

Plasmodium vivax sera-t-il un autre tueur en série ?

Stéphane Picot, Anne-Lise Bienvenu

> La morbidité et la mortalité liées au paludisme sont essentiellement causées par *Plasmodium falciparum*. Cependant, il est maintenant clair que *Plasmodium vivax* présente un fort impact médical dans de nombreuses zones d'endémie, à l'exception de l'Afrique. Le neuropaludisme, le syndrome de détresse respiratoire aigu et l'anémie sévère ont été récemment décrits dans différentes situations. Ces complications graves surviennent à un âge plus jeune que ce que l'on observe avec *Plasmodium falciparum*. Les mécanismes physiopathologiques sont encore en discussion dans la mesure où la séquestration des hématies parasitées par *Plasmodium vivax* n'a pas été observée. Il est important d'alerter les cliniciens sur la gravité potentielle de ce paludisme pourtant encore supposé être une « fièvre tierce bénigne ». <



Malaria Research Unit, EA 4170, Faculté de médecine, Université Lyon 1, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France. picot@sante.univ-lyon1.fr

(*P. falciparum*). Il peut aussi être causé par d'autres espèces de *Plasmodium*, dont *Plasmodium vivax* (*P. vivax*). L'objectif de cet article est de montrer l'importance de cette entité nosologique, et de mettre l'accent sur sa gravité potentielle.

Le paludisme aujourd'hui

Le paludisme peut être défini de plusieurs façons : une maladie causée par la présence d'un parasite dans les globules rouges ; une grande endémie à l'échelle de la planète ; une des 3 principales maladies, avec le Sida et la tuberculose, contre lesquelles les grandes organisations (G8, OMS) se proposent de lutter. Mais pour une personne souffrant de cette maladie en zone tropicale, c'est seulement une fièvre douloureuse, coûteuse pour la famille, dont on peut mourir et qui revient sans cesse. L'image du paludisme véhiculée par les médias est celle des enfants africains dont on sait que près de 2 millions meurent chaque année de paludisme, essentiellement faute de soins. Mais le paludisme se limite-t-il à l'Afrique, à l'enfant, à une espèce de parasite ou de moustique ? Les réponses sont en partie dans la description de ce que peut être le paludisme en dehors de cette situation africaine dramatique, par exemple en Asie, en Amérique du Sud, et même en Europe [1]. Le paludisme n'est pas une maladie « négligée » comme la plupart des autres parasitoses, mais certaines formes de cette maladie le sont. Le paludisme n'est pas seulement la terrible maladie causée par *Plasmodium falciparum*

Environ 250 millions de cas annuels, plus d'un million de décès, plus de la moitié des pays de la planète touchée [2] : la litanie des chiffres signifie-t-elle que le sous-développement durable du Sud permet au parasite de gagner la partie ? Que peuvent faire les moustiquaires imprégnées d'insecticides, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (le *nec plus ultra* de la pharmacopée actuelle), et les vaccins souvent « candidats » ? La question reste aujourd'hui sans réponse et l'on constate l'augmentation continue du nombre de cas dans le monde. Le réchauffement climatique sera-t-il le bouc émissaire révélateur de notre incapacité à juguler cette maladie d'un autre âge ? Les questions sont polémiques et les réponses peu convaincantes. En attendant, la maladie évolue, le parasite s'adapte et l'impact médico-social du paludisme augmente. *P. falciparum* résiste bien malgré l'attention que lui portent tant d'équipes. Qu'en est-il alors des autres espèces de parasites responsables du paludisme, et en particulier de *P. vivax* ?

On peut estimer que chaque personne vivant dans une zone de transmission de *P. vivax* va subir entre 10 et

30 accès de paludisme au cours de sa vie. Chaque épisode fait perdre de 5 à 15 jours d'école ou de travail. Le retard scolaire est aggravé par les déficits de capacité d'apprentissage causés par la répétition de ces crises. Dans les zones où l'activité est essentiellement agricole, la perte de productivité au cours de la courte saison des pluies est très néfaste [3]. Enfin, *P. vivax* causerait à lui seul de 71 à 80 millions [4] ou de 132 à 391 millions de cas chaque année [5] selon la méthodologie utilisée pour ces évaluations. Il est très probable que le poids de *P. vivax* ait été longtemps sous-estimé. Ce parasite, dont le génome vient d'être séquencé [6] et dont on comprend mieux les mécanismes de reviviscence, est-il aussi bénin et monomorphe dans son expression clinique qu'on le suppose ? Nous aborderons ici les réponses à ces questions.

Connaît-on *Plasmodium vivax* par son génome ?

Les travaux concernant *P. vivax* sont rares par rapport à l'ampleur de la maladie dans le monde, et ce en raison des difficultés pour obtenir du matériel biologique. Les chercheurs ne parviennent pas à cultiver *in vitro* ce parasite contrairement à *P. falciparum* dont le génome a été publié en 2002. Seuls les primates sont sensibles à cette espèce, mais pas la souris de laboratoire, ce qui complique considérablement les possibilités d'essais. Les patients présentent pour la plupart de faibles quantités de parasites dans le sang. Il aura fallu attendre six ans de plus pour que le génome de *P. vivax* soit séquencé et publié en octobre 2008 [6]. C'est un ancien clone de parasite entretenu au laboratoire qui a été choisi pour être « l'étalon » de description (Salvador 1), comme cela avait été le cas pour *P. falciparum* (3 D7). La pertinence de ce choix est discutable. Ce clone a été isolé à partir d'un patient en 1969 (la souche « Chesson » avait été isolée en 1944 !), conservé congelé pendant plus de 10 ans, et utilisé ensuite pour de nombreux essais d'infection chez différents singes et moustiques. Si *P. vivax* s'adapte aussi bien en fonction des différentes pressions du milieu que *P. falciparum*, alors on peut supposer que les parasites circulants aujourd'hui chez l'homme ne sont plus identiques à ce vieux parasite de laboratoire. Cela est démontré en partie par la variabilité de certains antigènes [7, 8]. *A contrario*, ce clone est très bien connu, ce qui peut éventuellement faciliter l'établissement du lien entre génome et phénotype [9].

P. vivax possède 14 chromosomes pour un génome de 26,8 mégabases et environ 5 500 gènes, comme les autres espèces connues de *Plasmodium*. Le pourcentage en bases G + C est de 41,3 %, proche de celui qui est observé chez la plupart des eucaryotes. Ce pourcentage est différent chez *P. falciparum* (19,4 %). De même, on observe une moindre fréquence des régions de faible complexité chez *P. vivax*, dont on suppose qu'elles permettent l'évasion immunitaire chez *P. falciparum*. Cela voudrait-il dire que *P. vivax* sera moins performant pour échapper à un éventuel vaccin ? Aucun argument ne permet de le confirmer pour l'instant.

Certaines recherches expérimentales concernant *P. vivax* sont basées sur l'utilisation d'un parasite proche phylogénétiquement : *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) [10]. Depuis quelques années, on trouve de plus en plus souvent ce parasite du singe chez l'homme, en particulier en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Thaïlande, au Myanmar et dans certaines îles d'Indonésie. Il est très proche morphologiquement de

P. malariae, mais son rythme de multiplication est plus rapide. Le contact entre l'homme et les vecteurs naturels de *P. knowlesi* s'est fait probablement par l'envahissement progressif des zones forestières par les habitants. Ainsi, on pourrait tirer parti de l'apparition de cette cinquième espèce de parasite comme pathogène de l'homme pour améliorer la connaissance de *P. vivax*. En effet, des analogies cliniques et physiopathologiques pourraient être faites entre ces deux parasitoses, les progrès des connaissances pour l'une pouvant bénéficier à l'autre. Les connaissances concernant la clinique du paludisme causé par cette cinquième espèce progressent vite, et sont traitées en détail par d'autres auteurs [11].

Plasmodium vivax dort-il vraiment ?

P. vivax est capable de former des clones « dormants » dans le foie (hypnozoïtes) qui sont responsables des accès de reviviscence lors de leur réactivation. Ces parasites dormants sont insensibles à la plupart des médicaments, sauf à la primaquine, qui n'est disponible en France que sur autorisation temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'AFSSAPS. Un avis de la Haute Autorité de Santé publique est paru le 17 octobre 2008 à propos de son usage. Depuis quelques années, l'intérêt de ce médicament un peu oublié a été reconsidéré par plusieurs auteurs et un article de synthèse lui a été consacré [12]. La fréquence de « réveil » de ces hypnozoïtes est étroitement liée à la chance qu'aura le parasite d'être capté par un moustique lors de son repas sanguin, assurant ainsi sa transmission. En fonction de la période de l'année au cours de laquelle les moustiques sont présents, les hypnozoïtes sont libérés du foie à un rythme approximativement mensuel (dans les zones où la saison des pluies est pérenne) ou annuel (en cas de saison des pluies courte dans l'année). La piqûre du moustique vecteur pourrait être le « réveil » des hypnozoïtes, comme cela a été démontré en Finlande [13]. En effet, dans les années 1940, environ 0,5 % de la population finnoise était encore porteuse d'hypnozoïtes. À l'occasion de la guerre et de l'exposition des soldats à de nombreuses piqûres de moustique non infectantes, les hypnozoïtes ont été réveillés et ont causé une épidémie soudaine de paludisme dont l'explication est très récente. On peut craindre qu'une telle situation se reproduise à la frontière entre les deux Corée où le nombre de cas autochtones de paludisme ne cesse de s'accroître. Pour d'autres auteurs, la démonstration que les accès de reviviscence sont issus d'un seul clone, alors que les patients sont porteurs de plusieurs clones génétiquement différents, laisse supposer que les parasites disposent d'une horloge interne qui détermine la fréquence de leur réveil [14].

Sévérité clinique du paludisme causé par *P. vivax*

Longtemps le paludisme causé par *P. vivax* a été décrit sous le terme de « fièvre tierce bénigne », en référence à la réapparition des symptômes toutes les 48 heures. Certes, *P. vivax* peut être quatre à cinq fois plus souvent asymptomatique que symptomatique [15]. Cependant, la crise de paludisme causée par *P. vivax* est une épreuve pénible redoutée par les patients porteurs d'hypnozoïtes et soumis à des rechutes. Les épisodes fébriles récurrents caractéristiques de l'infection causée par *P. vivax* (reviviscence) coïncident avec la rupture des schizontes dans la circulation sanguine [16]. Les signes gastro-intestinaux sont plus fréquents qu'avec *P. falciparum* [17], mais la clinique ne permet pas d'orienter vers un diagnostic différentiel entre *P. vivax* et *P. falciparum*.

Données épidémiologiques des cas sévères à *P. vivax*

P. vivax a la réputation de causer des symptômes bénins, alors que *P. falciparum* est réputé pour son caractère meurtrier. Ainsi, lorsqu'un patient se présente avec un paludisme sévère, c'est *P. falciparum* qui est suspecté en priorité. Lorsque l'atteinte causée par *P. vivax* est grave, on suspecte une infection mixte *vivax/falciparum*. Avant l'avènement de la PCR pour la confirmation du diagnostic de l'espèce de *Plasmodium*, l'absence de preuve de coinfection *vivax/falciparum* justifiait que la gravité soit attribuée à la présence de *P. falciparum*. Les données sont rares sur cette question, mais dans une étude concernant 618 cas de paludisme d'importation causé par *P. vivax* chez des voyageurs, 4 étaient sévères (0,6 %), ce qui est environ quatre fois moins qu'avec *P. falciparum* [18]. Une étude plus récente menée en Papouasie-Nouvelle-Guinée a montré que 3,2 % de 1 135 cas causés par *P. vivax* étaient sévères [19]. Dans une étude de plus de 9 500 cas de paludisme dans une zone où toutes les espèces de *Plasmodium* sont transmises, Genton et ses collaborateurs ont montré que *P. vivax* était responsable de 21 % des cas sévères [20] et que 9 % des infections par *P. vivax* étaient sévères. Cette proportion de cas sévères parmi les infections causées par *P. vivax* atteint 14 % (intervalle de confiance 95 % : 15-21) chez les enfants de moins de 2 ans, contre 18 % (intervalle de confiance 95 % : 11-18) pour *P. falciparum*. Une autre étude à grande échelle réalisée en Indonésie a montré que le risque d'infection sévère était plus grand pour *P. vivax* (23 %) que pour *P. falciparum* (20 %) (OR = 1.67, $p < 0,0001$) [21]. Le taux de mortalité pour *P. vivax* (1,6 %) n'était pas différent de la mortalité causée par *P. falciparum* (2,2 %) ($p = 0,126$). S'agit-il d'une virulence particulière des souches de *P. vivax* circulant dans cette zone, d'une sensibilité

de la population, d'un lien avec la forte résistance locale à la chloroquine (65 % d'échecs cliniques) ? L'explication physiopathologique de cette gravité potentielle de *P. vivax* n'est pas encore disponible, mais ces résultats démontrent bien que le dogme de la bénignité de *P. vivax* doit être remis en question. Lors d'une autre étude réalisée en Inde [22], 40 cas de paludisme sévère causés par *P. vivax* parmi 456 infections (9 %) ont été observés, avec une atteinte hépatique pour 23 patients, rénale pour 18 et une anémie sévère pour 13 patients. Cinq malades présentaient un neuropaludisme, 4 une détresse respiratoire, et 2 décès ont été constatés (0,4 %).

P. vivax est donc responsable de formes sévères de paludisme : détresse respiratoire [23], rupture de rate [24], insuffisance rénale [25], hémorragie rétinienne [26], anémie sévère [27], thrombopénie [28], hémoglobinurie [29] et complications cérébrales [30]. Sur 19 cas publiés de rupture de rate au cours du paludisme, 12 étaient dus à *P. vivax*, dont 8 chez des voyageurs. L'anémie est une conséquence directe de l'infection aiguë et un effet à plus long terme des accès de reviviscence. L'étude de Tjitra et ses collaborateurs montre qu'une anémie sévère (hémoglobine inférieure à 5 g/dL) est présente chez 87 % des patients présentant un paludisme sévère causé par *P. vivax* et 73 % en cas d'infection par *P. falciparum* ($p < 0,0001$). Cette proportion est moins élevée dans l'étude de Genton [20] : 19 % dans une zone où la résistance à la chloroquine est quasi nulle. L'hémolyse des hématies parasitées et non parasitées est aggravée par une dysérythropoïèse induite par le parasite [31]. La thrombopénie a été observée chez 65 % de 116 patients hospitalisés au Venezuela, et pour 43 %, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à 60 g/l [32].

Complications pulmonaires

Les personnes exerçant en zone d'endémie ont l'impression que les complications pulmonaires ne sont pas rares, alors que dans la littérature on ne retrouve que 38 cas décrits individuellement, dont au moins 2 mortels. Ces deux patients n'avaient pas bénéficié de ventilation artificielle, et une étude récente démontre l'intérêt d'une ventilation non invasive, facile à réaliser même en zone d'endémie [33]. Cependant, Tjitra [21] rapporte 78 cas de détresse respiratoire, et parmi les 1 613 patients infectés par *P. vivax* étudiés par Genton [20], 5,1 % (82 cas) avaient une détresse respiratoire. Il est donc probable que ces complications pulmonaires soient sous-évaluées. La principale manifestation est un syndrome de détresse respiratoire aiguë, qui apparaît deux à trois jours après le début du traitement. La DL_{CO} diminue progressivement dans les 2 semaines qui suivent le traitement [34] et cela ne semble pas relié à la parasitémie. Les cliniciens doivent être avertis de cette complication possible, dont la composante inflammatoire est probable, survenant au décours du traitement. Le traitement conventionnel de *P. vivax* est basé sur l'utilisation de la chloroquine qui a un effet anti-inflammatoire. La diminution de l'utilisation de ce médicament en raison de l'apparition des résistances de *P. vivax* pourrait s'accompagner d'une augmentation des complications inflammatoires pulmonaires. Cependant, il n'existe pas dans la littérature d'argument pour l'utilisation d'un autre traitement visant à contrôler la réponse inflammatoire. La simple toux est beaucoup plus fréquente, et elle témoigne aussi de cette composante pulmonaire. Associée à la fièvre,

cette toux est un facteur confondant supplémentaire qui risque d'orienter le diagnostic vers une étiologie autre.

Complications cérébrales

Les formes sévères de *P. falciparum* sont nombreuses (neuropaludisme, anémie, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, cytolysé hépatique), la plus meurtrière étant la forme cérébrale. Lorsque l'on s'intéresse à cette entité clinique, la littérature nous convainc que *P. falciparum* est l'exclusif responsable de cette atteinte [35], à tel point que ce parasite fait partie intégrante de la définition du neuropaludisme. Aujourd'hui, aucune définition du neuropaludisme causé par *P. vivax* n'est disponible et aucun traitement spécifique de cette affection n'est proposé sous une forme équivalente aux recommandations françaises pour la pratique clinique.

La littérature fait aussi état depuis 1920 de 45 cas de neuropaludisme causé par *P. vivax*, rapportés individuellement, majoritairement chez les enfants [36]. Des comas, des convulsions, des hémiparésies, des cas de confusion, d'ataxie et de psychose ont été décrits. Le coma aréactif, mentionné dans la définition du neuropaludisme causé par *P. falciparum*, n'est pas décrit pour *P. vivax*. L'étude de Kochar [37] en Inde de l'Ouest montre un taux de mortalité de 18 % lié aux infections sévères causées par *P. vivax* (2 patients décédés sur 11). La mortalité liée à l'atteinte neurologique était de 5 % (2 cas décédés sur les 41 cas rapportés). Bien entendu, les effectifs sont trop faibles pour que les chiffres soient révélateurs d'une situation générale. Quarante-deux patients présentant une infection pure à *P. vivax* ont été admis avec un coma dans l'étude de Tjitra [21], et 4 % des 86 cas sévères dans l'étude de Genton [20].

Il est à noter que ce taux de mortalité doit être aussi interprété en fonction des pays considérés et des conditions de prise en charge médicale disponibles sur place. Un seul cas parmi les 41 est rapporté en Afrique, les autres étant rapportés en Asie. Peut-on supposer que la prémunition induite par la fréquence de *P. falciparum* en Afrique permet aussi une protection contre les manifestations cérébrales de *P. vivax* ? On manque encore d'éléments pour étayer cette hypothèse.

P. vivax au cours de la grossesse

L'impact de l'infection par *P. vivax* au cours de la grossesse ne fait pas encore l'objet d'un consensus. Selon les études, il est possible ou non de démontrer un lien de causalité avec les complications de la grossesse. Cependant, pour certains auteurs, l'infection pendant la grossesse induit un retentissement sur la croissance fœtale dû à un dysfonctionnement placentaire, responsable d'une réduction du poids de naissance de l'ordre de 110 grammes (à comparer à 170 grammes pour *P. falciparum*) [38]. Mais c'est certainement l'anémie chronique causée par *P. vivax* qui a les conséquences les plus régulières sur la grossesse en zone d'endémie.

Mécanismes physiopathologiques des complications causées par *P. vivax*

La séquestration des hématies parasitées au niveau de la microcirculation cérébrale et la réaction pro-inflammatoire qui en découle sont des

mécanismes physiopathologiques admis et caractéristiques du paludisme grave de *P. falciparum*. Mais les mécanismes physiopathologiques de l'infection causée par *P. vivax* sont moins bien connus.

Cette séquestration dans la microcirculation cérébrale n'a pas été retrouvée au cours de l'infection par *P. vivax*. Cependant, il faut se rappeler que les autopsies sont extrêmement rares dans les zones de transmission et qu'il n'existe pas de modèle animal vraiment proche du neuropaludisme causé par *P. vivax*. Le potentiel pro-inflammatoire de *vivax* semble plus important que celui de *falciparum* en phase aiguë de la maladie d'après les rares données dont on dispose : une surproduction de TNF (*tumor necrosis factor*) a été observée 30 à 45 minutes avant l'apparition de la fièvre ; une corrélation entre le niveau sérique d'interleukine 10 (IL-10) et d'IL-12 et la densité parasitaire a été démontrée en Turquie [39]. Que manque-t-il à *P. vivax* pour être aussi peu délétère malgré une réaction inflammatoire importante ? La réponse à cette question pourrait être utile à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des deux types d'infection.

Des publications récentes s'accordent sur la séquestration des hématies parasitées par *P. vivax* dans la microcirculation pulmonaire [34], ainsi que sur la capacité d'agrégation des leucocytes par le sérum de patients en phase paroxystique [41]. Cette adhésion se ferait par interaction avec le récepteur de la chondroïtine sulfate, comme cela se passe au niveau du placenta. Les malades avec des signes pulmonaires présentent une réduction du volume vasculaire au niveau des capillaires pulmonaires. La reperfusion induite par le traitement s'accompagne d'une fragilisation de la membrane alvéolo-capillaire et des complications pulmonaires secondaires au traitement peuvent survenir. La ventilation non invasive est utile, mais des études cliniques sont nécessaires pour mieux prendre en charge ce syndrome particulier.

Conclusion

Plasmodium vivax est un parasite de l'homme plus ancien que *P. falciparum* et qui a donc probablement perdu une partie de sa pathogénicité au cours de cette longue coévolution. En effet, la forme hypnozoïte est asymptomatique et pourrait donc être considérée comme une forme d'adaptation qui demande un temps long de coévolution. Cependant, *P. vivax* continue probablement à exprimer sa virulence au niveau de la microcirculation post-capillaire dans les poumons et dans le cerveau essentiellement. Il est peu probable que ce parasite ait acquis récemment une nouvelle virulence, mais la description plus attentive et mieux documentée sur le plan biologique des cas de paludisme dans le monde montre avec de plus en plus

d'acuité que *P. vivax* ne doit pas être systématiquement considéré comme responsable d'une maladie bénigne. Outre les situations d'urgence, qui restent rares par rapport au poids global de la maladie palustre, *P. vivax* est délétère par sa répartition géographique très vaste, sa chronicité et son pouvoir anémiant. L'apparition des résistances aux médicaments accentue le potentiel de pathogénicité du parasite. Les porteurs d'hypnozoïtes risquent d'être encore plus nombreux, assurant une réserve biologique importante pour le parasite. De plus, l'utilisation à grande échelle des nouveaux médicaments anti-paludiques risque d'accélérer la sélection des clones de *P. falciparum* et de *P. vivax* multi-résistants. Il est certainement temps que des recommandations spécifiques pour le paludisme causé par *P. vivax* soient proposées aux niveaux national et international. L'absence d'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour la primaquine, vieux médicament efficace contre les hypnozoïtes et dont la toxicité potentielle a été un obstacle à son développement en France alors qu'il est très utilisé dans d'autres pays, est toujours une limite à une prise en charge complète de ces patients [11]. ♦

SUMMARY

Plasmodium vivax infection: not so benign

Morbidity and mortality during malaria are mostly due to *Plasmodium falciparum* infection. However, it becomes clear that *Plasmodium vivax* is responsible for a dramatic toll in many endemic areas except Africa. Cerebral malaria, severe respiratory distress and severe anaemia were recently reported from different settings, with severe disease peaking at an earlier age than those of *Plasmodium falciparum*. Since infected red blood cells sequestration was not reported with *Plasmodium vivax* infection, mechanisms at the origin of these complications are still a matter of debate. The major issue addressed in that paper is to alert clinicians on the potential severity of this "benign tertian fever". ♦

RÉFÉRENCES

1. Picot S. Is *Plasmodium vivax* still a paradigm for uncomplicated malaria? *Med Mal Infect* 2006 ; 36 : 406-13.
2. World Health Organization. *World Malaria Report 2008*. Geneva : WHO, 2008.
3. Picard J, Mills A. The effect of malaria on work time: analysis of data from two Nepali districts. *J Trop Med Hyg* 1992 ; 95 : 382-9.
4. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, et al. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 64 : 97-106.
5. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, et al. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 327-36.
6. Carlton JM, Adams JH, Silva JC, et al. Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nature* 2008 ; 455 : 757-63.
7. Ntumngia FB, McHenry AM, Barnwell JW, et al. Genetic variation among *Plasmodium vivax* isolates adapted to non-human primates and the implication for vaccine development. *Am J Trop Med Hyg* 2009 ; 80 : 218-27.
8. Labie D. Polymorphismes de *Plasmodium vivax*. Comment les interpréter ? Quelles incidences en santé publique aujourd'hui ? *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 123-4.
9. Collins WE, Sullivan JS, Jeffery GM, et al. The Chesson strain of *Plasmodium vivax* in humans and different species of *Aotus* monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 2009 ; 80 : 152-9.

10. White NJ. *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 172-3.
11. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 165-71.
12. Oliver M, Simon F, de Monbrison F, et al. New use of primaquine for malaria. *Med Mal Infect* 2008 ; 38 : 169-79.
13. Huldén L, Huldén L. Dynamics of positional warfare malaria: Finland and Korea compared. *Malar J* 2008 ; 7 : 171.
14. Chen N, Auliff A, Rieckmann K, et al. Relapses of *Plasmodium vivax* infection result from clonal hypnozoites activated at predetermined intervals. *J Infect Dis* 2007 ; 195 : 934-41.
15. Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, et al. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native Amazonian populations. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 66 : 641-8.
16. Karunaweera ND, Wijesekera SK, Wanasekera D, et al. The paroxysm of *Plasmodium vivax* malaria. *Trends Parasitol* 2003 ; 19 : 188-93.
17. Elliott JH, O'Brien D, Leder K, et al. Imported *Plasmodium vivax* malaria: demographic and clinical features in nonimmune travelers. *J Travel Med* 2004 ; 11 : 213-7.
18. Mühlberger N, Jelinek T, Gascon J, et al. Epidemiology and clinical features of vivax malaria imported to Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Malar J* 2004 ; 3 : 3-5.
19. Barcus MJ, Basri H, Picarima H, et al. Demographic risk factors for severe and fatal vivax and falciparum malaria among hospital admissions in northeastern Indonesian Papua. *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 984-91.
20. Genton B, D'Acremont V, Rare L, et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med* 2008 ; 5 : 881-9.
21. Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e128.
22. Kochar DK, Das A, Kochar SK, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India. *Am J Trop Med Hyg* 2009 ; 80 : 194-8.
23. Tan LK, Yacoub S, Scott S, et al. Acute lung injury and other serious complications of *Plasmodium vivax* malaria. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 449-54.
24. Jiménez BC, Navarro M, Hueriga H, et al. Spontaneous splenic rupture due to *Plasmodium vivax* in a traveler: case report and review. *J Travel Med* 2007 ; 14 : 188-91.
25. Prakash J, Singh AK, Kumar NS, et al. Acute renal failure in *Plasmodium vivax* malaria. *J Assoc Physicians India* 2003 ; 51 : 265-7.
26. Choi HJ, Lee SY, Yang H, et al. Retinal haemorrhages in vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004 ; 98 : 387-9.
27. Rodríguez-Morales AJ, Sánchez E, Vargas M, et al. Is anemia in *Plasmodium vivax* malaria more frequent and severe than in *Plasmodium falciparum*? *Am J Med* 2006 ; 119 : e9-10.
28. Obaldía N 3rd. Clinico-pathological observations on the pathogenesis of severe thrombocytopenia and anemia induced by *Plasmodium vivax* infections during antimalarial drug efficacy trials in *Aotus* monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 3-13.
29. Lawn SD, Krishna S, Jarvis JN, et al. Case reports: pernicious complications of benign tertian malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003 ; 97 : 551-3.
30. Ozen M, Gungor S, Atambay M, et al. Cerebral malaria owing to *Plasmodium vivax*: case report. *Ann Trop Paediatr* 2006 ; 26 : 141-4.
31. Wickramasinghe SN, Looareesuwan S, Nagachinta B, et al. Dyserythropoiesis and ineffective erythropoiesis in *Plasmodium vivax* malaria. *Br J Haematol* 1989 ; 72 : 91-9.
32. Rodríguez-Morales AJ, Sánchez E, Vargas M, et al. Occurrence of thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 130-1.
33. Agarwal R, Nath A, Gupta D. Noninvasive ventilation in *Plasmodium vivax* related ALI/ARDS. *Intern Med* 2007 ; 46 : 2007-11.
34. Anstey NM, Handojo T, Pain MC, et al. Lung injury in vivax malaria: pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and posttreatment alveolar-capillary inflammation. *J Infect Dis* 2007 ; 195 : 589-96.
35. Marsden PD, Bruce-Chwatt LJ. Cerebral malaria. *Contemp Neurol Ser* 1975 ; 12 : 29-44.
36. Beg MA, Khan R, Baig SM, et al. Cerebral involvement in benign tertian malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 67 : 230-2.
37. Kochar DK, Saxena V, Singh N, et al. *Plasmodium vivax* malaria. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 132-4.
38. Nosten F, McGready R, Simpson JA, et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet* 1999 ; 354 : 546-9.
39. Hemmer CJ, Holst FG, Kern P, et al. Stronger host response per parasitized erythrocyte in *Plasmodium vivax* or ovale than in *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health* 2006 ; 11 : 817-23.
40. Zeyrek FY, Kurcer MA, Zeyrek D, et al. Parasite density and serum cytokine levels in *Plasmodium vivax* malaria in Turkey. *Parasite Immunol* 2006 ; 28 : 201-7.
41. Karunaweera N, Wanasekera D, Chandrasekharan V, et al. *Plasmodium vivax*: paroxysm-associated lipids mediate leukocyte aggregation. *Malar J* 2007 ; 6 : 62.

TIRÉS À PART

S. Picot