

Plasmodium knowlesi
La 5^{ème} espèce de *Plasmodium* humain?

Antoine Berry

Service de Parasitologie-Mycologie

CHU Toulouse

Un peu d'histoire

- Découvert en 1930 de *P. knowlesi* chez un macaque (Knowles et Das Gupta à Calcutta)
- En 1932 transmission expérimentale à l'homme (Knowles et Das Gupta)
- Utilisé pour traiter la neurosyphilis dans les années 30
- 1965: 1^{er} cas de transmission naturelle à l'homme (Malaisie /CDC Atlanta)

Histoire contemporaine

- En 2004, à Kapit, Bornéo en Malaisie, 208 cas de paludisme

		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

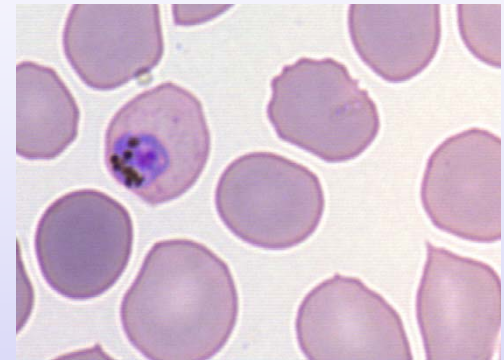
} 57 % *P. knowlesi*

Singh B., Lancet 2004

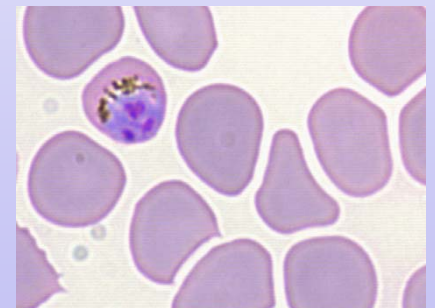
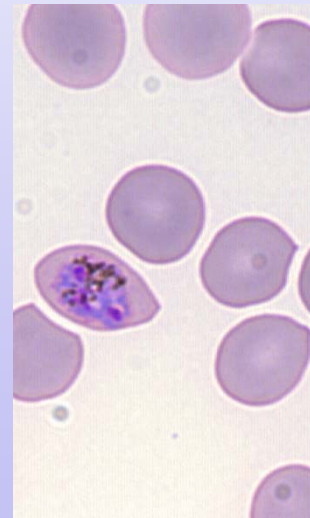
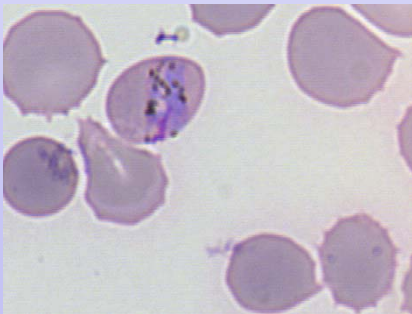
Le parasite - morphologie

- Les formes âgées ressemblent à *P. malariae*

Trophozoïtes âgées et schizontes

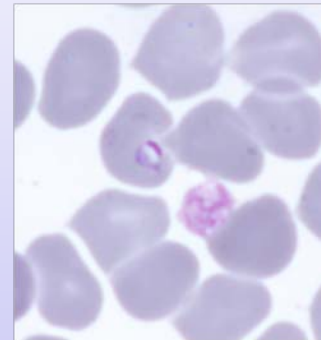
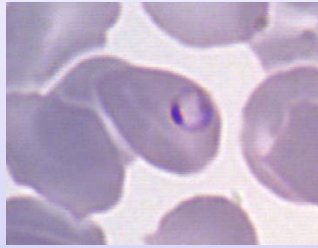


« bande équatoriale »

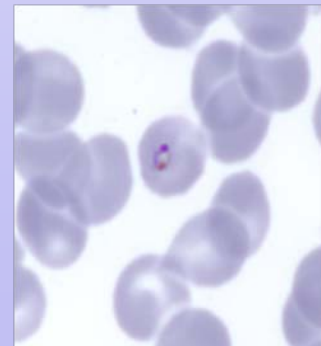
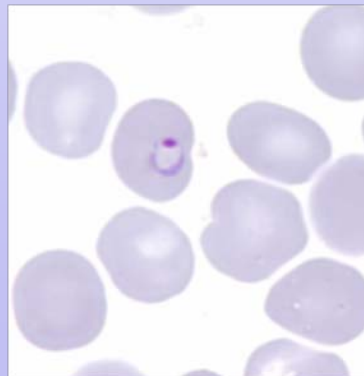


Le parasite - morphologie

- Les formes jeunes ressemblent à *P. falciparum*



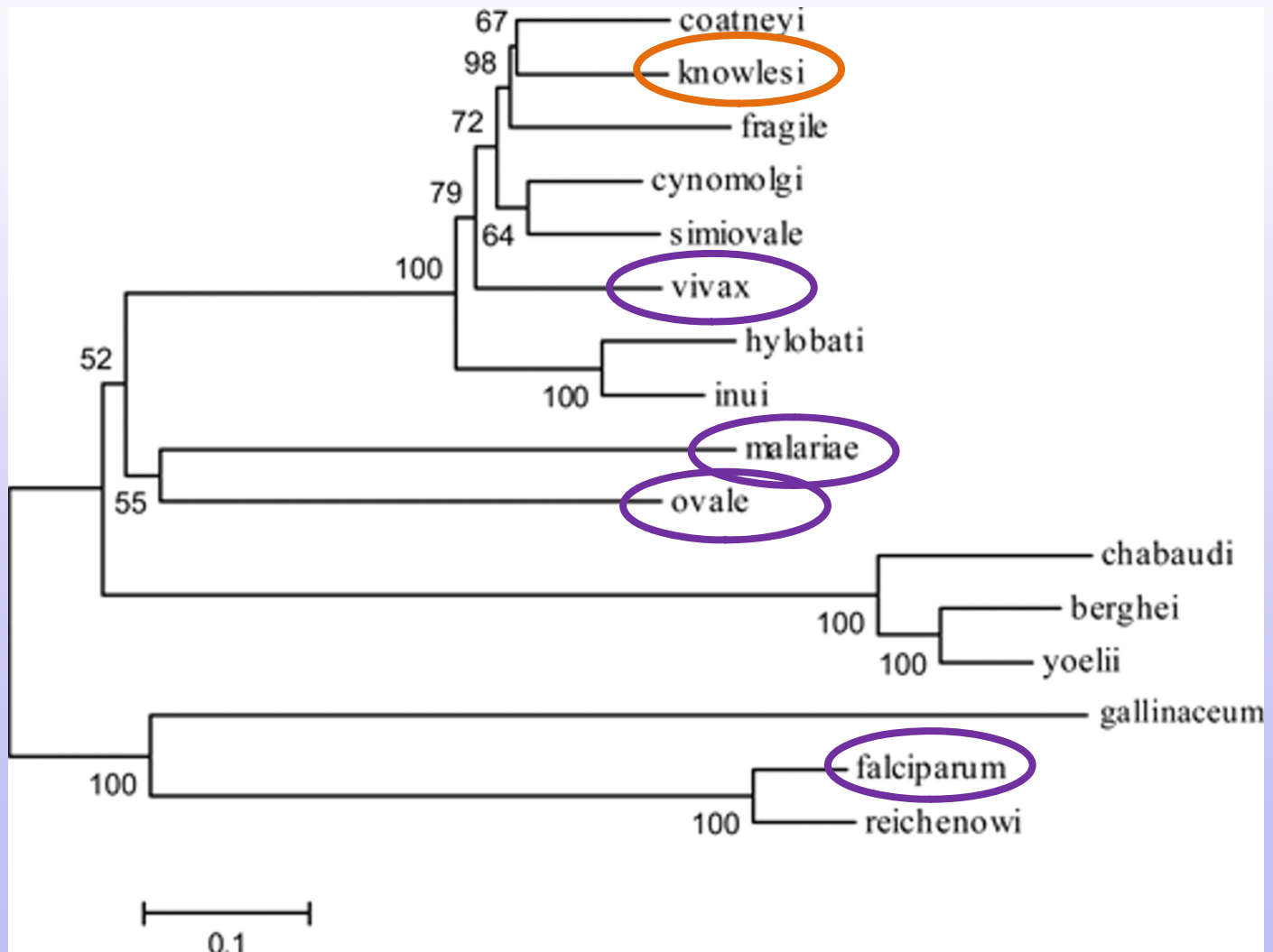
Trophozoïtes jeunes



Le parasite - biologie

- Cycle érythrocytaire de 24 heures
- Pas d'hypnozoïte dans le foie
- Sujets Duffy négatifs sont très probablement protégés de *P. knowlesi*

Le parasite - phylogénie



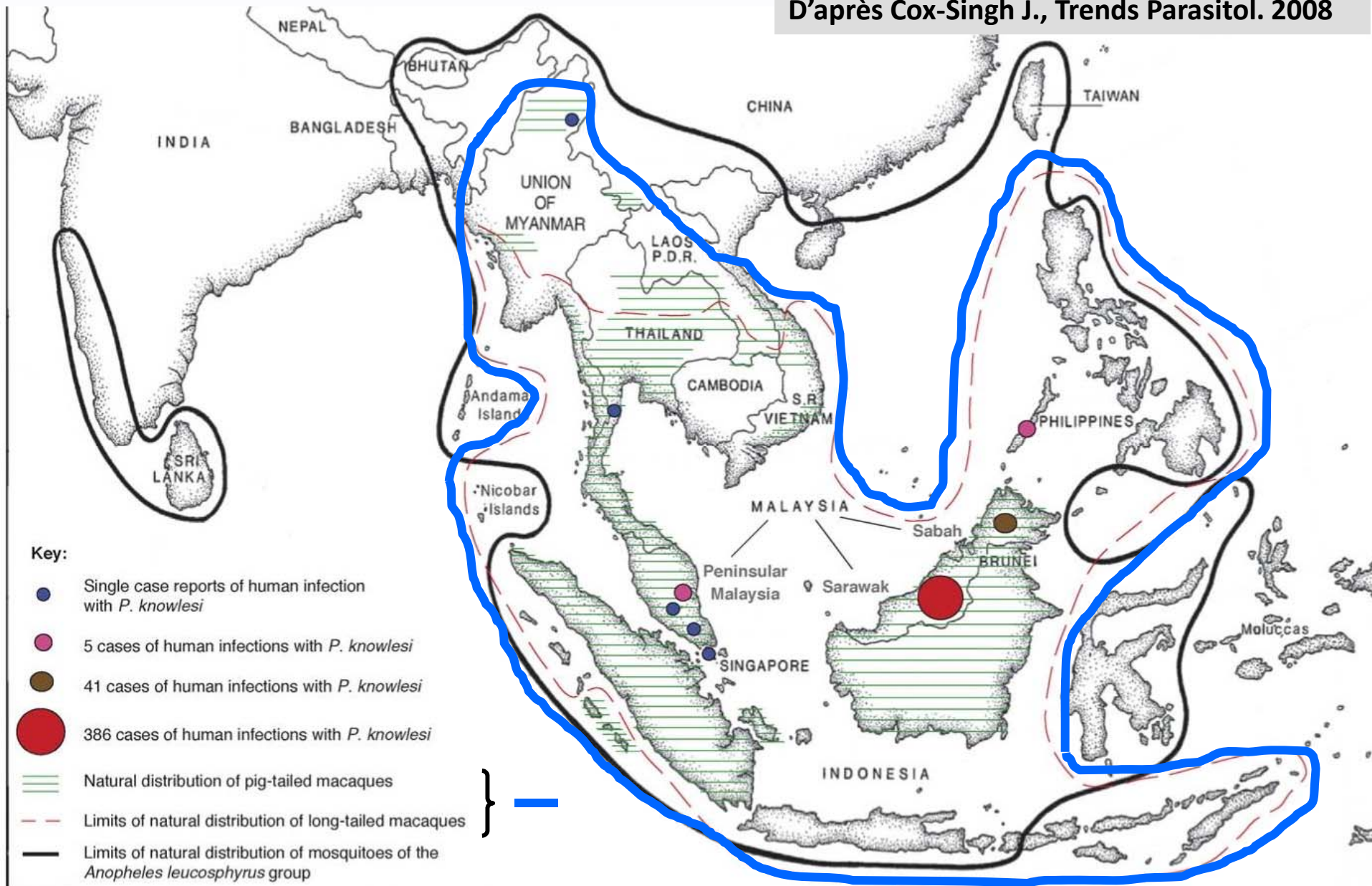
Hôtes/Vecteurs

- **Macaques**
 - Macaque à longue queue
 - Macaque à queue de cochon
- **Anophèles**
 - Complexe *A. leucosphyrus*

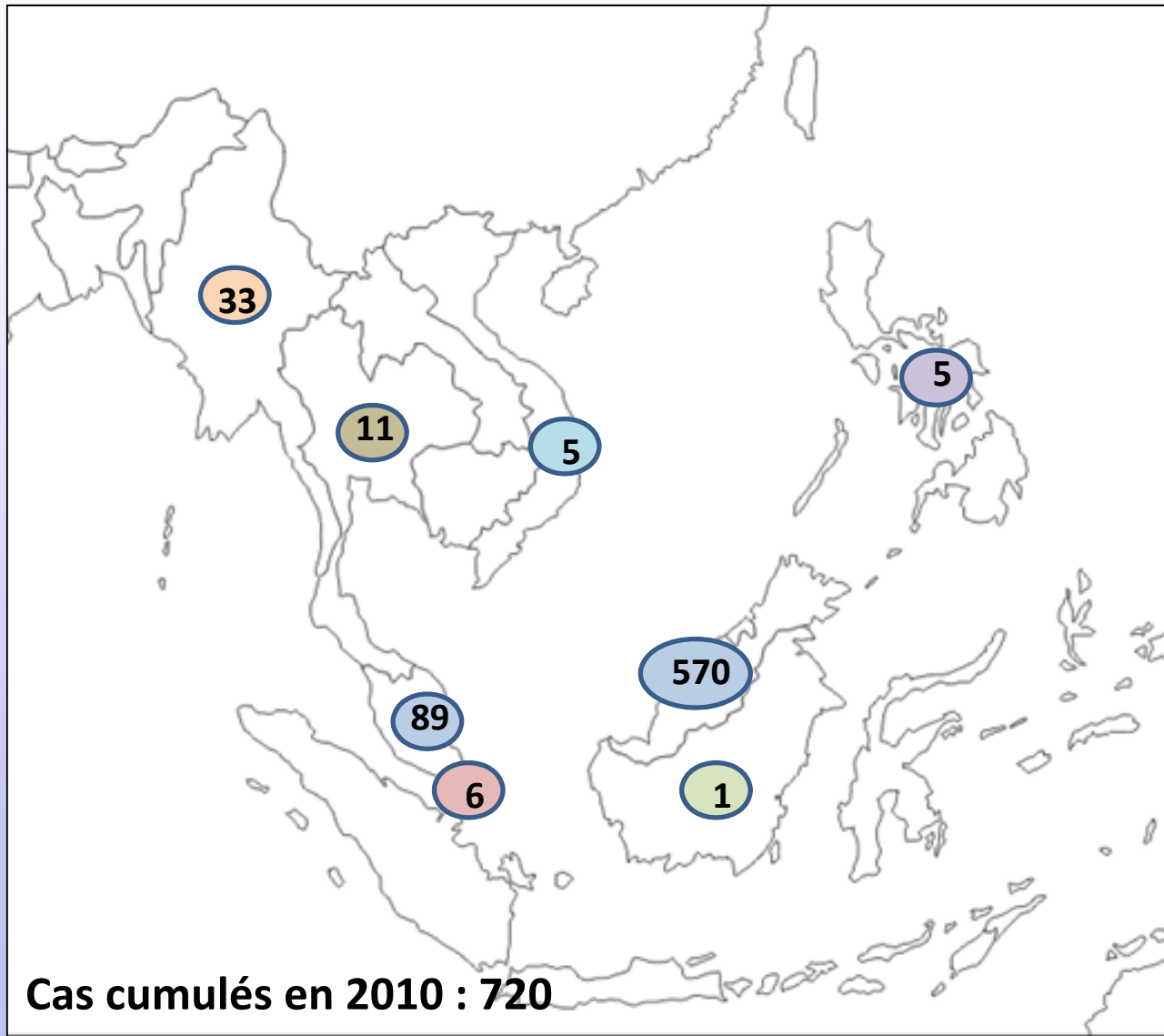


Répartition géographique

D'après Cox-Singh J., Trends Parasitol. 2008



Répartition géographique

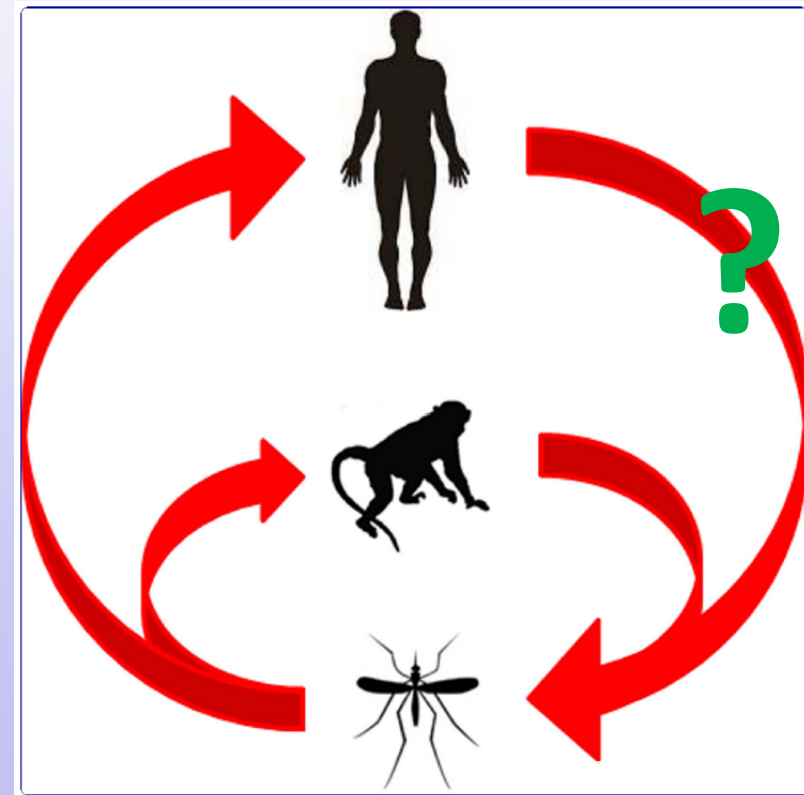


Cas importés / pays occidentaux

Malaisie /Bornéo	3
Malaisie/péninsu.	2
Indonésie/Bornéo	1
Philippines	1
Thaïlande	1
Total	8

Origine et évolution

- Zoonose ancienne, méconnue faute d'outils diagnostiques adaptés
- 5^{ème} espèce humaine ?
 - Singe ⇒ Homme
 - Homme ⇒ Homme ?
 - Non observée naturellement
 - Séjour en forêt ou lisière
 - Pb de contact Hommes infectés / vecteurs ou de capacité vectorielle



D'après Yakob L., Malaria J. 2010

Origine et évolution

▪ Evolution

⇒ Déforestation contact Homme / vecteur

⇒ D'autres vecteurs compétents plus anthropophiles

- Cycle selvatique
- Cycle « urbain » ⇒ captation-spéciation

Clinique

A partir de 152 patients admis pour paludisme à l'hôpital de Kapit, Bornéo (2006-2008).

Symptômes	P. k (n = 107) %	P. f (n = 24) %	P. v (n = 21) %
Fièvre	100	92	95
Céphalées	94	87	52
Douleurs abdominales	52	37	24
Diarrhée	29	47	33
Toux	56	55	48
Myalgie	88	79	90
Fréquence respiratoire	26	25	27
Hépatomégalie	24	29	17
Splénomégalie	15	20	24

Biologie

A partir de 152 patients admis pour paludisme à l'hôpital de Kapit, Bornéo (2006-2008).

	P. k (n = 107) médiane	P. f (n = 24) médiane	P. v (n = 21) médiane
Parasitémie (parasites/ μ L)	1387 (0.02%)	26 781 (0.3%)	4258 (0.05%)
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
TGO (IU/L)	36	26	27
Glycémie (mmol/L)	6,2	6,4	6,2

Formes cliniques

- Sur 107 accès à *P. knowlesi*:
- 90.7 % accès simples
 - 9.3 % accès graves (définition OMS)
 - 1.8 % décès (IC 95%, 0.2 - 6.6 %)

	Accès sévères % (n)	Décès % (n)
Hyperparasitémie (> 100 000/ μ L)	61 (18)	100 (7)
Etat de choc (TAS < 80 mmHg)	44 (18)	71 (7)
Détresse respiratoire (FR >30/min ou SAO ₂ < 94%)	71 (17)	86 (6)
Insuffisance rénale (creat. > 265 μ mol/L)	56 (18)	86 (7)
Ictère (bilirubine totale > 43 μ mol/L)	59 (17)	100 (6)
Atteinte neurologique	0 (18)	0 (7)
Anémie sévère (Hg <7.1 g/dL)	0 (18)	0 (7)
Hyperlactémie (lactates > 6 mmol/L)	25 (12)	66 (3)

Cox-Singh J., CID 2008; Daneshvar C., CID 2009; Lee CE., Med J Malaysia 2010;
Kuo MC., Taiwan Epid Bull 2009

P. knowlesi d'importation

Pays d'infection	Zone de séjour	Pays d'importation	Année	Parasit.	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

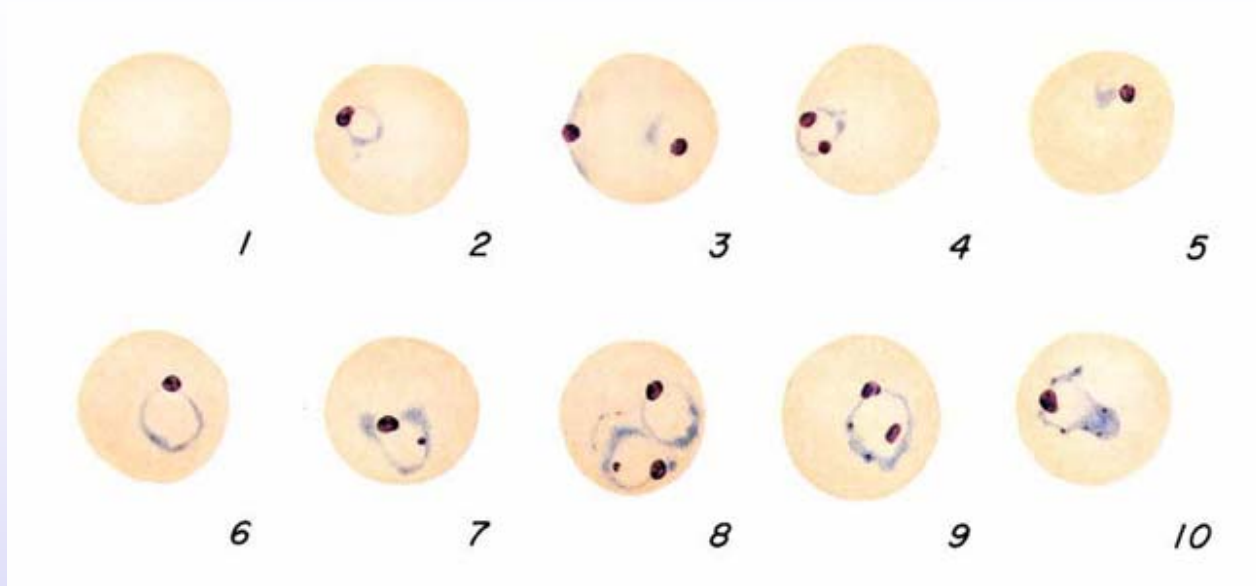
Diagnostic et traitement

- Diagnostic : difficile
 - Savoir y penser : *P. malariae* d'Asie du Sud Est
 - Faible parasitémie
 - Morphologie
 - Tests rapides :
 - HRP2 : négatif
 - Pan LDH, Pv LDH, aldolase : positifs
 - PCR : attention aux PCR spécifiques de *P. vivax*
- Traitement : Chloroquine

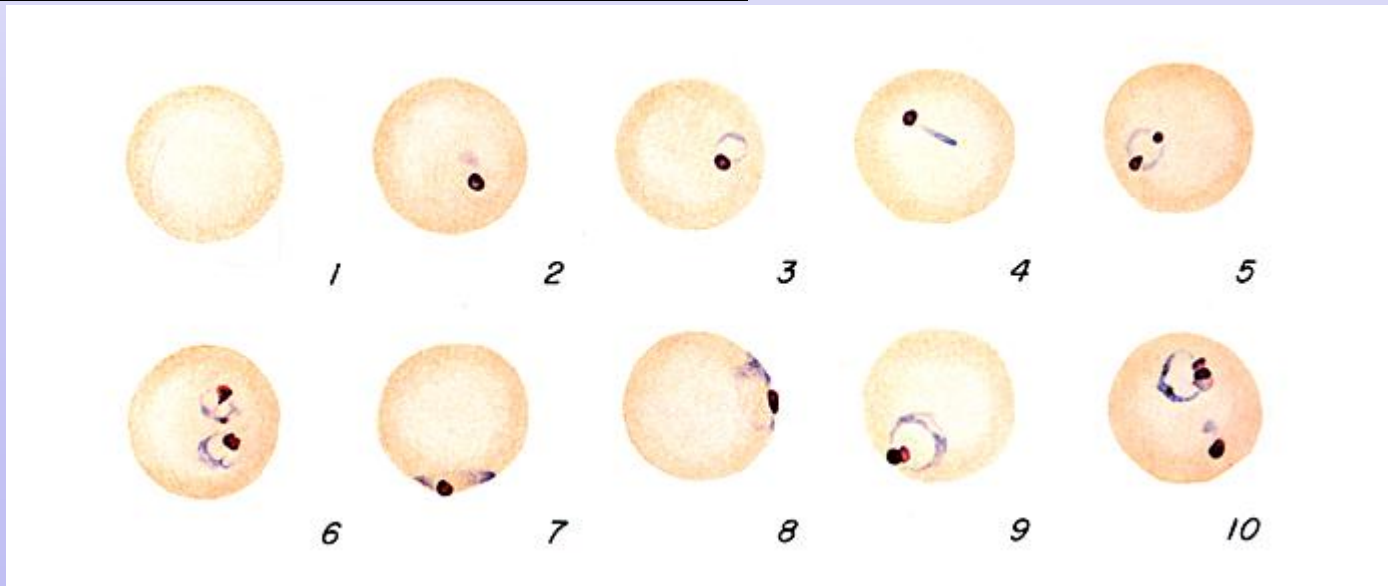
En conclusion

- Paludisme ancien de découverte récente
- Maladie émergente ?
- Risque faible en terme de paludisme d'importation mais sous estimé
- Diagnostic difficile
- Potentiellement grave

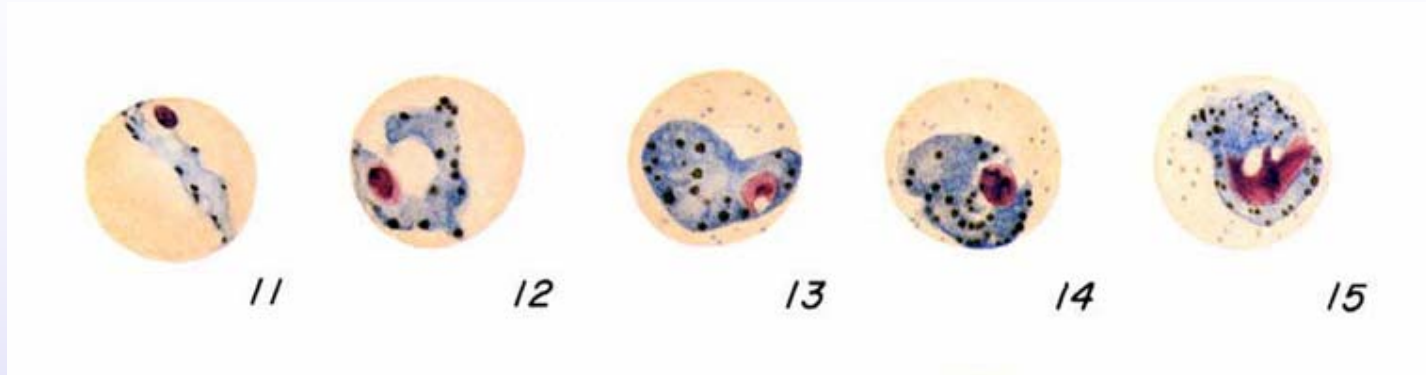
Trophozoïtes jeunes de *P. knowlesi*



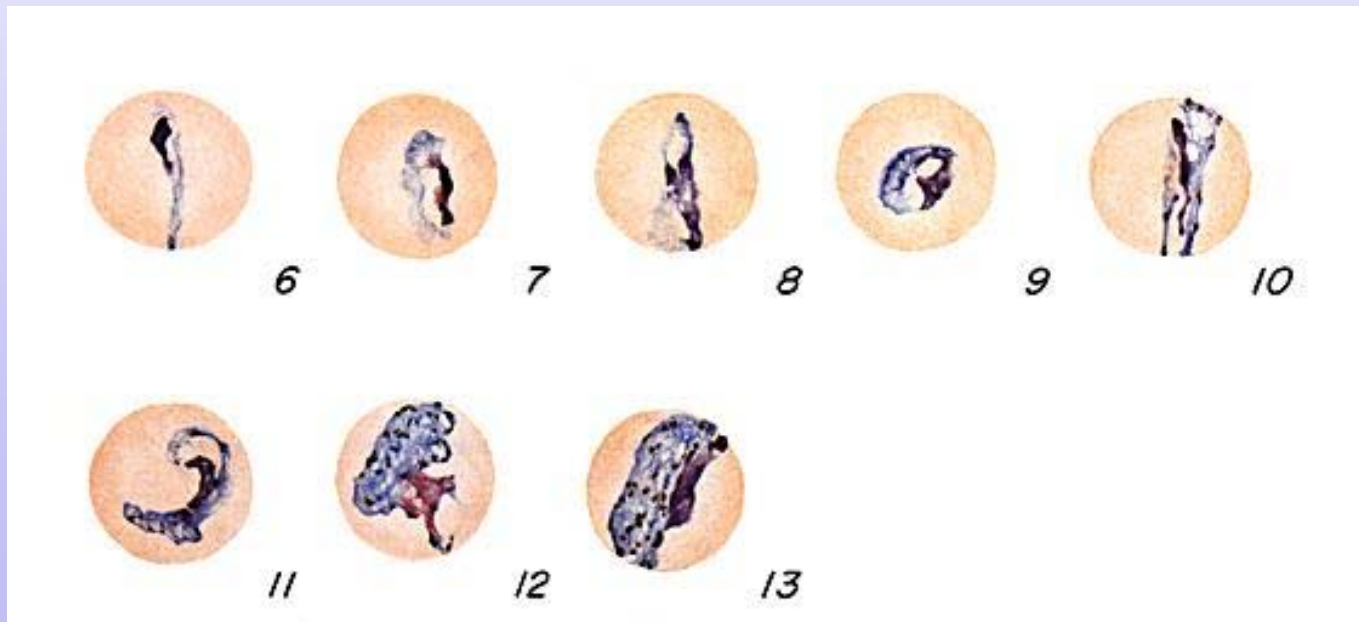
Trophozoïtes jeunes de *P. falciparum*



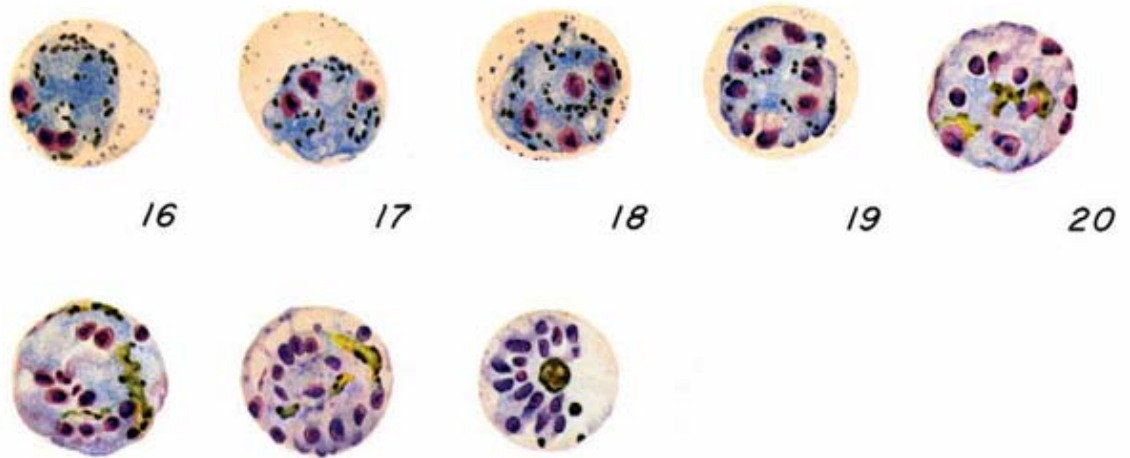
Trophozoïtes âgés *P. knowlesi*



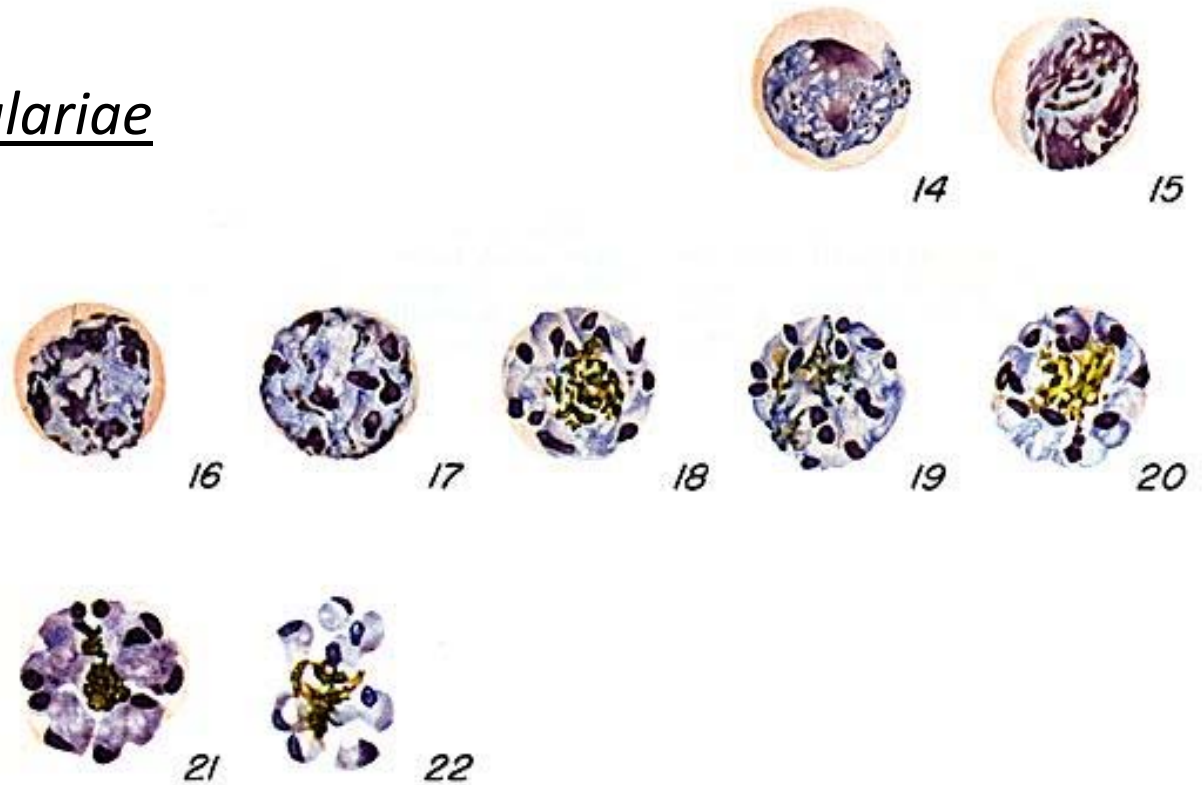
Trophozoïtes âgés de *P. malariae*



Schizontes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. malariae*



Gamétocytes de *P. knowlesi*



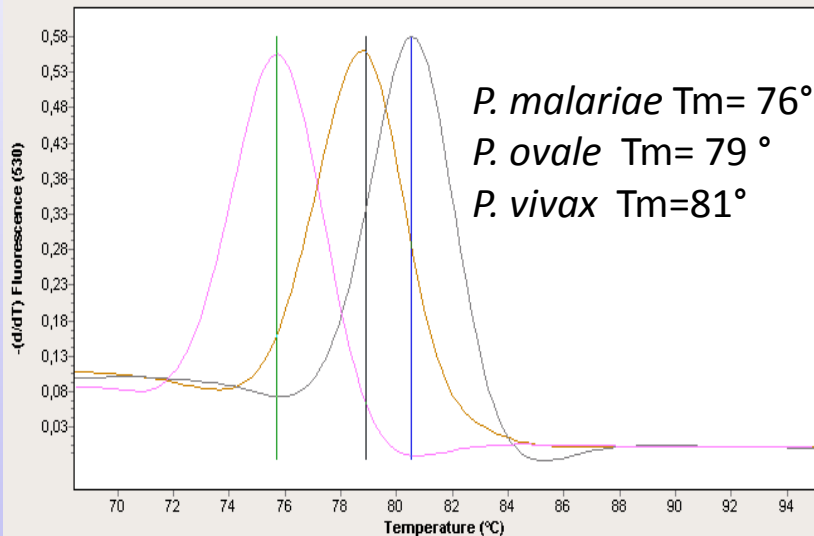
Gamétocytes de *P. malariae*



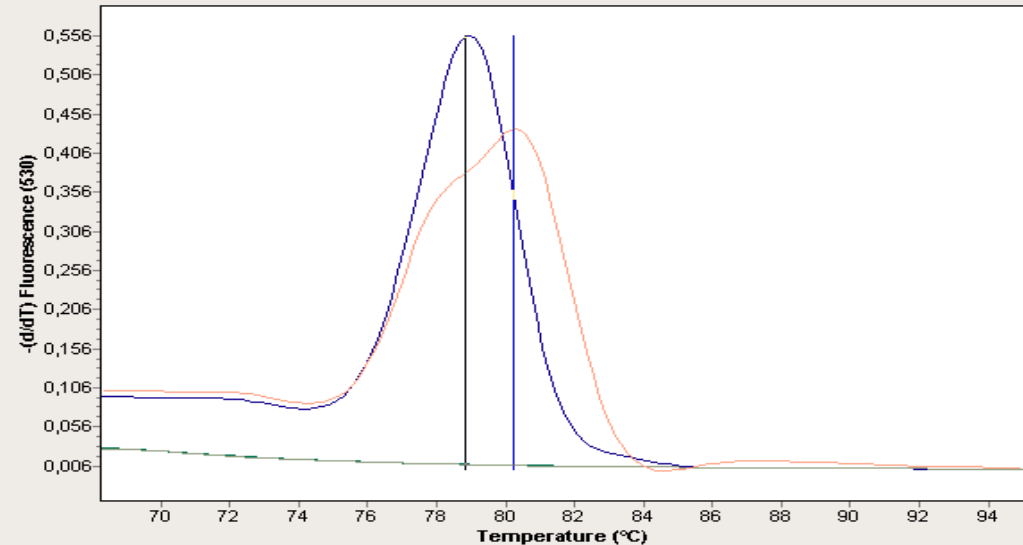
CHU Toulouse: PCR et séquençage

- PCR genre *Plasmodium* : positive
- PCR *P. falciparum* : négative
- PCR « 3 espèces » : positive

Melting Peaks



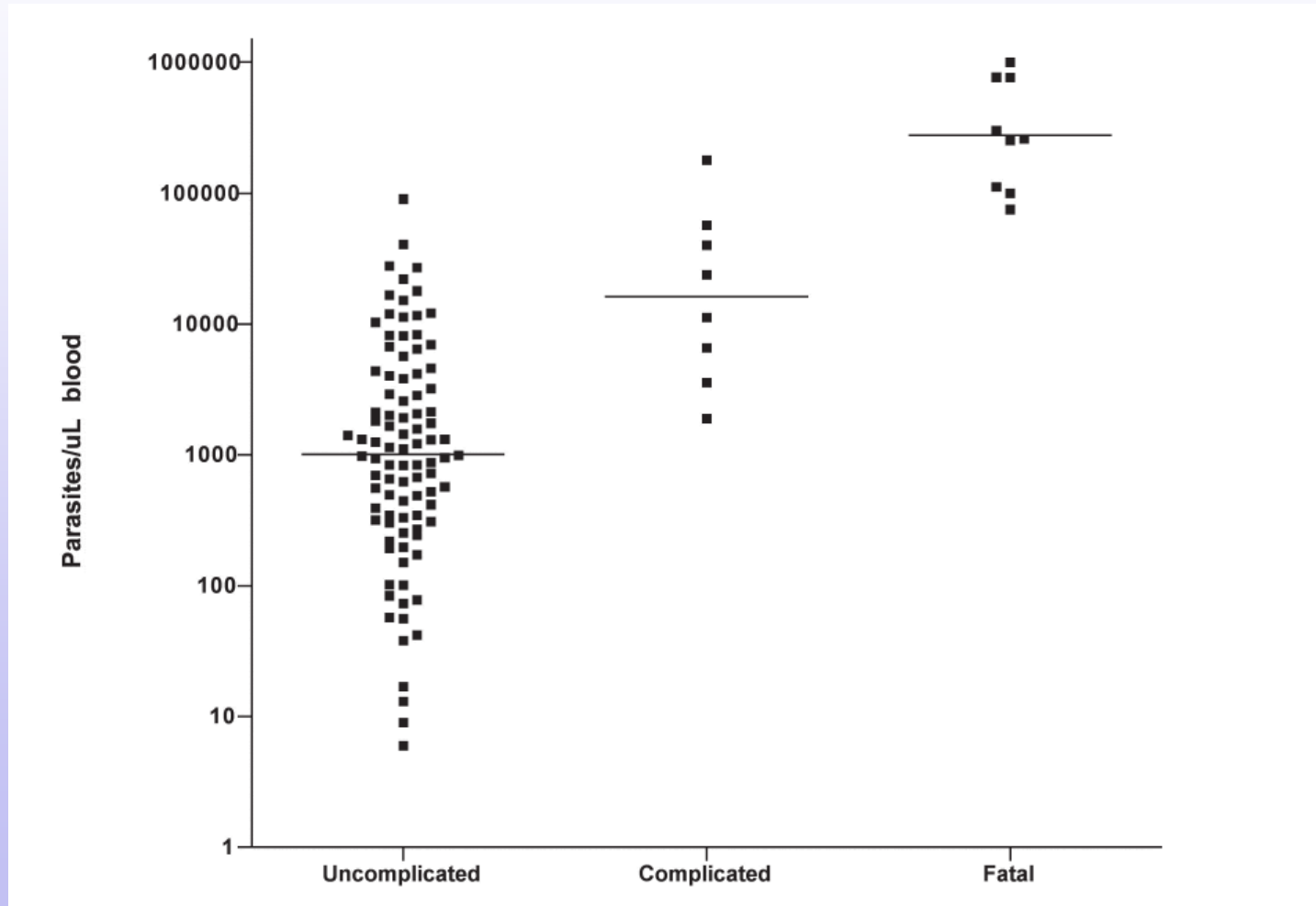
Melting Peaks



- Séquençage (cox1 et cytb): *P. knowlesi*

Formes cliniques

- Hyperparasitémie statistiquement associée aux formes graves et létales



D'après Cox Singh J. 2011

Bandelette antigénique

- Palutop (HRP2/Pan et *Pv*LDH):
Positif pour Pan et *Pv*LDH

