ces proportions pouvant varier selon les différents sites d'Asie du Sud-Est. Les deux espèces de macaque sont très répandues, néanmoins, les macaques à longue queue préfèrent les lisières de forêts, où ils peuvent vivre près des hommes pour se procurer de la nourriture. Tandis que les macaques à queue de cochon vivent dans des forêts plus primaires, et ont des contacts moins fréquents avec les hommes. ⁽²¹⁾

b. Les anophèles

Les anophèles, vecteurs de *P. knowlesi*, appartiennent au groupe *leucosphyrus*, endémique des zones forestières d'Asie du Sud-Est (Figure 22). Leur distribution géographique se superpose à celle des macaques hôtes de *P. knowlesi*.

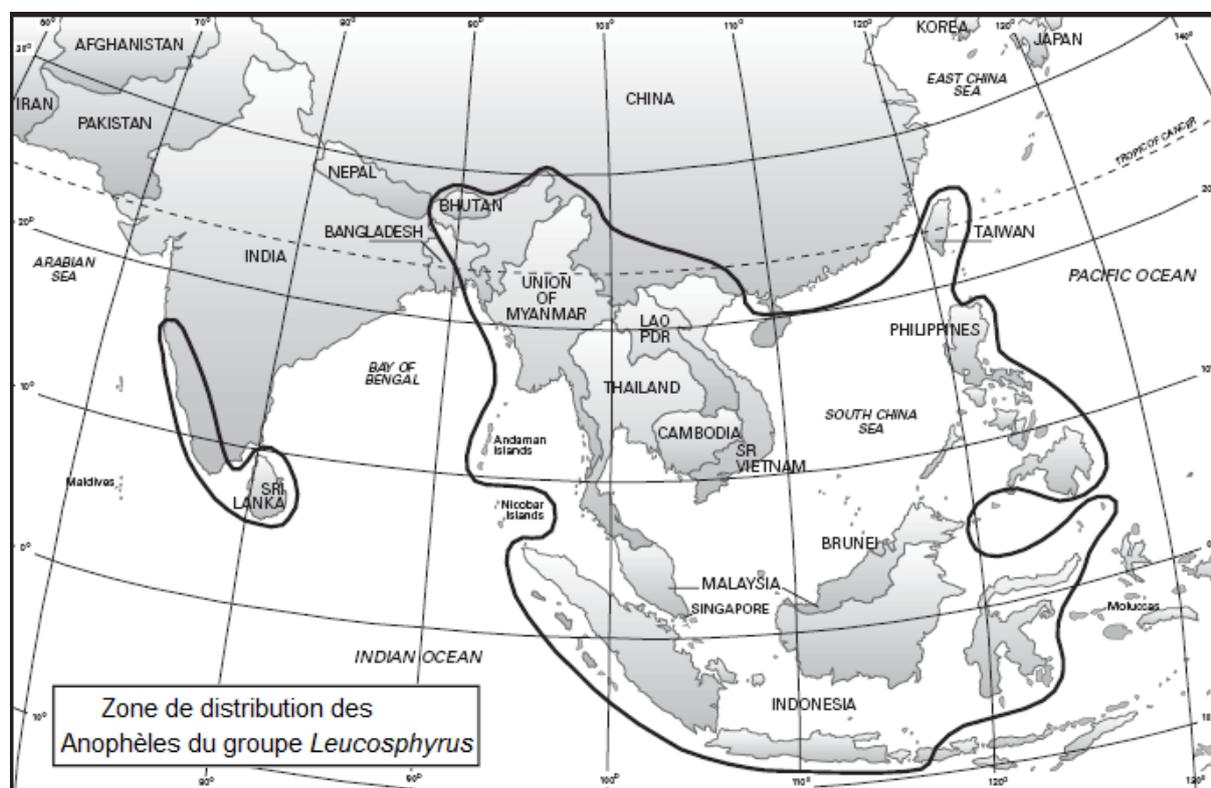


Figure 22 : Distribution géographique des *Anopheles Leucosphyrus* ⁽⁸⁰⁾

Le groupe *Leucosphyrus* comporte plus de 20 espèces d'anophèles (Tableau 3), dont certaines peuvent transmettre des paludismes humains ou simiens, et qui diffèrent de par leur répartition géographique et leur capacité vectorielle.

Sous-Gruppe	Complexe	Espèce	Distribution		
Leucosphyrus	Leucosphyrus	<i>An. leucosphyrus</i>	Indonesia, Sumatra		
		<i>An. latens</i>	Indonesia, East Malaysia, West Malaysia, Thailand		
		<i>An. introlatus</i>	Indonesia, West Malaysia, Thailand		
		<i>An. balabacensis</i>	Brunei, Indonesia, East Malaysia, Philippines		
		-	<i>An. baisasi</i>	Philippines	
		Dirus	-	<i>An. dirus</i>	Cambodia, China, Vietnam, Laos, Thailand
			-	<i>An. cracens</i>	Indonesia, West Malaysia, Thailand
			-	<i>An. scanloni</i>	Thailand
			-	<i>An. baimaii</i>	Bangladesh, India, Thailand, Myanmar, China
			-	<i>An. elegans</i>	Southwestern India
Hackeri	-	<i>An. takasagoensis</i>	China: Taiwan		
	-	<i>An. nemophilous</i>	West Malaysia, Thailand		
	-	<i>An. mirans</i>	India, Sri Lanka		
	-	<i>An. hackeri</i>	East and West Malaysia, Philippines, Thailand		
	-	<i>An. pujutensis</i>	Indonesia, East and West Malaysia, Thailand		
Riparis	-	<i>An. recens</i>	Indonesia		
	-	<i>An. sulawesi</i>	Indonesia		
	-	<i>An. riparis</i>	Philippines		
	-	<i>An. cristatus</i>	Philippines		
-	-	<i>An. macarthurii</i>	East and West Malaysia, Thailand		

Tableau 3 : Classification internationale du groupe *Anopheles Leucosphyrus* ⁽⁸⁰⁾

Sur l'île de Bornéo, l'espèce principale vectrice de *P. knowlesi* est *Anopheles latens*. Cette espèce prend son repas sanguin autant chez l'homme que chez le macaque à longue queue et le macaque à queue de cochon. Tandis qu'en Malaisie péninsulaire, *A. cracens* joue un rôle important dans la transmission de *P. knowlesi*, avec un tropisme cinq fois plus important pour l'homme que pour le macaque. Ces deux espèces sont présentes en Malaisie (uniquement en Malaisie péninsulaire pour *A. cracens*), mais aussi en Indonésie et en Thaïlande. ^{(94) (95)}

L'espèce vectrice naturelle de *P. knowlesi* au sein des populations de macaques à queue de cochon, est *A. hackeri*. Cette espèce pique uniquement les macaques hôtes et ne semble pas présenter d'affinité pour l'homme. Sa distribution géographique se limite à la Malaisie, la Thaïlande et aux Philippines. ⁽⁹⁶⁾

D'autres anophèles du groupe *leucosphyrus* peuvent transmettre *P. knowlesi* à la fois aux macaques et à l'homme : des oocystes de *P. knowlesi* ont notamment été retrouvés chez *A. dirus*, *A. balabacensis*. *A. dirus* n'est pas endémique de Malaisie, elle est présente au Cambodge, en Chine, au Laos et en Thaïlande. *A. balabacensis* est localisée en Indonésie, au Brunei, aux Philippines et en Malaisie de l'Est. ^{(38) (89)}

Par conséquent, la collecte d'informations concernant les anophèles vectrices de *P. knowlesi* est un outil important pour déterminer les zones et populations à risque. De même, le comportement des anophèles est à surveiller, si leur affinité pour l'Homme devient plus importante que pour le macaque, cela pourrait induire des transmissions interhumaines de *P. knowlesi*. À ce jour, la contamination de l'homme, quand elle a lieu, nécessite au préalable un repas sanguin de l'anophèle chez un macaque infecté. ^{(89) (53)}

2. Réservoirs du parasite, zones à risque de transmission

La répartition des zones à risques de transmission de *P. knowlesi*, a été établie à partir d'un score qui fait converger des éléments de preuve de la présence du parasite, la présence de l'anophèle, et la présence du macaque (Figure 23). Cette carte reflète ainsi les zones à haut potentiel de réservoir infectieux.

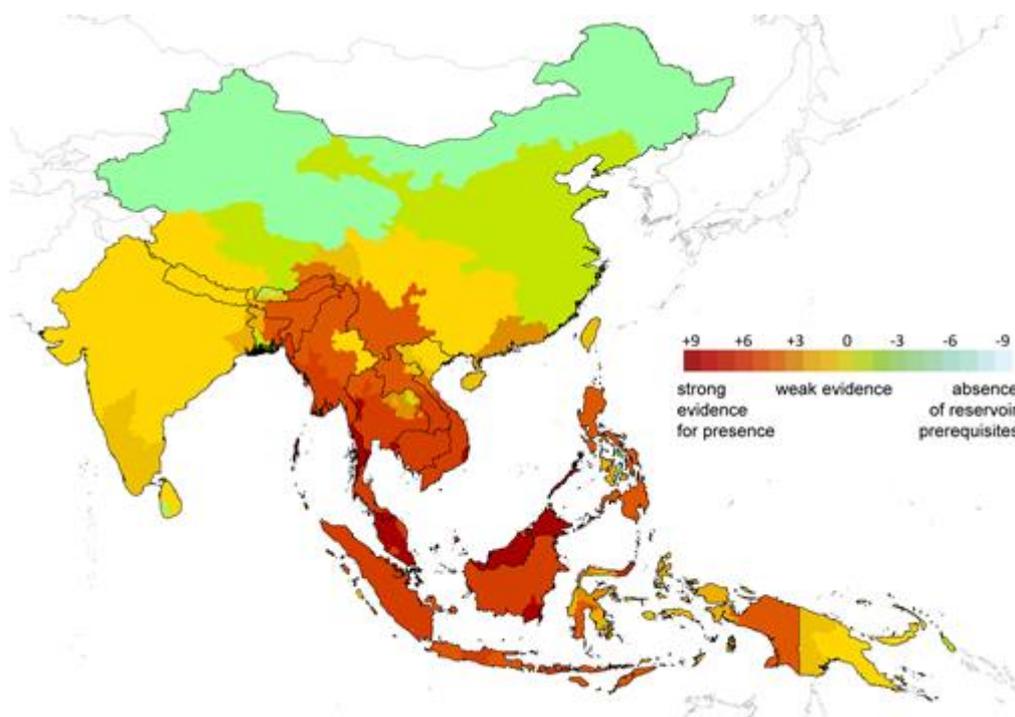


Figure 23: Cartographie des zones de présence de *P. knowlesi* ⁽⁵⁵⁾

Les infections humaines à *P. knowlesi* ont le plus souvent lieu dans des zones forestières, zones où cohabitent à la fois les macaques hôtes naturels et les anophèles.

Différents facteurs peuvent favoriser la promiscuité de ces singes avec l'Homme :

- La déforestation importante de forêts tropicales, en Malaisie notamment, est un facteur important, qui au cours de la dernière décennie a conduit à de multiples interactions entre hommes et macaques. L'exploitation du bois, ainsi que cette déforestation, au profit de plantations de palmiers à huile de palme, engendre une modification des écosystèmes, et poussent les macaques hors de leur habitat naturel.
- Les séjours touristiques et treks en forêts, dans la jungle, ou zones marécageuses, peuvent être à l'origine de cas de paludisme d'importation (Chapitre IV-A-2-c).⁽²⁾

3. Clinique de *P. knowlesi* chez le macaque

La virulence de l'infection dépend de l'espèce infectée. Chez les macaques à longue queue et les macaques à queue de cochon, qui sont les hôtes naturels, la clinique est peu sévère. Tandis que chez le macaque rhésus (*Macaca mulatta*), vivant de l'Inde à la Chine, zone géographique où *P. knowlesi* est absent, l'infection, réalisée en laboratoire, est souvent létale. En effet, la multiplication rapide et intense de *P. knowlesi*, peut provoquer une anémie, une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale, à l'évolution fatale, chez cette espèce qui n'est pas en contact avec le parasite dans son milieu naturel.⁽⁹⁷⁾

Le macaque à longue queue semble pouvoir développer une certaine immunité face aux contacts récurrents avec *P. knowlesi* (Chapitre III-D-2). À force d'infections redondantes, les macaques hôtes développent des anticorps contre les antigènes communs du parasite, et plus particulièrement des immunoglobulines anti schizontes (SICA). La présence de ces anticorps ainsi que la variation antigénique de *P. knowlesi* explique la légère parasitémie retrouvée chez les macaques hôtes. De ce fait, l'infection sera plus grave, avec une parasitémie élevée, chez un singe non immunisé, tel que le macaque rhésus.⁽⁸⁾⁽⁹³⁾

C. Impliqué en pathologie humaine

1. Du singe à l'Homme

P. knowlesi n'est pas un parasite nouveau, il est issu d'une population de parasites ancestraux. Il s'agit d'un paludisme ancien de découverte récente. D'après l'étude de son ADN mitochondrial, son âge est estimé entre 98 000 et 478 000 ans,

temps qui le sépare de son ancêtre commun le plus récent (TMRCA = Time to Most Recent Common Ancestor). Il est aussi ancien que *P. falciparum* et *P. vivax* (respectivement 50 000 à 330 000 ans et 53 000 à 265 000 ans). Les macaques vivent en Asie depuis 5 millions d'années, il est probable qu'ils aient toujours été les hôtes du parasite. Il semble que le parasite ait subi une expansion de sa population il y a 30 000 à 40 000 ans, et cette période coïnciderait avec une augmentation de la population humaine d'Asie du Sud Est, notamment à Bornéo, qui était, à cette époque, relié au continent à cause d'un niveau inférieur de la mer. Il est aussi possible d'envisager une expansion et une adaptation des anophèles, qui expliquerait l'extension géographique de *P. knowlesi*. Il s'agit donc d'une zoonose, d'un paludisme simien ancien, dont l'hôte principal reste le macaque. ⁽⁴⁹⁾

La sensibilité humaine à *P. knowlesi* n'est pas récente, les données indiquent qu'il aurait eu la capacité d'infecter les populations homo sapiens en Asie du Sud-Est il y a 70 000 ans. Néanmoins c'est seulement en 1965 qu'est diagnostiqué *P. knowlesi* chez un soldat américain. Tout l'enjeu est de déterminer les facteurs ayant empêché le parasite d'évoluer vers une transmission d'homme à homme au cours de l'histoire, au contraire des autres espèces plasmodiales responsables du paludisme chez l'homme. La jungle étant très dense et inhospitalière, les hommes ont toujours préféré évoluer près des côtes. Ainsi, bien que les macaques aient été abondants dans les forêts, l'occasion était rare pour les anophèles de transmettre le parasite à l'homme, du fait de la distance. D'autre part, *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*, ont sévi, au cours de l'histoire, en Asie du Sud-Est, et il est possible qu'ils aient exercé une pression parasitaire telle, que *P. knowlesi* n'a pas pu effectuer son changement d'hôte (du singe à l'homme), comme l'ont fait les autres espèces plasmodiales infectant l'homme. ⁽⁵²⁾

Dans l'état du Sarawak, la plus ancienne enquête épidémiologique sur le paludisme, s'appuyant sur un diagnostic microscopique, date de 1952, et révèle 421 cas de paludisme à *P. malariae*. Depuis 1996, il est désormais établi, grâce à la biologie moléculaire, que *P. malariae* est absent d'Asie du Sud-Est, et que les cas diagnostiqués comme tels, même antérieurs à 1996, par microscopie, sont en réalité dus à *P. knowlesi*. Cette espèce a vraisemblablement infecté les hommes en Asie du Sud-Est depuis que les macaques sont apparus dans la région. ^{(47) (86)}

In vitro, *P. knowlesi* peut infecter d'autres primates tels que des babouins d'Afrique (*Papio anubis*), des ouistitis (*Callithrix jacchus*), ainsi que d'autres espèces de macaques. Néanmoins, sa diffusion à travers le monde est dépendante de la

présence sur le même territoire des macaques hôtes et des anophèles vectrices. ⁽⁴²⁾
(74)

La population des zones tropicales a été multipliée par trois au cours du dernier siècle. À ce jour l'empiètement des hommes sur le territoire des macaques, la déforestation, les changements d'abondance des anophèles vectrices, ainsi que la faible présence des autres espèces plasmodiales dans les zones où sévit *P. knowlesi*, due aux campagnes d'éradications, peut permettre à cette dernière espèce plasmodiale d'effectuer progressivement un changement d'hôte, aboutissant à une transmission inter-humaine stricte possible, et une répartition géographique plus large.

En effet, bien que les macaques restent le réservoir principal de *P. knowlesi*, l'homme pourrait, au vu de cette problématique écologique, devenir la cible principale du parasite. La transmission d'homme à homme via l'anophèle n'est pas naturelle pour le parasite, elle reste exceptionnelle à ce jour. Néanmoins, si ce mode de transmission devenait principal, on pourrait s'attendre à une expansion des territoires infestés par *P. knowlesi*. Son développement serait restreint aux zones où les hommes vivent en contact avec les *Anopheles leucosphyrus*, et on peut supposer ainsi, qu'il pourrait être présent sur d'autres continents, si son vecteur l'était. ⁽¹⁷⁾

2. Incidence de *P. knowlesi* en pathologie humaine

La majorité des patients infectés par *P. knowlesi*, sont des jeunes adultes, de sexe masculin, qui ont eu une activité forestière, ou vivant à proximité des macaques. Il est difficile de déterminer l'incidence et la prévalence exacte de *P. knowlesi*, notamment à cause de la faible utilisation de la biologie moléculaire. En raison de la déforestation, l'incidence de *P. knowlesi* est en hausse chaque année. En Malaisie, la prévalence humaine de l'infection à *P. knowlesi* est estimée à moins de 5%, tandis que cette espèce plasmodiale représente 87% des admissions pour paludisme à l'hôpital de Sabah en Malaisie. La prévalence chez les macaques sauvages de Bornéo, est extrêmement élevée, évaluée à 90%. La saison est un facteur qui influence l'incidence de *P. knowlesi*, un pic saisonnier est observé au mois de juin à Sabah, du fait de la forte densité vectorielle. ⁽³¹⁾

De la même manière que *P. vivax*, *P. knowlesi* nécessite la présence de la protéine de surface érythrocytaire Duffy afin d'entrer dans la cellule. Le phénotype Fy(a-b-), rare en Asie du Sud-Est, prémunit une très faible partie de la population contre *P. knowlesi*. ⁽⁸⁴⁾

3. Clinique de *P. knowlesi* chez l'Homme

Chez l'Homme, l'infection palustre à *P. knowlesi* se traduit communément par une fièvre élevée avec des accès quotidiens, des myalgies, des troubles digestifs, des frissons, une tachycardie et une tachypnée (Tableau 4). Ces symptômes ne sont pas spécifiques de *P. knowlesi*, et peuvent être proches des infections à *P. falciparum* et *P. malariae*.

Symptômes	<i>P. knowlesi</i> (n = 107) %	<i>P. falciparum</i> (n = 24) %	<i>P. vivax</i> (n = 21) %
Fièvre	100	92	95
Céphalées	94	87	52
Douleurs abdominales	52	37	24
Diarrhée	29	47	33
Toux	56	55	48
Myalgies	88	79	90
Fréquence respiratoire cycles/min	26	25	27
Hépatomégalie	24	29	17
Splénomégalie	15	20	24

Tableau 4 : Résultats cliniques, observés chez des patients atteints de paludisme, à l'hôpital de Kapit en Malaisie. ⁽⁸⁵⁾

Sur le plan biologique, l'anémie est modérée, et la thrombopénie souvent sévère (50 G/L). La densité parasitaire est en moyenne moindre pour *P. knowlesi* (0,03%), au regard des infections à *P. falciparum* (0,6%) et *P. vivax* (0,1%) (Tableau 5). Une leucopénie, due à une lymphopénie, une élévation des transaminases notamment des ALAT peuvent être observées ainsi qu'une hyponatrémie modérée (120 à 135 mmol/L). ⁽³⁷⁾

Paramètres	<i>P. knowlesi</i> (n = 107) médiane	<i>P. falciparum</i> (n = 24) médiane	<i>P. vivax</i> (n = 21) médiane
Parasitémie (parasites/ μ L)	1 387 (6 - 222 570) (0,03%)	26 781 (1840 - 271 760)(0,6%)	4 258 (324 - 32 132) (0,1%)
Plaquettes (10^3 / μ L)	71	108	118
Hémoglobine (g/dL)	13,3	12,9	13,5
Leucocytes (10^3 / μ L)	5,6	6,3	6,1
Créatinine (μ mol/L)	86	89	89
Bilirubine totale (μ mol/L)	13	17	16
Transaminases TGO (IU/L)	36	26	27
Glycémie (mmol/L)	6,2	6,4	6,2

Tableau 5 : Résultats biologiques de patients atteints de paludisme, admis à l'hôpital de Kapit en Malaisie ⁽¹⁹⁾

Il faut souligner que la sévérité de l'infection est variable, les formes non compliquées restent fréquentes. Globalement les formes compliquées représentent environ 10% des cas, soit la même proportion que pour *P. falciparum*, et une issue fatale est rare, estimée à 1,8% des patients infectés par *P. knowlesi*.⁽¹⁹⁾

Dans le cas d'un paludisme compliqué à *P. knowlesi*, la thrombopénie est plus marquée, (jusqu'à 25 G/L) et fréquemment associée à une altération des fonctions hépatiques et rénales, et à une parasitémie supérieure à 100 000 parasites/ μ l, ce qui est élevé pour cette espèce plasmodiale. La bilirubinémie, la créatininémie, ainsi que le taux de lactates sanguins sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'un paludisme compliqué à *P. knowlesi* (Figure 24).

Une parasitémie supérieure à 35 000 parasites/ μ l (environ 0,8%), une bilirubinémie supérieure à 43 μ mol/l, une créatininémie supérieure à 256 μ mol/l, ainsi qu'un taux de plaquettes sanguines inférieur à 45 G/L, sont autant de facteurs de risque de complications, menant fréquemment à un paludisme compliqué. D'autres facteurs de risque ont pu être identifiés : un âge supérieur à 57 ans et le sexe féminin.⁽²⁾

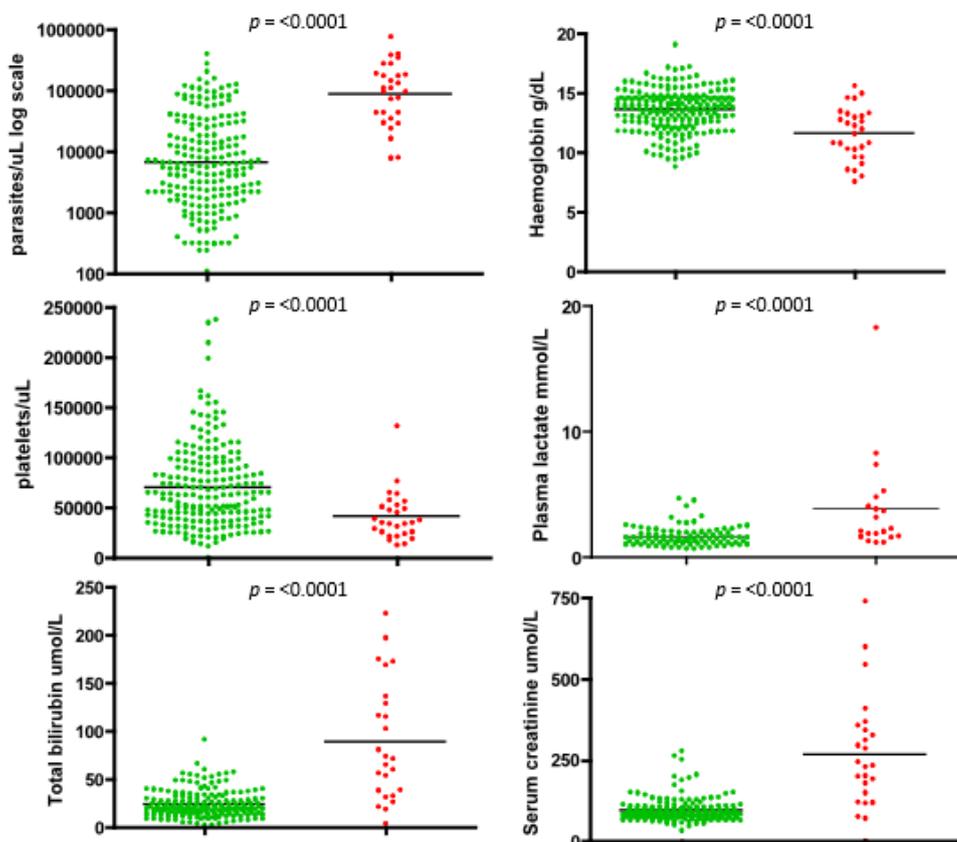


Figure 24 : Résultats biologiques de patients atteints d'un paludisme compliqué (en rouge) ou non compliqué (en vert) à *P. knowlesi*.⁽²⁾

Quatre décès consécutifs à un accès palustre dû à *P. knowlesi* ont été étudiés en 2008. Les quatre patients étaient âgés de 39 à 69 ans. Tous se sont présentés à l'hôpital de Sarawak avec des douleurs abdominales, une fièvre, et des vomissements faisant évoquer une infection intestinale, retardant le diagnostic et le traitement anti palustre. Ils présentaient chacun une densité parasitaire élevée, allant de 75 000 à 204 800 parasites/ μ l. Tous avaient une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, et une thrombopénie inférieure à 30 G/L. Un patient souffrait d'un ulcère gastrique, et deux patients présentaient une anémie. Il reste beaucoup à apprendre quant aux mécanismes physiopathologies et à la virulence de *P. knowlesi*.
(15) (16) (97)

Aucune affection neurologique n'a été décrite chez les patients souffrant d'un accès grave à *P. knowlesi*. Contrairement à *P. falciparum*, il n'y a pas de séquestration des hématies parasitées au niveau des capillaires par cytoadhérence. Néanmoins, une dispersion et accumulation de *P. knowlesi* dans la microcirculation est envisagée pour expliquer les cas mortels. (99)

L'insuffisance respiratoire est une complication fréquente, se traduisant par une tachypnée, une hypoxie, une diminution de la saturation en oxygène, et une hypotension. D'autre part, une insuffisance rénale aiguë, une insuffisance hépatique, des troubles du bilan électrolytique et de la glycémie sont des complications possibles, présentes dans 30% des cas, et qui augmentent la mortalité. Plus rarement, un choc peut survenir, aboutissant à une défaillance multi viscérale, mettant en jeu le pronostic vital du patient. (86)

Sur le plan épidémiologique, l'infection à *P. knowlesi* est plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant, ce qui est une particularité de l'espèce. Peu d'études ont porté sur des enfants infectés par *P. knowlesi*, néanmoins il semblerait que les enfants présentent les mêmes symptômes que les adultes, avec une thrombopénie plutôt sévère tandis que l'anémie reste modérée par rapport aux autres espèces plasmodiales. Moins de 7% des cas recensés à l'hôpital de Kudat (Sabah, Malaisie) sont des enfants, mono-infectés par *P. knowlesi*, et dont l'âge moyen est de 9 ans. Selon la même étude, les enfants de l'hôpital de Kudat infectés par *P. falciparum*, sont significativement plus jeunes, l'âge moyen est de 5 ans. La mortalité est nulle, pour les 16 enfants participants à l'étude en 2009, la réponse au traitement est favorable, et sans complications. (7)

Durant la grossesse, *P. knowlesi* peut provoquer certaines complications, de la même façon que *P. falciparum*. Aussi, une sévère anémie est fréquente chez la mère, et dans de rares cas le bébé peut naître prématurément. ⁽⁵⁾

V. Outils de diagnostic et traitement

A. Les différents moyens de diagnostic du paludisme

Le diagnostic du paludisme est une urgence. De retour d'une zone d'endémie, toute fièvre doit être considérée comme un accès palustre jusqu'à preuve du contraire. L'évolution vers un paludisme compliqué peut être très rapide, surtout si l'individu n'est pas prémuni et qu'il présente des facteurs de risque.

En routine, le diagnostic est souvent posé par examen microscopique car il permet un résultat rapide. La biologie moléculaire a pour avantage de déterminer avec précision l'espèce plasmodiale, mais il s'agit d'une méthode coûteuse, qui n'est pas utilisée de manière systématique. ⁽⁴⁾

1. Le diagnostic hématologique

Le diagnostic hématologique par microscopie est un examen direct visant à mettre en évidence la présence du parasite dans un prélèvement de sang périphérique d'un patient. Le résultat doit être rendu rapidement au clinicien, dans un intervalle de moins de deux heures, pour permettre une prise en charge rapide du patient. ⁽⁷³⁾

a. Le prélèvement

Un prélèvement de sang périphérique du patient est recueilli par simple piqûre, après désinfection locale, au niveau de l'annulaire ou de l'oreille pour les adultes, et du talon pour les enfants, lors du pic fébrile. Selon les pays, il peut aussi être réalisé par ponction veineuse sur EDTA (anticoagulant), comme cela est le cas en France. Une à deux gouttes suffisent et sont placées directement sur une lame porte objet afin de procéder immédiatement à l'examen microscopique en réalisant soit une goutte épaisse, soit un frottis sanguin. S'en suit une coloration panoptique au May-Grünwald Giemsa ou Giemsa seul afin de différencier les cellules sanguines. Le May-Grünwald colore les éléments acidophiles et les granulations neutrophiles, tandis que le Giemsa colore les cytoplasmes et la chromatine des noyaux. La lecture se fait au microscope optique à l'objectif x100 à immersion. Les deux types

d'étalements du sang sont possibles, le frottis sanguin et la goutte épaisse, et peuvent être réalisés sur la même lame (Figure 25). Cents champs différents doivent être examinés avant de déclarer l'examen négatif. ⁽⁸²⁾ (4)

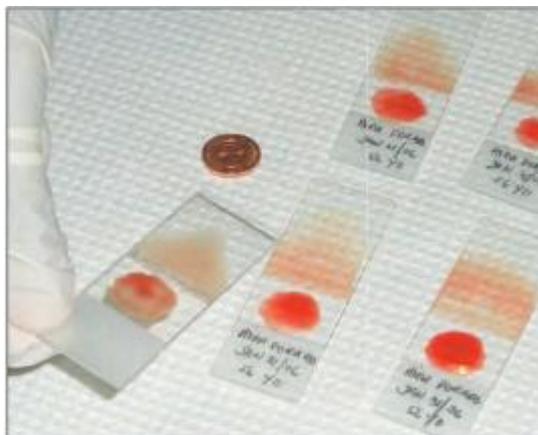


Figure 25 : Préparation de gouttes épaisses et de frottis sanguins ⁽⁷³⁾

b. La goutte épaisse

La goutte épaisse est la technique de référence. Un mouvement circulaire permet la lyse des hématies et l'élimination de la fibrine. C'est une méthode de concentration. Elle possède une sensibilité supérieure au frottis sanguin pour le dénombrement des parasites : sensibilité de 10 parasites / μL , il est possible de calculer la parasitémie (nombre de parasite / μL de sang total) car un volume précis de sang peut être déposé sur la lame. Toutefois, l'identification de l'espèce est difficile. C'est pourquoi, en cas de résultat positif, il est alors nécessaire d'examiner le frottis afin de déterminer l'espèce plasmodiale mise en cause. ⁽⁸²⁾

c. Le frottis sanguin

Le frottis sanguin consiste à étaler la goutte de sang sur la lame de verre, de manière à obtenir une fenêtre de lecture où les cellules sont en une seule couche, facilement dénombrables, c'est le diagnostic d'urgence. Un frottis correctement réalisé est uniforme, ni trop mince, ni trop épais. La sensibilité du frottis sanguin est d'environ 100 parasites / μL . Il permet à la fois le diagnostic de l'espèce plasmodiale, et de déterminer le pourcentage de parasitémie : % d'hématies parasitées par rapport au nombre total d'hématies. ⁽⁷³⁾

d. Morphologie des différentes espèces plasmodiales

L'identification de l'espèce plasmodiale repose sur plusieurs éléments, observables sur le frottis sanguin. La morphologie et l'abondance des formes intra érythrocytaires, la présence de granulations ou de pigment malarique dans l'hématie, la forme et la taille des hématies parasitées, la forme des gamétocytes, ainsi que l'abondance du parasite observé, permettent de poser le diagnostic d'espèce (Tableau 6).⁽⁶⁵⁾

Aspect des frottis obtenus selon les espèces⁽⁴⁾ :

P. falciparum : frottis monotone, riche, et hématies poly-parasitées. Les hématies gardent leur taille initiale, et sont ornées de taches de Maurer. Les trophozoïtes jeunes ont un aspect en bague de chaton. Les schizontes sont absents du sang périphérique, ils sont séquestrés au niveau des capillaires profonds, et donc ne sont pas observables sur le frottis. Les gamétocytes ont un aspect de croissant.

P. vivax et *P. ovale* : Le frottis est bigarré, ce qui signifie que tous les stades du parasite sont présents. Il y a une augmentation de la taille des hématies parasitées, qui peuvent présenter des granulations de Schüffner. Les schizontes sont volumineux, en rosace irrégulière, *P. vivax* possède 16 à 24 mérozoïtes, tandis que *P. ovale* en possède 8 à 12, et qui, pour cette dernière espèce, n'occupent pas toute l'hématie. Les hématies parasitées ou les gamétocytes de *P. ovale* sont de forme ronde (dite en forme de comète), et les gamétocytes de *P. vivax* sont plus massifs, occupant toute la surface de l'hématie.

P. malariae : Le frottis est bigarré. Il y a une diminution de la taille des hématies parasitées. Les trophozoïtes ont un aspect de bande équatoriale, et sont ponctués de pigments malariques abondants. Les schizontes sont de petite taille, en rosace régulière et comportent 6 à 8 mérozoïtes. Le gamétocyte est sphérique.

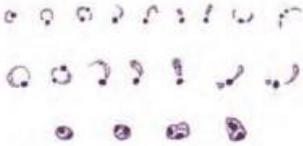
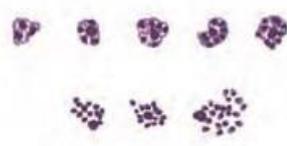
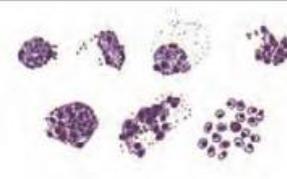
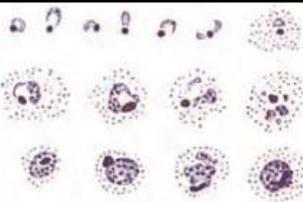
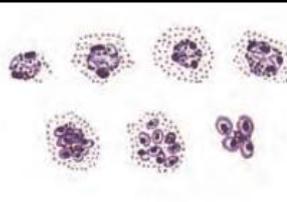
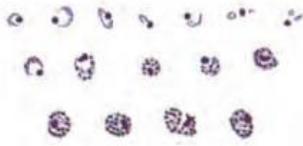
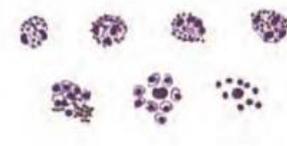
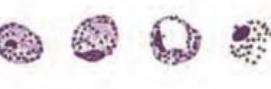
Espèces	Trophozoïtes	Schizontes	Gamétocytes
Plasmodium falciparum Trophozoïtes jeunes, en croissance, et/ou gamétocytes matures généralement visibles	 <p>Taille: petits à moyens; nombre: souvent nombreux; forme: couramment en anneau ou en virgule; chromatine: souvent deux taches; cytoplasme: régulier, fin à charnu; formes matures: quelquefois présentes dans le paludisme grave, compactes avec pigment en masse ou sous forme de quelques gros grains.</p>	 <p>Habituellement associés à de nombreuses formes annulaires jeunes. Taille: petits, compacts; nombre: peu nombreux, rares, en général dans le paludisme grave; formes matures: 12-30 mérozoïtes, voire plus, en amas compacts; pigment: une seule masse sombre.</p>	 <p>Formes immatures à extrémité en pointe peu courantes; formes matures: en forme de banane ou arrondies; chromatine: une seule tache bien définie; pigment: dispersé, en gros grains en forme de grains de riz, avec parfois une excroissance rose. Présence fréquente de formes usées ne contenant que la chromatine et le pigment.</p>
Plasmodium vivax Tous stades visibles; semis de granulations de Schüffner nettement visibles dans les « fantômes » des hématies de l'hôte, surtout sur les bords de l'étalement	 <p>Taille: petits à grands; nombre: faible à moyen; forme: couramment anneaux ouverts ou forme irrégulière; chromatine: une tache, parfois deux; cytoplasme: irrégulier ou fragmenté; formes matures: compactes, denses; pigment: dispersé, fin.</p>	 <p>Taille: grands; nombre: faible à moyen; formes matures: 12-24 mérozoïtes, généralement 16, en amas irréguliers; pigment: masse diffuse.</p>	 <p>Formes immatures difficiles à distinguer des trophozoïtes matures; formes matures: rondes, grandes; chromatine: une seule tache bien définie; pigment: dispersé, fin. Présence de formes usées avec un cytoplasme rare ou absent ou ne contenant que la chromatine et le pigment.</p>
Plasmodium ovale Tous stades visibles; semis de granulations de Schüffner nettement visibles dans les « fantômes » des hématies de l'hôte, surtout sur les bords du frottis	 <p>Taille: peuvent être plus petits que ceux de <i>P. vivax</i>; nombre: habituellement peu nombreux; forme: forme annulaire à arrondie et compacte; chromatine: une seule tache nettement visible; cytoplasme: assez régulier, charnu; pigment: dispersé, en gros grains.</p>	 <p>Taille: voisine de <i>P. malariae</i>; nombre: peu nombreux; formes matures: 4-12 mérozoïtes, en général 8, en amas diffus; pigment: masse concentrée.</p>	 <p>Formes immatures difficiles à distinguer des trophozoïtes matures; formes matures: rondes, peuvent être plus petites que celles de <i>P. vivax</i>*; chromatine: une seule tache bien définie; pigment: dispersé, en gros grains. Présence de formes usées ne contenant que la chromatine et le pigment.</p>
Plasmodium malariae Tous stades visibles	 <p>Taille: petits; nombre*: en général peu nombreux; forme: annulaire à arrondie et compacte; chromatine: une seule grosse tache; cytoplasme: régulier, dense; pigment: dispersé, abondant, de nuance jaunâtre chez les formes âgées.</p>	 <p>Taille: petits, compacts; nombre: généralement peu nombreux; formes matures: 6-12 mérozoïtes, en général 8, en amas diffus; certaines formes apparemment sans cytoplasme; pigment: concentré.</p>	 <p>Formes immatures et certaines formes matures difficiles à distinguer des trophozoïtes matures; formes matures: rondes, compactes; chromatine: une seule tache bien définie; pigment: dispersé, en gros grains, peut être réparti à la périphérie. Présence de formes usées ne contenant que la chromatine et le pigment.</p>

Tableau 6 : Identification et caractéristiques morphologiques des espèces plasmodiales ⁽⁷³⁾

2. Le diagnostic biologique

a. La sérologie

Il s'agit d'un diagnostic indirect basé sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre les différentes espèces plasmodiales, par des techniques immunologiques : immunofluorescence indirecte, ELISA, hemagglutination. L'utilisation de la sérologie est limitée aux diagnostics rétrospectifs après une fièvre d'étiologie inconnue, dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques, et de dons du sang. Elle n'est jamais utilisée pour un diagnostic en urgence. ⁽⁸²⁾

b. Tests de diagnostic rapide

Technique d'immunogromatographie reposant sur la détection d'antigènes spécifiques de genre ou d'espèce, sur un support solide. Différents antigènes peuvent être détectés :

- Plasmodium *Lactate Deshydrogénase* (pLDH), commune aux 5 espèces plasmodiales
- *Histidine Rich Protein 2* (HRP2), antigène spécifique de *P. falciparum*
- l'Aldolase, commune aux 5 espèces plasmodiales ⁽⁸²⁾

Ces tests sont conditionnés en emballage unitaire et sont simples d'utilisation. Des anticorps dirigés contre ces enzymes sont fixés sur la bandelette. Une goutte de sang est déposée, et la révélation se fait au moyen d'anticorps marqués. La lecture est facile, sous forme d'un trait au niveau de la bandelette (Figure 26), et la réponse rapide, entre 15 et 30 minutes. La sensibilité et spécificité sont bonnes, mais inférieures à celles d'un frottis sanguin. Des faux négatifs peuvent apparaître si la parasitémie est faible, et des faux positifs peuvent être détectés, le test restant positif jusqu'à un mois après un accès palustre correctement traité. Aussi, le TDR sera associé à un frottis sanguin et une goutte épaisse, dans la mesure du possible.

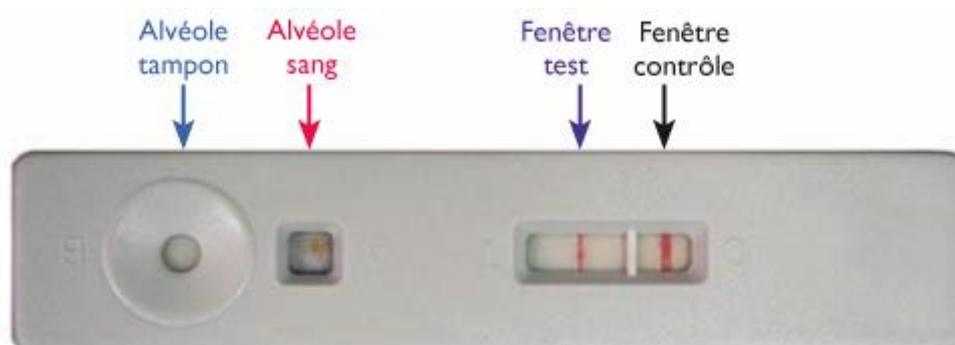


Figure 26 : Test de diagnostic rapide positif ⁽¹⁸⁾

Ces tests de diagnostics rapides (TDR), permettent de poser un diagnostic immunologique au niveau communautaire. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de diagnostiquer le paludisme, en urgence, avant d'administrer un quelconque traitement. Selon les données actuelles, la microscopie et les TDR sont recommandés pour permettre une détection systématique du paludisme. Dans cet objectif, les TDR proposent une amélioration de la prise en charge des infections palustres dans des zones où le diagnostic par microscopie est limité. ⁽¹⁸⁾

Selon l'OMS, plus de 160 millions de TDR ont été distribués en 2013, lors de campagnes de lutte antipaludique ⁽⁷²⁾. 44 pays ont déclaré avoir utilisé ces tests en 2012 et 83% de ces tests ont été utilisés en Afrique, tandis que 11% l'ont été en Asie du Sud Est. L'extension de l'utilisation des TDR s'inscrit dans un objectif de prise en charge rapide du patient, à même son lieu d'habitation, et permet un traitement spécifique immédiat, en évitant une antibiothérapie inutile, souvent mise en place en cas de fièvre d'étiologie inconnue. ^{(60) (61)}

c. Quantitative Buffy Coat (QBC) malaria test

Cette méthode utilise la fluorescence par voie directe. Les tubes capillaires QBC sont tapissés d'acridine orange, fluorochrome qui va se lier aux acides nucléiques du plasmodium. Le sang est prélevé, puis le tube est centrifugé, afin d'obtenir une sédimentation. Les hématies, qui se trouvent dans le fond du tube (à la frontière entre les hématies et la zone leucocytaire), sont observées à l'aide d'une lumière UV, révélant la fluorescence des hématies parasitées.

Il s'agit d'une technique rapide, mais qui nécessite un appareillage et des réactifs onéreux. De plus, le diagnostic d'espèce est impossible avec le QBC malaria test. ⁽⁴⁾

d. PCR

La *Polymerase Chain Reaction* (PCR) est une technique de biologie moléculaire s'appuyant sur l'amplification génique du parasite détecté dans l'échantillon de sang d'un patient. La cible de l'amplification peut être le gène codant pour la *circumsporozoïte protéine*, ou pour l'ARN ribosomal.

La PCR a une sensibilité et une spécificité excellentes, supérieures aux techniques de diagnostic par microscopie. Cette technique est peu utilisée en routine, mais est indiquée si l'identification de l'espèce plasmodiale est difficile sur le

frottis sanguin, chez des patients asymptomatiques, lorsqu'il y a des associations d'espèces, et lors d'enquêtes épidémiologiques, notamment celles sur *P. knowlesi*. C'est une méthode coûteuse, qui doit être standardisée pour être utilisée à grande échelle. Elle constitue une aide au diagnostic pour des cas complexes. Elle permet aussi de déterminer la charge parasitaire, par PCR quantitative. ⁽⁶⁸⁾

3. Diagnostic de *P. knowlesi*

Sur le plan morphologique, le frottis sanguin met en évidence différents stades du parasite (Figure 27), même si le trophozoïte âgé est le stade quantitativement majoritaire sur le frottis. En (a), on distingue un jeune trophozoïte, en anneau. La figure (b) montre un trophozoïte plutôt âgé, avec des pigments d'hémozoïne, ici en jaune. En (c) se trouve un schizonte âgé, contenant 10 mérozoïtes, riche en pigment malarique. Les mérozoïtes sont libérés en (d), allant infecter de nouvelles hématies. ⁽⁵³⁾

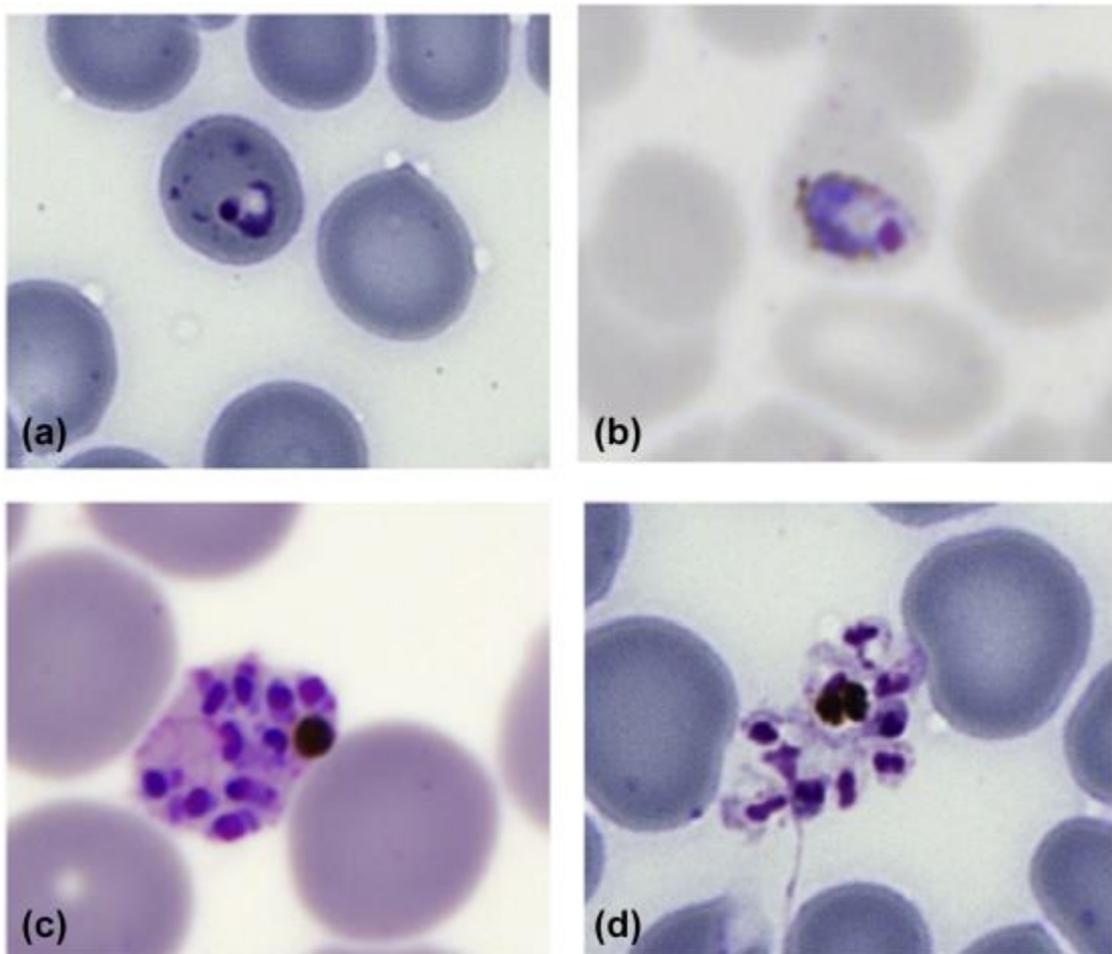


Figure 27 : Frottis sanguin de patients infectés par *P. knowlesi* ⁽⁵³⁾

Les trophozoïtes jeunes de *P. knowlesi* ressemblent à ceux de *P. falciparum*. De plus, il est microscopiquement impossible de différencier les trophozoïtes âgés de *P. knowlesi* avec ceux de *P. malariae* tant ils partagent les mêmes caractéristiques : un trophozoïte en bande équatoriale, avec une abondance de pigment malarique (Figure 28). Néanmoins, les schizontes de *P. knowlesi* peuvent comporter jusqu'à 16 mérozoïtes, alors que *P. malariae* en possède jusqu'à 12. ⁽⁴⁸⁾

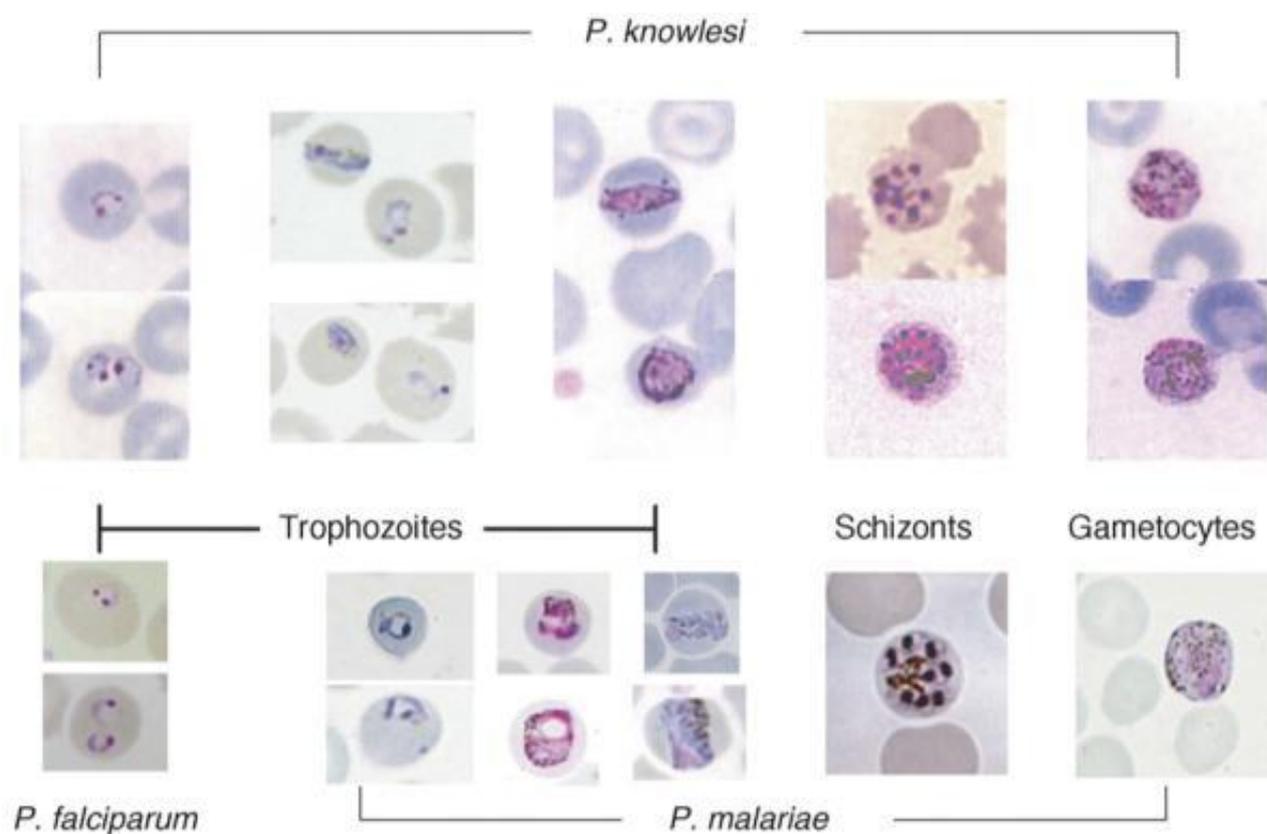


Figure 28 : Similitudes morphologiques entre *P. malariae*, *P. knowlesi*, et *P. falciparum*, selon les stades érythrocytaires ⁽¹⁷⁾

La microscopie ne permet pas d'établir un diagnostic certain d'un accès palustre à *P. knowlesi*. Avant l'utilisation de la biologie moléculaire, du sang de patients infectés était injecté à un macaque rhésus, si l'issue était fatale, cela permettait d'identifier *P. knowlesi*. La PCR est la méthode de diagnostic la plus fiable, et bien qu'il s'agisse d'une méthode coûteuse, et peu fréquente en milieu rural, elle se développe en Asie du Sud-Est afin de déterminer la prévalence réelle des infections à *P. knowlesi* par rapport à celles dues à *P. malariae*. Les professionnels de santé locaux, s'ils n'ont pas accès à la biologie moléculaire, peuvent de part les symptômes, le contexte géographique et la parasitémie orienter le diagnostic en faveur de *P. knowlesi*, même si la microscopie semble mettre en

évidence *P. malariae*. En effet, une confusion de diagnostic entre *P. malariae* et *P. knowlesi*, retarde la prise en charge d'un paludisme souvent sévère. ⁽⁵³⁾

Concernant les tests de diagnostic rapide, ils ne permettent pas, à ce jour, de détecter *P. knowlesi*. L'infection palustre est décelée, mais il existe des réactions croisées avec les antigènes de *P. falciparum*, et de *P. vivax*, pouvant induire des erreurs de diagnostic. ⁽⁵³⁾

B. Traitements du paludisme et chimiorésistances

En cas de diagnostic positif d'accès palustre, un traitement approprié est initié immédiatement. Selon la législation française, le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire, tout cas de paludisme d'importation doit être notifié auprès des Autorités Régionales de Santé (ARS), qui le transmettent ensuite à l'Institut de Veille Sanitaire. La chimiosensibilité du parasite est testée dans un Centre National de Référence (CNR). ⁽³³⁾

1. Arsenal thérapeutique

Il existe des antipaludéens d'origine végétale, (quinine et artémisinine) issus des pharmacopées traditionnelles, et d'autres d'origine synthétique (chloroquine, méfloquine, atovaquone...). En fonction de leur mécanisme d'action, et leur structure chimique, l'arsenal thérapeutique est subdivisé de la manière suivante :

- Les schizonticides érythrocytaires à action rapide. Ils s'accumulent dans la vacuole digestive du parasite, et inhibent la digestion de l'hémoglobine. Appartiennent à cette classe les molécules ayant une structure amino-4-quinoléine (chloroquine), les arylamino-alcools (quinine, méfloquine, luméfantrine, halofantrine). Les dérivés de l'artémisinine libèrent des radicaux libres qui interfèrent avec l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite.
- Les schizonticides érythrocytaires et tissulaires, à action plus lente. Ils agissent par inhibition de la formation d'acides nucléiques du parasite. Appartiennent à cette classe la doxycycline et la clindamycine (antibiotiques), le proguanil (antifolinique), la sulfadoxine et la dapsonne (antifoliques), l'atovaquone et la primaquine (antimétabolites et antimitochondriaux) ⁽⁶⁴⁾

La prévention des accès de reviviscence est assurée par la primaquine. Elle permet d'éliminer les hypnozoïtes hépatiques, prévient les rechutes, tout en agissant sur les gamétocytes, de toutes les espèces plasmodiales.

L'association de plusieurs antimalariques dont les mécanismes d'action sont différents, permet une synergie d'action. Cette combinaison thérapeutique améliore l'efficacité du traitement et retarde l'apparition de résistances, pour exemple : atovaquone et proguanil, artéméther et luméfantrine, artesunate et méfloquine. ⁽⁶²⁾

2. Traitement d'un accès palustre simple

Dans un accès palustre simple, il n'y a pas de signes de gravité et l'évolution est favorable après la mise en place d'un traitement adapté. Le choix du protocole thérapeutique est fonction du patient (âge, sexe), de la balance bénéfique/risque attendue, ainsi que de l'espèce plasmodiale incriminée et le lieu de contamination. ⁽⁴⁾

a. Accès palustre simple à *P. falciparum*

L'OMS recommande en première intention l'utilisation d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisine pour traiter à la fois enfants et adultes (ACT = *Artemisinin-based Combination Therapy*), à l'exception de la femme enceinte à son premier trimestre de grossesse. Les monothérapies doivent être utilisées en seconde intention, car elles sont susceptibles de générer des résistances. ⁽⁶⁴⁾

Au total 5 ACTs sont définies par l'OMS ⁽⁶²⁾ :

Artéméther + luméfantrine (Riamet®, Coartem®)

Dihydroartémisinine + pipéraquline (Eurartesim®)

Artésunate + méfloquine

Artésunate + amiodaquine

Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Le protocole de prise en charge dépend de la spécialité utilisée (Tableau 7). La spécialité arthéméther-luméfantrine se présente sous forme de comprimés dosés à 20 mg d'arthéméther et 120 mg de luméfantrine. Pour un adulte, la prise est de 4 comprimés à h0, h8, h24, h36, h48 et h60, avec un repas riche en graisses, afin de faciliter l'absorption de la luméfantrine.

1ère ligne	
Riamet®: coartémether = Artéméther + luméfantrine	2x/j pendant 3j per os (H0, H8, H24, H36, H48, H60), avec repas riche en graisse
Malarone®: Atovaquone + proguanil	(1000/400) 1x/j pendant 3j per os, avec repas comportant au moins 1,5g de lipides
Eurartesim®: Arténimol + piperaquine	1x/j pendant 3j per os a jeun
2ème ligne	
Quinine (Quinimax®)	po ou IV: 25mg/kg/j en 3 prises, pendant 7 jours
Méfloquine (lariam®):	po: 25mg/kg en 3 prise un seul jour
3ème ligne	
Halofantrine (Halfan®)	p.o.:25mg/kg (ou 500mg) x 3 prise un seul jour, à jeun. Répétée après une semaine

p.o = *per os*, IV = voie intra-veineuse

Tableau 7: Traitement de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* ⁽⁴⁴⁾

Pour les enfants, le traitement par arthéméther-luméfantrine est possible, en adaptant toutefois les doses au poids de l'enfant. Le schéma thérapeutique ne change pas, mais le nombre de comprimés varie de 1 à 4 en fonction du poids de l'enfant, de 5 à 35 kg (Tableau 8). De la même manière, les autres combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont adaptables au poids de l'enfant.

Poids (kg)	Dose (mg) artemether + lumefantrine par prise
5 to < 15	20 + 120
15 to < 25	40 + 240
25 to < 35	60 + 360
≥ 35	80 + 480

Tableau 8 : Posologie de l'association artemether – lumefantrine adaptée au poids du patient ⁽³⁾

Depuis janvier 2014, la spécialité Eurartesim®, composée de 160mg de pipéraquline triphosphate associé à 20mg de dihydroartémisinine, possède l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'indication du traitement de l'accès simple à *P. falciparum*. Cette ACT peut être utilisée en première intention et son schéma thérapeutique se compose d'une prise unique par jour à prendre à jeun pendant 3 jours successifs à heure fixe. La posologie doit être adaptée au poids du patient (Tableau 9).

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		(Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise)
	Pipéraquline (PQP)	Dihydroartémisinine (DHA)	
5 à < 7	80	10	½ comprimé à 160/20 mg
7 à < 13	160	20	1 comprimé à 160/20 mg
13 à < 24	320	40	1 comprimé à 320 mg/40 mg
24 à < 36	640	80	2 comprimés à 320 mg/40 mg
36 à < 75	960	120	3 comprimés à 320 mg/40 mg
75 à 100	1 280	160	4 comprimés à 320 mg/40 mg
> 100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant plus de 100 kg.		

Tableau 9 : Posologie de l'Eurartesim® adaptée au poids du patient ⁽⁸³⁾

L'association atovaquone-proguanil peut aussi être utilisée en première intention d'un accès palustre simple à *P. falciparum*. La forme adulte contient 62.5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil. 4 comprimés doivent être pris en une prise pendant 3 jours consécutifs. Pour les enfants de moins de 12 ans, une forme pédiatrique de Malarone® a été mise sur le marché, composée de 62.5mg d'atovaquone et de 25 mg de proguanil. ⁽⁶⁴⁾

Chez la femme enceinte, en particulier durant le premier trimestre de grossesse, la quinine peut être utilisée seule ou en association avec de la clindamycine, pour une durée de traitement de 7 jours. ⁽⁶⁴⁾

En seconde intention, l'halofantrine n'est utilisée qu'exceptionnellement, car elle nécessite une surveillance cardiaque (électrocardiogramme) en milieu hospitalier. La méfloquine, présente aussi beaucoup d'effets indésirables ; des troubles neurologiques, vertiges, et psychiques pouvant aller jusqu'à la dépression, cependant elle peut être utilisée chez l'enfant, en seconde intention, en veillant à adapter la posologie à son poids. ⁽⁴⁴⁾

En complément du traitement spécifique de l'accès palustre, un traitement symptomatique est mis en place. La fièvre est traitée par un antipyrétique, tel que le paracétamol. En cas de nausées, le patient peut avoir recours à des antiémétiques, comme la metopimazine (Vogalène®). Si la thrombopénie est profonde, des transfusions de culots plaquettaires seront envisagées. ⁽⁶⁴⁾

b. Accès palustre simple à *P. vivax*, *P. ovale*, et *P. malariae*

Le traitement de référence est la chloroquine (Nivaquine®) per os, utilisable uniquement après un diagnostic d'exclusion de *P. falciparum*. La posologie est de 25mg/kg répartie sur 3 jours, soit 10 mg/kg les deux premiers jours et 5mg/kg le troisième jour. La chloroquine est indiquée chez l'enfant sous forme de sirop.

Dans le cas où la souche serait résistante à la chloroquine (possible pour *P. vivax*), il est recommandé d'utiliser les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, en alternative à la chloroquine (Chapitre V-B-2-a).

Dans les infections palustres à *P. ovale* et *P. vivax*, la primaquine est utilisée à la suite de la chloroquine, dans le but de limiter les rechutes. La primaquine agit sur les hypnozoïtes, empêchant les accès de reviviscence. Elle est disponible en France en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), pour les patients n'ayant pas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), car cela contre indiquerait sa prescription. La posologie est de 0.25 à 0.5 mg/ kg/ jour pendant 14 jours. ⁽⁶⁴⁾

3. Traitement d'un paludisme compliqué

Le patient doit être hospitalisé, en urgence. Actuellement l'artesunate par voie intraveineuse (Malacef®) est le traitement de première intention, du paludisme compliqué, à *P. falciparum*, pour enfants, adultes, et femmes enceintes. Dans le cadre d'une ATU nominative, 2,4mg/kg d'artesunate sont injectés à l'admission du patient, puis à 12 heures, 24 heures, et ensuite toutes les 24 heures. Un relais per os est possible, dès la disparition des signes de gravité, avec une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine pendant 3 jours. ⁽¹⁾

Une alternative au traitement par l'artesunate est possible avec de la quinine. Le traitement est initié avec une dose de charge de quinine, 16,7 mg/kg, en perfusion intra veineuse dans une solution de glucose à 5%. Ensuite le traitement d'entretien consiste en l'administration de 8mg/kg de quinine toutes les 8 heures. Un relais per os est envisagé 48 heures après l'apyrexie. La durée totale du traitement antipalustre doit être d'au moins une semaine. ⁽⁶⁵⁾

Le traitement par la quinine nécessite un suivi rigoureux. La quininémie est dosée par chromatographie liquide haute performance (HPLC). Certains symptômes neurosensoriels doivent faire évoquer un surdosage (cinchonisme) : acouphènes, céphalées, troubles de la vision, hypoglycémie, hypotension, troubles digestifs tels

que des diarrhées ou vomissements. La fonction rénale doit être surveillée, ainsi que la fonction cardiaque. La quinine peut favoriser la sécrétion d'insuline et induire une hypoglycémie, cette hypoglycémie est dose dépendante. La glycémie est dosée régulièrement pendant tout le traitement, et une solution de glucose à 50% peut être perfusée en cas d'hypoglycémie. La parasitémie est évaluée aux 3^{ème} et 7^{ème} jours de traitement. À l'issue des 7 jours de traitement, la parasitémie doit être nulle. ⁽⁶³⁾

Un traitement symptomatique est instauré afin de corriger les troubles électrolytiques et les défaillances d'organes. La prise en charge nécessite souvent des antipyrétiques, antiémétiques et anticonvulsivants. ⁽⁶⁵⁾

4. Traitement de *P. knowlesi*

P. knowlesi est sensible à plusieurs traitements antimalariques : la chloroquine, la quinine, l'atovaquone-proguanil et l'artéméther-lumefantrine. Une étude menée sur 73 accès palustres simples a permis d'évaluer l'efficacité du traitement par la chloroquine associée à la primaquine. La chloroquine a été utilisée à une dose de 25 mg/kg répartie sur 3 jours, et la primaquine à 15mg à 24 heures et 48 heures. La primaquine agit ici en synergie avec la chloroquine, avec une action gamétocytaire. Néanmoins, *P. knowlesi* ne produisant pas d'hypnozoïtes, contrairement à *P. ovale* et *P. vivax*, cette molécule ne semble pas indispensable au traitement. La chloroquine *per os* en monothérapie apparaît comme étant le traitement de choix de l'accès palustre simple à *P. knowlesi*. ^{(20) (37)}

La sensibilité de *P. knowlesi* à la chloroquine peut être variable, et l'OMS recommande en alternative à la chloroquine l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine. ⁽⁶⁴⁾

Le paludisme compliqué dû à *P. knowlesi* se traite de la même façon qu'un paludisme compliqué dû à *P. falciparum* (chapitre V-B-3) ; la quinine et l'artésunate par voie intra veineuse sont efficaces, et ce dernier permet d'améliorer la survie du patient. ⁽²⁰⁾

C. Résistances et chimioprophylaxie

1. Emergence des résistances

Selon le phénomène de résistance, l'hématozoaire du paludisme développe des mécanismes lui permettant de survivre, voire de se développer, en dépit de la présence d'un traitement antimalarique. Une conséquence directe de ce phénomène

est un échec thérapeutique, induisant une dégradation de l'état de santé du patient, et une persistance du cycle du paludisme et de sa diffusion. A grande échelle, ces résistances à certains antipaludéens vont définir des zones géographiques, où l'utilisation de ces antipaludéens de manière efficace est impossible. ⁽⁷⁰⁾

P. falciparum est l'espèce qui développe le plus ces mécanismes de résistance, suivie par *P. vivax*. Les gènes des protéines cibles des antimalariques vont subir une mutation, rendant la molécule thérapeutique inactive, car la protéine sur laquelle elle agit afin de produire un effet antiparasitaire a été modifiée.

Les gènes codant pour les protéines suivantes, cibles d'antimalariques fréquemment utilisés, font l'objet de mutations fréquentes du parasite :

- *Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporteur* (PfCRT)
- *Plasmodium falciparum multidrug resistance gene*
- *Dihydrofolate reductase* (DHFR)
- *Dihydropteroate synthase* (DHPS)

Pour exemple, la résistance à la chloroquine est provoquée par un phénomène d'efflux de la chloroquine de la vacuole digestive du parasite, codé par une mutation du gène PfCRT. Ainsi, il y a une incapacité à accumuler la chloroquine dans la vacuole du parasite, la rendant inefficace. ⁽¹⁰⁰⁾

Afin de diminuer la sélection de mutants résistants, il est recommandé, en zone de transmission intense, d'éviter les monothérapies, d'empêcher les traitements à dose insuffisante ou mal conduits et d'éviter l'utilisation trop fréquente des mêmes antimalariques, dans le but de réduire la pression médicamenteuse. Les combinaisons thérapeutiques antimalariques associent deux molécules ayant deux mécanismes d'action complètement différents et indépendants, permettant d'obtenir un meilleur résultat thérapeutique. ⁽⁶⁴⁾

P. falciparum est l'espèce plasmodiale développant le plus de mécanismes de résistance. En fonction des zones d'endémies, elle peut avoir acquis de nombreuses résistances à différents antipaludéens (Figure 29). ⁽⁷⁰⁾

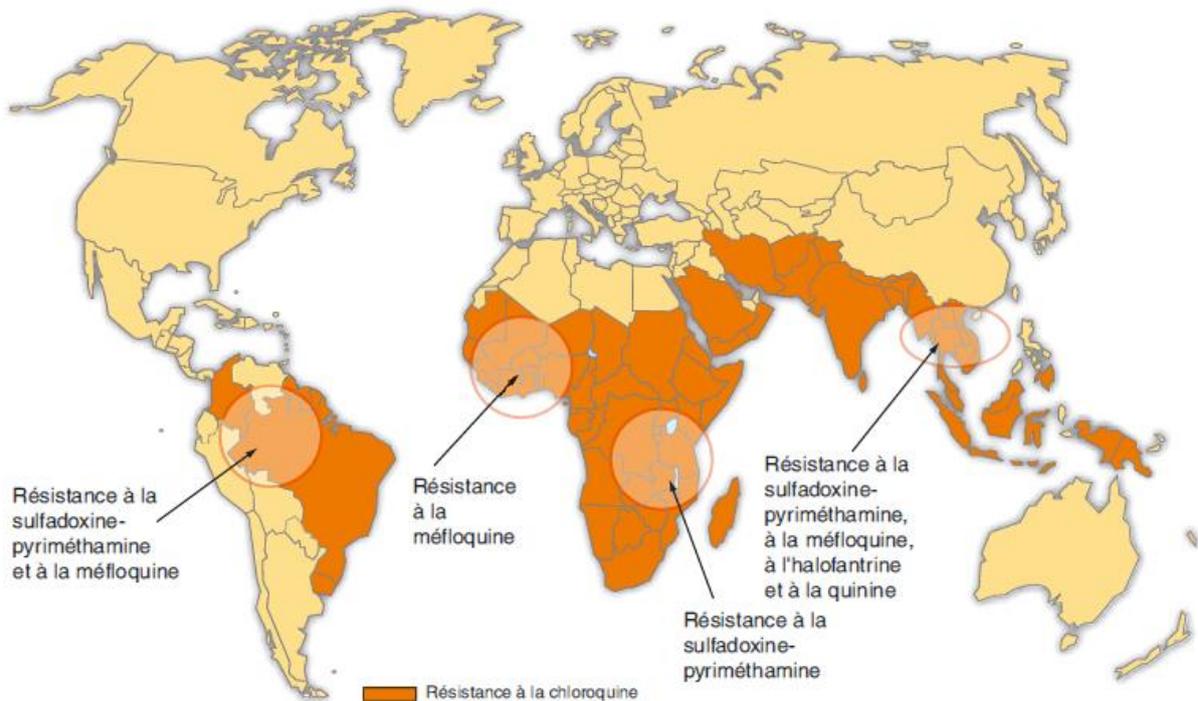


Figure 29 : Emergence des résistances aux antipaludiques ⁽⁴⁴⁾

À ce jour, quelques cas de résistances à l'artémisinine et à ses dérivés ont été décelés, en Asie du Sud-Est dans la sous-région du grand Mékong (Cambodge, Myanmar, Laos, Vietnam, et Thaïlande). L'artémisinine est active contre *P. falciparum* poly résistant. C'est pourquoi la plupart des pays où le paludisme est endémique optent pour des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, afin de minimiser le risque de sélection de souches multi résistantes de *P. falciparum*. ⁽³⁴⁾

Dans une moindre mesure, *P. vivax*, est aussi susceptible de développer des mécanismes de résistance. L'efficacité du traitement par la chloroquine, traitement de référence, est en déclin, notamment en Nouvelle Guinée, allant d'une diminution de sensibilité vers une réelle résistance. ⁽⁹²⁾

En ce qui concerne *P. knowlesi*, aucune réelle résistance à un quelconque traitement antipaludéen n'a encore été mise en évidence. Néanmoins, il semble que sa sensibilité à la méfloquine soit réduite, et que celle à la chloroquine puisse être variable. ⁽¹⁰⁰⁾

2. Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie doit être systématique, proposée à tout sujet non immun se rendant en zone d'endémie. Elle sera rigoureusement adaptée, en tenant compte :

- du lieu du séjour et de sa durée

- des résistances possibles selon les zones géographiques
- en fonction du type de voyage
- en fonction de l'âge, du poids, des antécédents et traitements médicaux du patient.

L'observance est une condition nécessaire pour permettre un risque de contamination minimal, mais aucune chimioprophylaxie ne garantit une protection totale. La chimioprophylaxie doit impérativement être associée à une protection contre les piqûres de moustiques. ⁽⁴⁴⁾

L'institut de veille sanitaire, définit, dans son bulletin épidémiologique hebdomadaire de juin 2014, des groupes de pays en fonction des zones de prévalence et de résistance du paludisme (Figure 30) :

Groupe 0 : pays où le paludisme est absent.

Groupe 1 : pays où le paludisme est présent, mais où il n'y a pas de résistance du plasmodium à la chloroquine.

Groupe 2 : pays où le paludisme est présent, avec des zones de chloroquinorésistance.

Groupe 3 : pays où le paludisme est présent, avec une prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance.

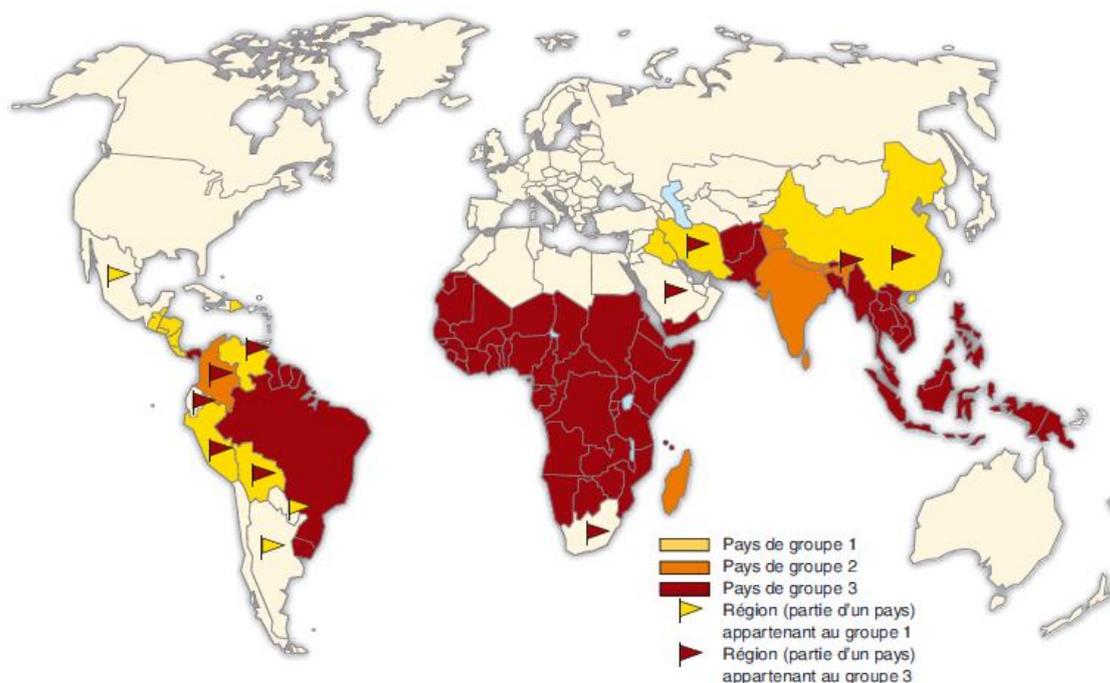


Figure 30 : Distribution des groupes de chimiorésistance à *P. falciparum* en zone d'endémie palustre ⁽⁴⁴⁾

Aussi, en fonction du groupe auquel le pays appartient, le traitement prophylactique du voyageur sera différent. Le schéma de prophylaxie adulte est présenté dans le tableau 10, la doxycycline est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine Nivaquine® 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
Groupe 2	Chloroquine + Proguanil Nivaquine® 100 mg/j et Paludrine® 200 mg/j ou Savarine® 1 cp*/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j Peut être envisagée si nécessaire.
Groupe 3	Méfloquine 250 mg Lariam® 1 cp/semaine À commencer 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et dans les 3 semaines qui suivent le retour	
	Doxycycline Doxypalu®, 100 mg/j ou Granudoxy®Gé 100 mg/j Doxy® 100Gé 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	

*Cp=comprimé.

Tableau 10 : Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance ⁽³²⁾

Toutes les chimio prophylaxies se prennent la veille du départ (sauf pour la méfloquine, 10 jours avant le départ pour évaluer la tolérance) et à prolonger 4 semaines après le retour (sauf pour l'atovaquone-proguanil, à continuer uniquement 7 jours après le retour). ⁽³²⁾

Au-delà d'un séjour de 6 mois, la chimio prophylaxie sera prise par intermittence, uniquement pendant la saison des pluies par exemple.

Le patient doit être sensibilisé sur les risques du paludisme. Son information permettra une bonne observance du traitement, et l'alertera au moindre symptôme. Toute fièvre, et ce jusqu'à deux mois après le retour requiert une consultation.

Pour les enfants, la posologie de la chimio prophylaxie est adaptée au poids (Tableau 11).

Molécule	Présentation	Posologie	Commentaires, durée, indications
Chloroquine	Sirop à 25 mg = 5 ml Cp* sécables à 100 mg	1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j ≥ 8,5-16 kg : 25 mg/j ≥ 16-33 kg : 50 mg/j ≥ 33-45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 1 (et 2 en association avec le proguanil)
Proguanil	Cp sécables à 100 mg	3 mg/kg/j 9-16 kg : 50 mg/j ≥ 16-33 kg : 100 mg/j ≥ 33-45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 2
Méfloquine	Cp sécables à 250 mg	5 mg/kg/semaine 15-19 kg : 1/4 cp/sem > 19-30 kg : 1/2 cp/sem > 30-45 kg : 3/4 cp/sem	Contre-indications : convulsions, troubles neuro-psychiatriques Déconseillé : pratique de la plongée À commencer 10 jours avant le départ, pendant le séjour et dans les 3 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 3
Atovaquone-proguanil	Cp à 62,5 mg/25 mg	5-< 7 kg : ½ cp/j (hors AMM) 7-< 11 kg : ¾ cp/j (hors AMM) 11-< 21 kg : 1 cp/j 21-< 31 kg : 2 cp/j 31-≤ 40 kg : 3 cp/j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour Durée : 3 mois consécutifs maximum Pays du groupe 2 et 3
Atovaquone-proguanil	Cp à 250 mg/100 mg	1 cp/j poids > 40 kg	
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécables à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j ≥ 40 kg : 100 mg/j	Contre-indication : âge < 8 ans Prendre au dîner À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 3

*Cp = comprimé. Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés.

Tableau 11: Chimio prophylaxie antipaludique chez l'enfant, selon les groupes de chimiorésistance ⁽³²⁾

Avant le départ, et sur prescription médicale, le voyageur peut obtenir un traitement de réserve (Tableau 12). Il s'agit d'un traitement d'urgence, à utiliser uniquement si le voyageur ne peut pas être pris en charge par une équipe médicale dans les 12 heures suivant l'apparition d'une fièvre. Le voyageur devra, après avoir pris ce traitement de réserve, avoir recours à une consultation médicale, dès qu'il en aura la possibilité. ⁽³²⁾

Molécule	Posologie	Commentaires
Atovaquone-proguanil	4 cp* en 1 prise par jour, pendant 3 jours	Avec une collation ou un repas
Artéméther-luméfantrine**	4 cp en 1 prise, 2 fois par jour, pendant 3 jours	Avec une collation ou un repas À éviter chez la femme enceinte au premier trimestre
Dihydroartémisinine-pipéraquine	36-<75 kg, 3 cp à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours 75-100 kg, 4 cp à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours	Prise à jeun, à distance des repas Ne pas utiliser pendant la grossesse

*cp : comprimé.

** À prescription hospitalière.

Tableau 12 : Traitements curatifs présomptifs envisageables chez l'adulte ⁽³²⁾

D. Quelles mesures prophylactiques envisager dans les régions de forte endémicité pour *P. knowlesi* ?

1. Chimio prophylaxie

Les pays de forte endémicité pour *P. knowlesi*, en Asie du Sud-Est, sont des pays appartenant au groupe 3. Pour la Malaisie, dans les zones urbaines et côtières, le risque de contamination est très faible. Il est possible de s'abstenir de chimio prophylaxie sous réserve que le voyageur se protège correctement des moustiques (Chapitre V-D-2), et qu'il soit averti que toute fièvre durant son séjour ou après son retour, nécessite une consultation médicale.

Dans les cas où le risque est plus élevé (nuits en zone rurale, séjour à Sarawak ou Sabah à Bornéo, zones forestières de Malaisie péninsulaire), la chimio prophylaxie est celle des pays du groupe 3, qui cible *P. falciparum* multirésistant (Chapitre V-C-2).⁽³⁶⁾

A propos des autres états présents sur l'île de Bornéo, l'Indonésie est un pays du groupe 3, tandis que le Brunei est un pays du groupe 0. Aucune chimio prophylaxie n'est requise pour un voyage au Brunei. Pour les autres Etats d'Asie du Sud-Est où des contaminations isolées à *P. knowlesi* ont été découvertes (Thaïlande, Philippines, Vietnam, Singapour et le Cambodge) il faudra suivre la chimio prophylaxie recommandée par l'institut de veille sanitaire en 2014 en fonction du pays de destination.

2. Lutte anti-vectorielle et mesures sanitaires

Des mesures collectives de lutte anti-vectorielle sont utilisées dans les régions de forte endémie palustre, afin de diminuer le réservoir de parasite. Les pays impaludés tendent à mettre en place des mesures sanitaires efficaces, en fonction des moyens financiers dont ils disposent. L'assèchement des marais, des mares et des eaux stagnantes, qui sont des gîtes pour le vecteur, l'utilisation du DDT (dichloro-diphényl-trichloro-ethane) à l'intérieur des habitations, ainsi que l'information et l'éducation des populations, sont des mesures sanitaires clés dans cette lutte anti-vectorielle.⁽⁶⁹⁾

Des mesures individuelles permettent de limiter les piqûres d'anophèles. Une tenue vestimentaire adaptée établit une première protection. Les vêtements doivent être longs, amples, et couvrir la majorité de la surface corporelle. Ils seront de préférence de couleur sombre. Il faut veiller à bien les choisir, surtout lorsqu'ils sont

portés le soir. Dans les zones de forte endémicité à *P. knowlesi*, il faudra imprégner les vêtements, ainsi que la moustiquaire avec une solution de perméthrine, ou de deltaméthrine, insecticides répulsifs. L'utilisation d'une moustiquaire imprégnée permettra de limiter les piqûres d'anophèles la nuit, et certaines sont « imprégnées longue durée » afin de procurer une efficacité durable. D'autres tissus peuvent être imprégnés par trempage, avec ces mêmes insecticides, selon le type de séjour, par exemple des toiles de tente. ⁽⁸⁸⁾

L'utilisation de répulsifs cutanée est indiquée dans la stratégie de lutte contre les vecteurs du paludisme. La molécule utilisée devra être adaptée au lieu de séjour, par exemple pour les zones d'endémie palustre, le DEET doit être à une concentration minimale de 30%. Les répulsifs cutanés sont à appliquer sur les parties découvertes du corps, directement sur la peau, durant la soirée ou la journée. L'application sur les muqueuses ou sur une peau lésée est à proscrire. La durée de la protection varie, selon le principe actif utilisé et sa concentration, de 4 à 8 heures. L'application doit être renouvelée après chaque baignade et un délai de 25 minutes est requis entre l'application d'une crème solaire et du répulsif. Chez l'enfant et la femme enceinte, l'utilisation des répulsifs cutanés est restreint à certaines substances actives (Tableau 13). ^{(88) (32)}

Substance active et concentration	Nom commercial et présentation (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif et ne constituant pas une recommandation officielle des produits)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).					
		À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes	
DEET^{2,3,4} (N,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	King [®] gel insectifuge	1	2	2	3	3
	25%	Insect Ecran [®] famille (spray)	1	2	2	3	3
	30%	Moustidose [®] lotion répulsive zones infestées (lotion) Moustifluid [®] zones à hauts risques (spray) Prébutix [®] lotion répulsive zone tropicale (lotion)	1	2	2	3	3
	34%	Ultrathon [®] répulsif insectes (crème ou spray) Bushman [®] répulsif (roll-on-gel, dry-gel ou atomiseur)				3	
	50%	Insect Ecran [®] zones infestées adultes (spray) Biovectrol [®] Tropic 2				3	
IR3535⁵ (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	Moustifluid [®] lotion zone tempérée Moustifluid [®] jeunes enfants Moustifluid [®] lingettes Moustikologne [®] haute tolérance (lotion) Pico [®] anti-moustiques Vapo les botaniques insectes [®] (spray) Vendome [®] adultes (spray) Apaisyl [®] répulsif moustique Aptonia [®] spray antimoustique Marie Rose [®] spray Anti-moustique 2en1 Marie Rose [®] spray répulsif antimoustique 8h Kapo [®] répulsif corporel (spray) Tropic lotion repulsive insectes piqueurs Saga Caraïbes [®] Flash frais anti moustique Quies [®] Prebutix [®] lait corporel répulsif Moustirol [®] antimoustiques Moustikill [®] spray antimoustique Cinq sur Cinq [®] famille Medicels [®] Spray répulsif anti-moustiques Labell [®] Spray répulsif anti-moustiques PicSun Antimoustiques Pyrel [®] lotion anti-moustiques Parazeet [®] Zones Tropicales Peaux Sensibles Vulcano [®] spray anti moustiques	1	2	2	3	3
	25%	Cinq sur Cinq [®] zones tempérées (lotion) Cinq sur Cinq Tropic enfants (lotion) Prébutix [®] gel roll'on répulsif extrême zones tropicales Prébutix [®] lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on) Moustifluid [®] lotion haute protection zones tropicales et à risques Manouka [®] lotion (ou roll-on) zone tropicale Akipik [®] lotion anti insectes Anti-moustiques Steripan [®]			2	3	
	30%	Bouclier Insect [®] spray Moustifluid [®] zone tropicale et à risque lotion haute protection Moustifluid [®] kit de protection extrême Medicels [®] Spray répulsif anti-moustiques tropique Stopiq [®] bouclier extrême			2	3	
	35%	Cinq sur Cinq [®] Tropic (lotion)			2	3	
KBR3023⁵ (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%	Centaurea [®] (spray) Insect écran [®] répulsif peau enfant ou famille Moskito guard [®] (spray) Répuls' Total [®] (émulsion) Apaisyl [®] répulsif moustiques haute protection Autan [®] Protection Plus lotion Autan [®] active spray Doctan [®] classique Skin2P Body [®] Insect Free [®]			2	3	3
	25%	Insect Ecran [®] spécial tropiques (spray) Moustidose [®] lait répulsif famille (lait) Moustikologne [®] protection extrême (lotion) Prebutix [®] , lotion répulsive spécial voyageurs Doctan [®] ultra Moustikologne [®] special zones infestées (lotion)			2	3	
PMDRBO⁵ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol)	19 à 20%	Mousticare [®] spray peau, spray famille, lingettes répulsives Biovectrol [®] naturel (spray) Orphea [®] antimoustique (lotion et spray) Anti-pique Puresentiel [®] (spray) Phytosun aroms [®] répulsif moustiques (spray)	1	2	2	3	
	25%	Mousticare [®] zones infestées (spray) Mosi-guard [®] naturel (spray et stick) Spray peau Penn'ty [®] Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3	

Tableau 13 : Répulsifs utilisés dans la prévention des piqûres d'anophèles : composition, présentation et mode d'utilisation ⁽³²⁾

VI. Conclusion

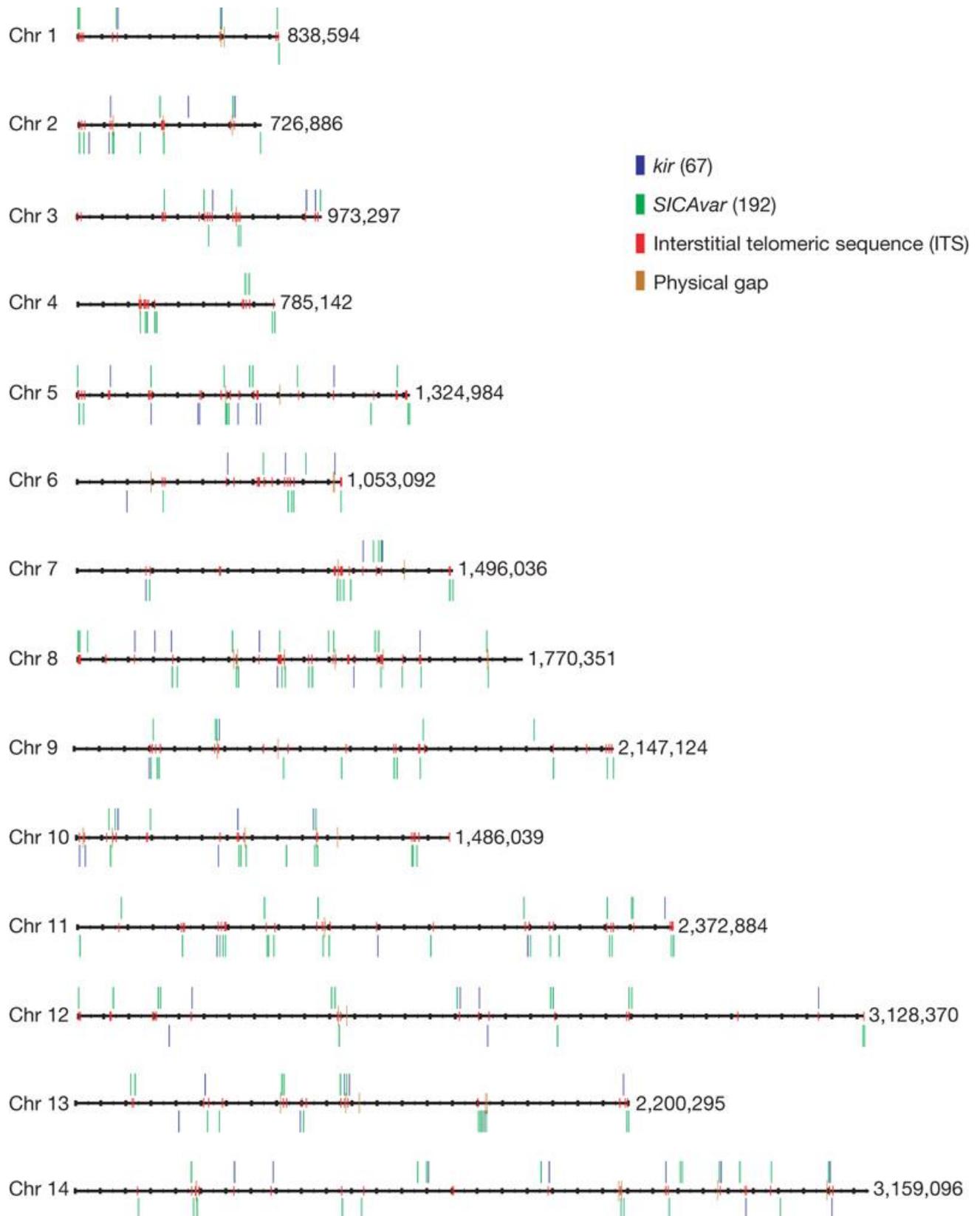
De sa découverte chez le singe en 1930 à aujourd'hui, *P. knowlesi* a fait l'objet de nombreuses études scientifiques, mais ce parasite reste encore assez énigmatique. Sa zone d'endémie est restreinte à l'Asie du Sud-Est, avec une forte concentration d'accès palustres à *P. knowlesi* sur l'île de Bornéo. On sait à ce jour que *P. malariae* est peu présent dans cette zone, et que les cas diagnostiqués comme tels, ont été et sont dus en réalité à *P. knowlesi*. Cette similitude morphologique a retardé l'identification de ce parasite, qui a véritablement toujours été présent, et sous-estimé.

En 2004, la multiplication des cas de paludisme, éveille les autorités sanitaires et la communauté scientifique, aboutissant à l'identification de cette espèce émergente chez l'homme. Tout l'enjeu est de déterminer les facteurs qui lui ont permis d'accélérer sa multiplication et son expansion, faisant de cette espèce plasmodiale la principale à Bornéo. Quels seront les effets de cette pression parasitaire à long terme, sur l'homme et sur les autres espèces plasmodiales ?

P. knowlesi tend à s'étendre à quelques pays d'Asie du Sud-Est limitrophes. Il est difficile de prédire le comportement de cette espèce pour les années à venir, mais dorénavant, il faudra considérer *P. knowlesi* comme la 5^{ème} espèce plasmodiale responsable du paludisme chez l'homme.

VII. Annexe

Génome de *P. knowlesi* ⁽⁷⁵⁾



VIII. Bibliographie

1. AFSSAPS - CNR la Pitié-Salpêtrière, PTU ATU Nominative Malacef (Artésunate), mars 2011
2. Ahmed M A, Cox-Singh J, *Plasmodium knowlesi* – an emerging pathogen, 2015, *Isbt Science Series* 10 (Suppl 1): 134-40. doi:10.1111/voxs.12115
3. ANSM, Résumé des caractéristiques du produit, Riamet 20mg/120mg, 2011
4. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) Campus de Parasitologie-Mycologie, Enseignement paludisme 2015 <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
5. Barber BE, Bird E, Wilkes SC, William T, and al. *Plasmodium knowlesi* malaria during pregnancy, *J Infect Dis.*, 2015 Apr 1;211(7):1104-10
6. Barber BE, William T, Grigg MJ, and al. A prospective comparative study of *knowlesi*, *falciparum* and *vivax* malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *P. vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy, 19 October 2012, *Clin. Infect. Dis.*
7. Barber BE, William T, Jikal M, Jilip J, *Plasmodium knowlesi* malaria in children, 2011, *Emerg. Infect. Dis.* 17:814–820
8. Butcher G.A, Cohen S, Antigenic variation and protective immunity in *Plasmodium knowlesi* malaria, 1972, *Immunology* 23 (4): 503-21
9. CDC-Centers for Disease Control and Prevention, « CDC - Malaria - About Malaria - Biology », 2015
10. CDC-Centers for Disease Control and Prevention, « CDC - Malaria - About Malaria - History » 2014 <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>
11. CDC-Centers for Disease Control and Prevention, «Laveran and the discovery of the Malaria parasite» 2012
12. Chin W, Contacos PG, Collins WE, and al. Experimental mosquito-transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey, *Am J Trop Med Hyg* 1968;17:355-8
13. CNR, Rapport sur le paludisme, 2015

14. Cordina CJ, Culleton R, Jones BL, *Plasmodium knowlesi*: clinical presentation and laboratory diagnosis of the first human case in a scottish traveler, *Journal of travel medicine*, 2014 Sep-Oct ;21(5):357-60
15. Cox-Singh J, Davis T, Lee K-S, and al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening, *Clin Infect Dis* 2008;46:165-71
16. Cox-Singh J, Hiu J, Lucas SB, and al. Severe malaria - a case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings: a case report, *Malaria Journal*, 2010;9:10. doi:10.1186/1475-2875-9-10
17. Cox-Singh J, Singh B, *Knowlesi* malaria: newly emergent and of public health importance? *Trends in parasitology*. 2008;24(9):406-410
18. D'Acremont V, Genton B, Greub G, Tests diagnostiques rapides (TDR) : la panacée pour le praticien ?, 2011, *revue médicale suisse*, 294, 984-990
19. Daneshvar C, Davis T, Cox-Singh J, and al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection, 2009, *Clinical Infectious Diseases*, 49:852–860
20. Daneshvar C, Davis T, Cox-Singh J, and al. Clinical and parasitological response to oral chloroquine and primaquine in uncomplicated human *Plasmodium knowlesi* infections, *Malaria Journal* 2010, 9:238 doi:10.1186/1475-2875-9-238
21. Divis P, Singh B, Anderios F, and al. Admixture in humans of two divergent *Plasmodium Knowlesi* populations associated with different macaque host species, 2015, *PLoS Pathogens* 11 (5): e1004888
22. Duval Linda, « *Plasmodium* chez les grands singes africains », *Revue de primatologie* 4 | 2012, document 14
23. Ehrhardt J, Trein A, Kremsner P and al. *Plasmodium knowlesi* and HIV co-infection in a German traveller to Thailand, *Malaria Journal* 2013, 12:283
24. Encyclopédie Larousse en ligne, Malaisie
25. Eyles DE, Coatney GR, Getz ME, *vivax*-type malaria parasite of macaques transmissible to man, *Science* 1960;131:1812-3
26. Falconet, Noël. Système des fièvres et des crises selon la doctrine d'Hippocrate, des fébrifuges, des vapeurs, de la goutte, de la peste... Singularités

- importantes sur la petite vérole. De l'éducation des enfants, de l'abus de la bouillie. 1723.
27. Gachot Bertrand, Paludisme, 2004 p33
 28. Gentilini Marc, Martin Danis, and al. Médecine tropicale, Paludisme, chapitre 10, 6ème édition
 29. Hawass Z, Gad YZ, Ismail S, and al. Ancestry and pathology in king tutankhamun's family , 2010, *JAMA* 303 (7): 638
 30. Howard R J, Barnwell J W, and Kao V, Antigenic variation of *Plasmodium knowlesi* malaria: identification of the variant antigen on infected erythrocytes, 1983, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 80 (13): 4129-33.
 31. Imai N, White MT, Ghani AC, and al. Transmission and control of *Plasmodium knowlesi*: A mathematical modelling study, 2014, PLoS Negl Trop Dis 8(7): e2978. doi:10.1371/journal.pntd.0002978
 32. Institut de veille sanitaire, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Recommandations sanitaires pour les voyageurs, juin 2015
 33. Institut de veille sanitaire, Comment signaler et notifier le paludisme, 2007, <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Paludisme/Comment-signaler-et-notifier-le-paludisme>
 34. Institut Pasteur, « Le gène de résistance à l'artémisinine formellement identifié » décembre 2014, <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/paludisme-le-gene-resistance-l-artemisinine-formellement-identifie>
 35. Institut Pasteur, Paludisme - Symptômes, traitement et recherche paludisme. 2013, <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/paludisme>.
 36. Institut Pasteur, Recommandations par pays, <http://www.pasteur.fr/fr/map>
 37. Iriart X, Berry A, *Plasmodium knowlesi*: A new *Plasmodium* implicated in human malaria. What is the risk for travellers?, mars 2012, feuillets de biologie, Vol LIII 305
 38. Jiram AI, Vythilingam I, NoorAzian YM, and al. Entomologic investigation of *Plasmodium knowlesi* vectors in Kuala Lipis, Pahang, Malaysia, 2012 Jun 22, *Malaria Journal*;11:213

39. Joy DA, Feng X, Mu J, and al. Early origin and recent expansion of *Plasmodium falciparum*, 2003, *Science (New York, N.Y.)* 300 (5617): 318-21
40. Kinde-Gazard, Oke J, Gnahoui I, and al. Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé - Le risque de paludisme transfusionnel à Cotonou, Bénin. 2001, John Libbey Eurotext, volume 10, numéro 6, décembre 2000, p 389-90
41. Knowles R, Das Gupta BM. A study of monkey-malaria, and its experimental transmission to man. *Ind Med Gaz* 1932;67:301-21
42. Langhorne J, Cohen S. *Plasmodium knowlesi* in the marmoset (*Callithrix jacchus*) *Parasitology*. 1979;78:67–76
43. Laroche R, Hovette P and al. *Neurologie tropicale, Physiopathologie du neuropaludisme*, 1993, p 335-337
44. Le loup G, Malvy D, *Paludisme d'importation*, EMC (Elsevier Mason SAS, Paris), 2010, *Maladies infectieuses*, 8-507-A-15
45. Le Monde.fr « Toutankhamon aurait succombé au paludisme et à une maladie des os ». 16.02.2010
46. Le Monde.fr. « Un paludisme très dangereux émerge en Asie du Sud-Est » 06.11.2014
47. Lee KS, Cox-Singh J, Brooke G, and al. *Plasmodium knowlesi* from archival blood films: further evidence that human infections are widely distributed and not newly emergent in Malaysian Borneo, 2009, *International Journal for Parasitology* 39:1125–1128
48. Lee KS, Cox-Singh J, Singh B, Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections, 2009, *Malaria Journal* ;8:73. doi:10.1186/1475-2875-8-73
49. Lee KS, Divis P, Zakaria SK, Singh B, *Plasmodium knowlesi*: reservoir hosts and tracking the emergence in humans and macaques, 2011, *PLoS Pathog* 7 (4): e1002015. doi:10.1371/journal.ppat.1002015.
50. LeFigaro.fr - Santé « Ils contractent le paludisme sans quitter la France ». 27.08.2008
51. Link L, Bart A, Verhaar N, and al. Molecular Detection of *Plasmodium knowlesi* in a Dutch Traveler by Real-Time PCR , 2012, *Journal of clinical microbiology*, vol 50

52. Macaulay V, and al. Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes. *Science*. 2005;308:1034–1036
53. Millar SB, Cox-Singh J, Human infections with *Plasmodium knowlesi*—zoonotic malaria, 2015, *clinical microbiology and infection*, 21:640-648
54. Mouchet J, Biodiversité du paludisme dans le monde, 2004, pages 12 à 20
55. Moyes C.L, Henry A.J, Golding N, and al. Defining the geographical range of the *Plasmodium knowlesi* reservoir, *PLoS Negl Trop Dis*, 8 (2014), p. e2780
56. Muller M, Schlagenhauf P, 2014, *Plasmodium knowlesi* in travelers, update 2014, *international journal of infectious diseases*
57. Nagel RL, Labie D. Hématologie, La résistance innée au paludisme due aux anomalies de l'hémoglobine, 2003, John libbey eurotext, Volume 8, numéro 6 décembre 2002 p405-13
58. Nau A, Cordier P.Y, Pouliquen G, and al. L'accès palustre : Diagnostic, Critères de gravité, Prise en charge initiale. http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/L_acces_palustre_diagnostic_criteres_de_gravite_prise_en_charge_initiale.pdf
59. Nobelprize.org. Ronald Ross – Biographie http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/ross-bio.html
60. OMS, Comment utiliser les tests de diagnostiques rapides : un guide pour la formation au niveau du village et du district, 2008
61. OMS, Diagnostic du paludisme, TDR, 2014
62. OMS, Directives pour le traitement du paludisme, deuxième édition, 2011
63. OMS, Fiche modèle OMS d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en parasitologie, Quinine, Deuxième édition, 1997
64. OMS, Guidelines for the treatment of malaria, Thrid edition, 2015
65. OMS, La prise en charge du paludisme grave – guide pratique, troisième édition, 2013
66. OMS, Le paludisme chez les enfants de moins de cinq ans, 2013
67. OMS, Le paludisme chez les femmes enceintes, 2013

68. OMS, note d'orientation sur le diagnostic du paludisme dans les contextes de faible transmission, septembre 2014
69. OMS, Paludisme : lutte antivectorielle et protection individuelle, 2006
70. OMS, Paludisme, Résistance aux médicaments antipaludiques, 2014
71. OMS, Rapport Paludisme et VIH : interactions et répercussions sur les politiques de santé publiques, 2005
72. OMS, Rapport sur le paludisme dans le monde, 2014
73. OMS, Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme, 2ème édition, 2014
74. Ozwara H, Langermans JA, Maamun J, and al. Experimental infection of the olive baboon (*Papio anubis*) with *Plasmodium knowlesi*: severe disease accompanied by cerebral involvement. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003;69:188–194
75. Pain A, Böhme U, Berry A. E, and al. « The genome of the simian and human malaria parasite *Plasmodium knowlesi* », 2008, *Nature* 455 (7214): 799-803. doi:10.1038/nature07306
76. Petithory « A propos de la découverte de l'hématozoaire par A. Laveran Bone 1878 Constantine 1880 » 1995, *Histoire des sciences médicales*, tome XXIX, 1, page 57
77. Pinheiro MM, Ahmed MA, Millar SB, and al. *Plasmodium knowlesi* genome sequences from clinical isolates reveal extensive genomic dimorphism, 2015, *PLOS ONE* 10 (4): e0121303. doi:10.1371/journal.pone.0121303
78. Queyriaux B, Pradines B, Hasseine L and al. *Maladies infectieuses/parasitologie*, Paludisme d'aéroport, 2009, 38 : 1106-1109
79. Saïssy JM, Paludisme grave, 2001 p16
80. Sallum M, Peyton E, Harrison B, and al. Revision of the *Leucosphyrus* group of *Anopheles*, 2005, *Revista Brasileira de Entomologia* 49(Supl. 1): 1-152
81. Seilmaier M, Hartmann W, Beissner M, and al. Severe *Plasmodium knowlesi* infection with multi-organ failure imported to Germany from Thailand/Myanmar, *Malaria Journal* 2014, 13:422

82. Siala E, Ben Abdallah R, Bouratbine A, Aoun K, Actualités du diagnostic biologique du paludisme, Revue tunisienne d'infectiologie, janvier 2010, vol4 :5-9
83. Sigma-Tau industrie pharmaceutique, Résumé des caractéristiques du produit, Eurartesim®
84. Singh AP, Ozwara H, Kocken CH, and al. Targeted deletion of *Plasmodium knowlesi* Duffy binding protein confirms its role in junction formation during invasion, Mol Microbiol. 2005 Mar;55(6):1925-34
85. Singh B, Daneshvar C, *Plasmodium knowlesi* malaria in Malaysia, 2010, Med. J. Malaysia 65:166–172
86. Singh B, Daneshvar C, Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*, april 2013, Clinical Microbiology reviews, vol 26 no 2165-184
87. Singh B, Lee KS, Matusop A, and al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings, 2004, Lancet 363:1017–1024
88. Société de pathologie infectieuse de langue française, Recommandations pour la pratique clinique 2007, prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*, Médecine et maladies infectieuses 38(2008) 68-117
89. Tan C.H., Vythilingam I, Matusop A, and al. Bionomics of *Anopheles latens* in Kapit, Sarawak, Malaysian Borneo in relation to the transmission of zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi*, Malaria Journal, 7 (2008), p. 52
90. Tang TT, Salas A, Ali-Tammam M, and al. First case of detection of *Plasmodium knowlesi* in Spain by Real Time PCR in a traveller from Southeast Asia. Malaria J 2010, 9:219
91. Tanizaki R, Ujiie M, Kato Y, 2013, First case of *Plasmodium knowlesi* infection in a Japanese traveller returning from Malaysia, Malaria journal 12:128
92. Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, and al. Multidrug-Resistant *Plasmodium vivax* Associated with Severe and Fatal Malaria: A Prospective Study in Papua, Indonesia. 2008, PLoS Med 5(6): e128
93. Vulliez-Le Normand B, Faber BW, Saul FA, and al. Crystal structure of *Plasmodium knowlesi* Apical Membrane Antigen 1 and its complex with an invasion-inhibitory monoclonal antibody. Carvalho LH, ed. PLoS ONE. 2015;10(4):e0123567

94. Vythilingam I, Hii J, Simian malaria parasites: special emphasis on *Plasmodium knowlesi* and their anopheles vectors in southeast Asia, 2013, Anopheles mosquitoes - New insights into malaria vectors, ISBN: 978-953-51-1188-7, InTech, DOI: 10.5772/54491
95. Vythilingam I, Tan CH, Asmad M, and al. Natural transmission of *Plasmodium knowlesi* to humans by *Anopheles latens* in Sarawak, Malaysia, 2006 May 24, Trans R Soc Trop Med Hyg
96. Wharton R, Eyles D, *Anopheles hackeri*, a vector of *Plasmodium knowlesi* in Malaya, 1961, Science, Jul 28;134(3474):279-80
97. White N.J, *Plasmodium knowlesi*: The fifth human malaria parasite, Clinical infectious diseases (2008) 46 (2): 172-173
98. WHO, Bulletin of the World Health Organization, Malaria, mosquitoes and the legacy of Ronald Ross » volume 85: 2007
99. William T, Menon J, Rajahram G, and al. Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysian Borneo, 2011, Emerging Infectious Diseases, DOI: 10.3201/eid1707.101017
100. Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, and al. Epidemiology of drug-resistant malaria, Lancet Infect Dis. 2002 Apr;2(4):209-18

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Allou
Prénom : Sophie

Titre de la thèse : *Plasmodium knowlesi*, l'émergence d'une 5^{ème} espèce responsable du paludisme chez l'homme.

Mots-clés : *Plasmodium knowlesi*, Paludisme Simien, espèce plasmodiale, *Macaca fascicularis*, *Macaca nemestrina*, *Anopheles leucosphyrus*, *Anopheles latens*, Asie du Sud-Est, Bornéo, Malaisie, émergence, chimioprophylaxie

Résumé : Le paludisme est une maladie infectieuse responsable de 584 000 décès en 2013. Ce problème de santé publique d'envergure mondiale est dû à quatre espèces plasmodiales responsables du paludisme chez l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

Au début des années 2000, l'augmentation significative du nombre de cas de paludisme sur l'île de Bornéo permet l'identification d'une nouvelle espèce: *P. knowlesi*. Auparavant identifiée comme responsable d'un paludisme simien, *P. knowlesi* est à ce jour l'espèce plasmodiale majoritaire sur l'île de Bornéo, et responsable du paludisme chez l'homme.

Ce travail abordera la description du parasite, ainsi que les conditions qui entourent son émergence et sa diffusion. Dans un second temps, les mesures prophylactiques à envisager dans les zones de forte endémie, telles que l'Asie du Sud-Est, seront abordées.

Membres du jury :

Président : Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseurs : Pierrot Christine, Chercheur, Institut Pasteur de Lille
Fréalle Emilie, Praticien hospitalier, CHRU de Lille, Institut Pasteur de Lille

Membre extérieur : Bouttemy Alexis, Docteur en pharmacie, Arras