

# Paludisme dû à *Plasmodium vivax* en Amazonie brésilienne : quelques aspects de son épidémiologie, de ses manifestations cliniques et des réactions immunitaires naturellement acquises.

C.T. Daniel-Ribeiro (1), M.V. Guimarães Lacerda (2) & J. Oliveira-Ferreira (1)

(1) Centro de Pesquisas, Diagnóstico e Treinamento em Malária – Fundação Oswaldo-Cruz et Laboratório de referência para a Malária na Região Extra-Amazonica - Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Ministério da Saúde. Av. Brasil 4365, Pavilhão Leônidas Deane – 5º andar. Mangueiras, Rio de Janeiro – CEP 21045-900, RJ – Brasil. Brésil.  
Tel & Fax (5521) 3865-8145. E-mail: ribeiro@ioc.fiocruz.br

(2) Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Av. Pedro Teixeira, 25. Manaus - CEP 69.040-000, AM – Brasil.

Les auteurs dédient ce travail à WLADIMIR LOBATO PARAENSE, un maître de la parasitologie.

Manuscrit n° 3215 bn. "Conférences du centenaire de la SPE".

**Summary:** *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: some aspects of its epidemiology, clinical spectrum and naturally induced immune responses.

*Malaria was a nationwide problem in Brazil in the 40's. However, during the late fifties a national and successful campaign gained strength in the country, decreasing malaria to its lowest level by 1960, when only 36,9 thousand cases were registered. Although the Malaria Eradication Program of the Ministry of Health in Brazil succeeded by the late 60's in freeing the majority of the country from malaria transmission, it was unable to contain the rapid spread of the disease in the Amazon Basin. In the 1970's the Amazon region witnessed a huge transformation. Colonization programs sponsored by the government, mining exploration, massive migration and the construction of roads and dams brought a new reality for which the area was not prepared. The last data available show that in 2007, the Amazon registered around 450 thousand cases, 99.9% of the national cases. P. vivax has been reported as representing around 80% of all malaria cases. P. vivax is thought to cause little mortality but like P. falciparum, P. vivax accounts for vast amounts of morbidity and for huge burdens on the prosperity of endemic communities. However, in the last few years a pattern of unusual clinical complications with fatal cases associated with it have been reported in Brazil and is a matter of tremendous concern in the Brazilian community of malariologists. In addition, the emergence of P. vivax strains resistant to chloroquine and primaquine in some reports needs to be further investigated. In contrast, asymptomatic infections by P. falciparum and P. vivax were detected in epidemiological studies in the states of Rondonia and Amazonas. Seropidemiological studies investigating the type of immune responses elicited in naturally exposed populations to several malaria vaccine candidates in Brazilian populations have also been providing important information on whether immune responses specific to those antigens are generated in natural infections and their immunogenic potential as vaccine candidates. In fact ultimate test of a malaria vaccine will be determined in field trials under natural conditions of parasite exposure.*

**Résumé :**

*Dans les années 40, le paludisme, au Brésil, est un problème national. Vers la fin des années 50, les résultats d'une campagne efficace menée dans l'ensemble du pays améliorent la situation, ramenant, aux environs de 1960, le paludisme à son plus bas niveau, avec seulement 36900 cas enregistrés. Le Programme d'éradication du paludisme, mis en place par le Ministère de la santé vers la fin des années 60, réussit à éliminer la transmission dans la majeure partie du pays, mais se révèle incapable de s'opposer à une progression rapide de la maladie dans le bassin amazonien. Dans les années 70, cette région est le théâtre de grandes transformations. Les programmes de colonisation financés par le gouvernement, la recherche et l'exploration minières, les migrations massives ainsi que la construction de routes et de barrages, engendrent une réalité nouvelle à laquelle la région n'est pas préparée. Les dernières données disponibles montrent, qu'en 2007, on compte 450000 cas de paludisme dans la région amazonienne, soit 99,9 % des cas de tout le pays. P. vivax est donné comme responsable d'à peu près 80 % de tous ces cas. Une faible mortalité lui est attribuée, mais, comme P. falciparum, P. vivax est la cause d'une importante morbidité et représente un lourd fardeau pesant sur la prospérité des communautés où il est endémique. De plus, ces dernières années, un certain nombre de complications cliniques inhabituelles sont apparues, avec des cas mortels associés à P. vivax; ce problème est préoccupant pour les nombreux spécialistes brésiliens. D'autre part, enfin, des souches de P. vivax résistantes à la chloroquine et à la primaquine ont été signalées dans certains rapports, nécessitant une étude plus approfondie du phénomène. En revanche, des infections asymptomatiques dues à P. falciparum et à P. vivax ont été détectées lors d'études*

**autochthonous malaria  
epidemiology  
immune response  
morbidity  
vivax malaria  
vivax variants  
Brazilian Amazon  
South America**

**paludisme autochtone  
épidémiologie  
réaction immunitaire  
morbidité  
paludisme vivax  
variants de vivax  
Amazonie brésilienne  
Amérique du Sud**

épidémiologiques effectuées dans les états de Rondonia et Amazonas. D'autres études séro-épidémiologiques concernant le type de réactions immunitaires apparues au Brésil dans des populations naturellement exposées à plusieurs antigènes candidats-vaccins contre le paludisme, ont également fourni d'importantes données permettant de savoir si des réactions immunitaires spécifiques à ces antigènes pouvaient être déclenchées par les infections naturelles. Ces études ont également permis d'apprécier le potentiel immunogène de ces candidats-vaccins. En fait, ce sont les essais de terrain, dans des conditions naturelles d'exposition aux parasites, qui permettront, au final, de mesurer l'efficacité d'un vaccin contre le paludisme.

## Historique

Aujourd'hui, au Brésil, le paludisme est toujours un problème de santé publique. Au début des années 40, on évaluait à 6 millions de personnes, soit approximativement 20 % de la population, le nombre d'individus infectés chaque année (10). Suite à la lutte contre la maladie et aux mesures mises en place dans le but, à l'époque, de l'éradiquer, le nombre de cas de paludisme diminue au fil des années, jusqu'en 1961 (36 912 cas, figure 1). À partir du milieu des années 60, le Brésil connaît un processus rapide et anarchique de colonisation de la région amazonienne et le mouvement migratoire qui en découle entraîne une augmentation progressive des cas déclarés. Les chiffres les plus importants sont enregistrés en 1999 (637 470 cas), au moment où le Gouvernement met en place un projet d'intensification des actions du Programme national de lutte axé sur le diagnostic et le traitement précoces.

Les principaux objectifs de ce projet visent à réduire l'incidence du paludisme, la morbidité (y compris les formes sévères de la maladie), la mortalité, ainsi qu'à supprimer la transmission du paludisme dans les zones urbaines de la capitale des états de l'Amazonie légale (Acre, Amazonas, Amapá, Mato Grosso, Maranhão, Pará, Roraima, Rondônia, Tocantins), tout en maintenant le *statu quo* de la maladie dans les régions où l'on a réussi à l'éradiquer. Pour cela, le *Secretaria de Vigilância Sanitária* (SVS) du Ministère de la santé met l'accent sur le développement d'un réseau de postes de diagnostic/traitement dans la région amazonienne, ce qui donne, en chiffres : 3 077 laboratoires de diagnostic et 40 528 agents en fonction en 2006 (29), au lieu des 1 182 laboratoires et des 2 656 agents de lutte existants ou en poste en 1999.

Il est important de souligner que, bien que le principal vecteur (*Anopheles darlingi*) soit présent sur à peu près 80 % de la surface totale du pays, l'incidence des cas de paludisme au Brésil se trouve aujourd'hui presque exclusivement (99 %) limitée au bassin amazonien où une combinaison de facteurs favorise la transmission de la maladie et perturbe l'utilisation des procédures standard de lutte (56). Cependant, la transmission du paludisme n'est pas répartie de manière homogène au sein de cette région. En effet, 74 (9,2 %) des 807 municipalités amazoniennes comptent 80 % de la totalité des cas enregistrés et seulement 3 (0,4 %), 26 % de tous les cas amazoniens (29).

De très récentes données préliminaires (début de l'année 2008), obtenues par le Programme de lutte contre le paludisme, semblent indiquer une diminution de 30 % de la transmission dans les états de Acre, Amapá, Amazonas. Cette diminution concerne non seulement *P. falciparum*, mais aussi, et plus curieusement, *P. vivax* (Pedro Luis TAUIL – *Universidade de Brasília*, communication personnelle). D'après TAUIL,

afin de tirer tous les enseignements de ce genre de résultats dans le but d'améliorer et de consolider les actions de lutte contre le paludisme, nous devons essayer d'analyser et de comprendre les résultats positifs de la même manière que nous nous efforçons de comprendre les échecs des mesures de contrôle et l'aggravation de la situation en matière de transmission du paludisme.

## Changements intervenus dans les prévalences respectives de *P. falciparum* et *P. vivax*

Au Brésil, 3 espèces de plasmodiums sont en cause : *P. vivax* (presque 80 % des cas enregistrés), *P. falciparum* (à peu près 20 %) et *P. malariae* (une infime proportion des cas). Aucune transmission de *P. ovale* n'est à noter. Leônidas Deane, un des plus éminents spécialistes du paludisme dans le monde, avait l'habitude de dire que la SUCAM (*Superintendência de Campanhas*, l'organisme national de lutte contre le paludisme au Brésil, jusqu'à sa fusion avec la *Fundação Serviços Especiais de Saúde Pública*, pour devenir la *Fundação Nacional de Saúde – FNS* dans les années 80) avait « éradiqué » *P. malariae* du Brésil en changeant simplement de méthode de diagnostic (passage du frottis sanguin à la goutte épaisse), car il est très difficile, voire impossible de différencier *P. malariae* de *P. vivax* sur goutte épaisse, en cas de faible parasitémie.

Même si l'on considère qu'au Brésil la prévalence de *P. malariae* est peut-être sous-estimée, nous aimerions attirer l'attention du lecteur sur un premier fait important : la prévalence prédominante du paludisme à *P. vivax* sur celui à *P. falciparum* est un phénomène relativement récent (années 90) qui vient d'être, ou qui a été, très probablement, renforcé par la pression exercée par le Programme national de lutte contre le paludisme basé sur le diagnostic et le traitement précoce des accès. En effet, comme les gamétocytes de *P. falciparum* n'apparaissent dans le sang périphérique qu'après 8 à 10 jours, un diagnostic rapide et un traitement adéquat peuvent empêcher la transmission d'une manière plus efficace que dans le cas du paludisme *P. vivax* dont les gamétocytes sont présents dans

Figure 1.

Nombre de cas de paludisme enregistrés par an dans l'Amazonie brésilienne (99% des cas brésiliens) selon les espèces plasmodiales en cause. Notez la proportion en diminution progressive des cas due au *P. falciparum*.  
Number of malaria cases registered yearly in the Brazilian Amazon (99.9% of the Brazilian cases) according to the causing plasmodial species. Notice the progressively decreasing proportion of cases due to *P. falciparum*

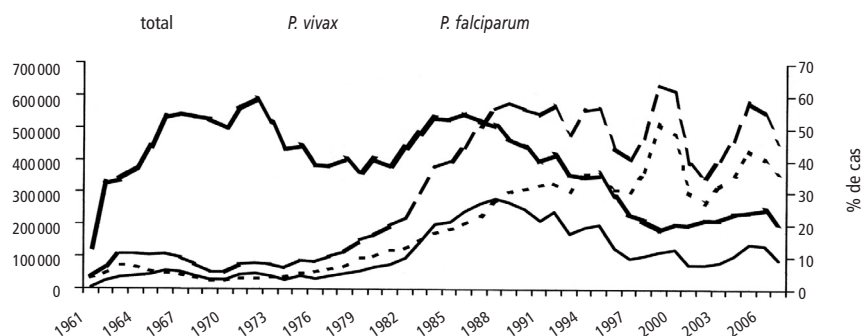
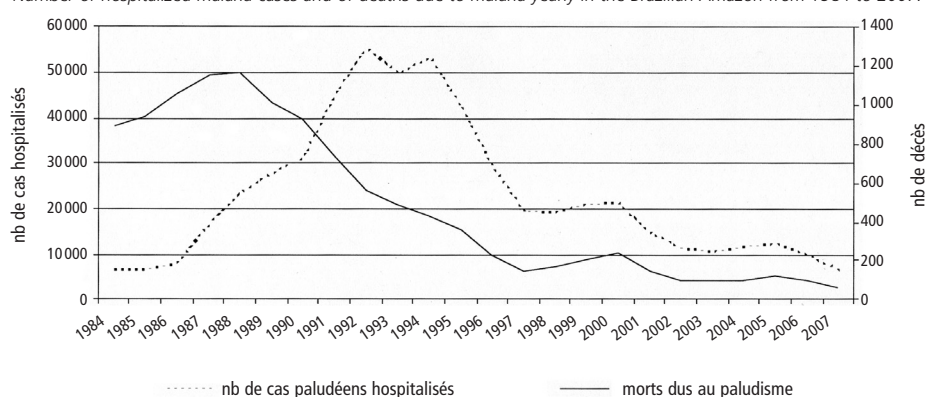


Figure 2.

Nombre de cas de paludisme hospitalisés et décès due au paludisme par an dans l'Amazonie brésilienne de 1984 à 2007.  
Number of hospitalized malaria cases and of deaths due to malaria yearly in the Brazilian Amazon from 1984 to 2007.



le sang périphérique dès les 3 premiers jours de la phase exoérythrocytaire (13). La prévalence relative des 2 principales espèces de plasmodiums transmises au Brésil se situait autour de 50 % en 1988. À partir de 1990 (44,3 % de cas dus à *P. falciparum*), la situation change et une prédominance record des cas dus à *P. vivax* est atteinte en 1999 (82,4 % des cas contre seulement 18,6 % dus à *P. falciparum*). En même temps, le nombre total des cas rapportés atteint également un pic depuis le moment où ce nombre a commencé d'augmenter pour la première fois (37 000 en 1961 contre 68 000 en 1962) après l'adhésion du Brésil au Programme d'éradication proposé par l'OMS (figure 1).

## Une diminution du nombre des cas de paludisme grave au Brésil

Dans la région amazonienne, grâce probablement au diagnostic et au traitement précoces de la maladie et à la diminution de la transmission de *P. falciparum*, le nombre d'hospitalisations a chuté (de 53 450 en 1994 à 6 736 en 2007, figure 2) ainsi que le nombre de décès (de 897 en 1984 à 64 en 2007, figure 3 (19)). Cela signifie que, même si le nombre de cas enregistrés en 2007 est toujours plus important que celui enregistré en 2001 et 2002, après l'intensification des mesures de contrôle, les cas de paludisme apparus au Brésil sont très vite diagnostiqués et traités (56,7 % de tous les cas de paludisme enregistrés en 2006 dans la région amazonienne sont traités dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes – BRITO-LADISLAU, SVS, Ministère de la santé, communication personnelle). Ce fait diminue à la fois la transmission et l'apparition de cas compliqués.

Un exemple de la morbidité du paludisme au Brésil illustrant bien la situation actuelle a été récemment fourni par le travail de FERNANDES *et al.* (21), lesquels ont étudié l'anémie palustre chez 127 patients infectés par *P. falciparum* et 74 par *P. vivax*, dans 2 localités (Belém et Paragominas) de l'état amazonien de Pará. Un seul cas d'anémie sévère est mentionné par les auteurs (et, qui plus est, associé à une infection à *P. vivax* et non à *P. falciparum*). Aucun autre patient faisant partie de cette étude a été hospitalisé pour anémie ou pour une tout autre raison. Le faible taux d'hospitalisation pendant cette période (de 2001 à 2003) correspond à la situation globale de l'état de Pará au même moment : forte diminution du nombre total de cas de paludisme (279 303 en 2000 et 123 490 en 2003), de la fréquence des hospitalisations (3,3 % en 2000 et 2,6 % en 2003) (29) ainsi que du nombre total de patients hospitalisés de 2000 à 2003, qui chute également de manière très importante

(140 hospitalisés en 2000 et 49 en 2003, en particulier à Paragominas : 275 en 2000 et seulement 6 en 2003). De même, la mortalité due au paludisme en 2001 et 2003 est très faible, avec un total de 119 cas sur 448 305 cas de paludisme (0,26 pour 1 000 cas soit 10,2 décès pour 1 000 patients hospitalisés – Rui BRÃO et Carlos José MANGABEIRA-SILVA – SVS, communication personnelle). Malgré la diminution générale des cas de paludisme grave observée ces dernières années dans l'ensemble du Brésil, un dernier point doit être souligné ; en raison précisément de la concentration des cas dans la région amazonienne, les médecins généra-

listes de la zone extra-amazonienne, devant un patient fébrile, pense de moins en moins à ce diagnostic que le simple examen d'une goutte de sang permettrait pourtant d'infirmier ou de confirmer. Ainsi, au Brésil, la mortalité due au paludisme est plus de cent fois plus élevée hors Amazonie (1,28 %) que dans la région amazonienne (0,01 %).

## Complications inhabituelles associées à *P. vivax* en Amazonie brésilienne

L'infection à *P. vivax* est généralement décrite dans la littérature comme une maladie bénigne, se traduisant par de la fièvre, avec une parasitémie plus faible que dans les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* (22) et des complications cliniques sérieuses rares (40, 41). Cela pourrait être en passe de changer, bien qu'il soit encore difficile d'affirmer qu'il y a une augmentation à l'échelle mondiale de la gravité des infections à *P. vivax*. En ce qui concerne le continent africain, la plupart des publications sur le sujet sont biaisées par l'omniprésence de *P. falciparum*, responsable d'un grand nombre de décès. Dans le Sud-Est asiatique et en Amérique latine, les infections à *P. vivax* qui sont majoritaires ont été l'objet de toutes les attentions, sans qu'on puisse avancer de conclusions. En Amazonie brésilienne toutefois, curieusement et de manière importante, parallèlement à l'augmentation de la prévalence relative du paludisme à *P. vivax* constatée au milieu des années 80 et au début des années 90, une augmentation dans la fréquence des complications cliniques inhabituelles chez des patients infectés par cette espèce est apparue. De 1998 à 2002, 33 décès liés à une infection à *P. vivax* ont été officiellement déclarés (19). Même si cela représente un faible taux de mortalité, aucun cas de ce genre n'avait été enregistré lorsque *P. falciparum* était l'espèce prédominante au Brésil. Manaus, la capitale de l'état d'Amazonas, est l'une des 3 municipalités qui, avec Porto Velho (état de Rondônia) et Cruzeiro do Sul (état d'Acre) compte un quart du nombre total des cas répertoriés au Brésil en 2006. À Manaus, la FMT-AM (*Fundação de Medicina Tropical do Amazonas*), centre de référence pour les services de santé et de recherche sur les maladies tropicales et leur diagnostic) traite 30 % des cas de paludisme vus dans la municipalité du même nom. Le nombre total de cas de paludisme à *P. vivax* hospitalisés ainsi que la proportion de ces cas par rapport à ceux dus à *P. falciparum*, y semblent en augmentation (50). La complication la plus fréquente chez les patients infectés par *P. vivax* est la thrombocytopénie. Elle représente 20 % des motifs d'admission



à l'hôpital tertiaire de Manaus (1, 26). Dans la plupart des cas, même sévères (<50 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>), elle n'est pas associée à des troubles de la coagulation, notamment à une CIVD (45). Une thrombocytopenie sévère était présente chez 8,9 % des patients souffrant d'infection *P. vivax* vus à Manaus. Un sur 4 présentait des saignements (26). Bien qu'aucun cas de paludisme mortel ne présentant qu'une thrombocytopenie sévère comme complication n'ait été rapporté jusqu'ici, ces thrombocytopenies, compte tenu de leur sévérité et de leur fréquence, nécessiteraient des études plus approfondies, au même titre que celles liées aux infections à *P. falciparum*. D'autres complications cliniques importantes peuvent apparaître : purpura thrombopénique immun après traitement de l'infection (25) et hématome splénique (28).

À la FMT-AM de Manaus, dans une étude rétrospective couvrant les années 2001 et 2002, en appliquant les critères de l'OMS traditionnellement utilisés pour le paludisme à *P. falciparum*, 12,8 % des malades ont été diagnostiqués comme ayant un paludisme grave à *P. vivax*, soit 43 patients sur les 336 hospitalisés pour paludisme à *P. vivax* durant cette période. Les complications cliniques étaient très semblables à celles habituellement associées à une infection par *P. falciparum* : hyperbilirubinémie, anémie sévère, insuffisance rénale aiguë, œdème pulmonaire, état de choc et hypothermie (5). Toujours à la FMT-AM, dans une série de cas d'évolution mortelle, avec un diagnostic d'infection à *P. vivax* confirmé en microscopie et ayant subi une autopsie complète, une nécrose tubulaire aiguë, un œdème pulmonaire et une pneumonie ont pu, entre autres, être mis en évidence (données non publiées). Même dans les zones non endémiques du Brésil, des cas graves d'infection *P. vivax* ont été rapportés chez des voyageurs (31).

D'autres séries de cas graves de paludisme à *P. vivax* ont été signalées dans d'autres régions endémique (25), mais aucun critère standardisé n'a été utilisé de manière systématique pour les caractériser. Le diagnostic d'un cas de paludisme grave à *P. vivax* exige, comme condition *sine qua non*, la confirmation de l'espèce de parasite incriminée ainsi que l'élimination d'une infection mixte *P. falciparum/P. vivax* par une diagnose mettant en jeu les techniques les plus sensibles : PCR ou lecture de 300 à 500 champs sur plusieurs gouttes épaisses. Ce diagnostic nécessite également l'élimination, par des examens appropriés, d'autres maladies infectieuses concomitantes, comme la dengue, la leptospirose, la fièvre typhoïde, ainsi que d'autres affections chroniques qui pourraient être décompensées par une infection à *P. vivax*, comme la drépanocytose (14). De même, du moins en théorie, les cas mortels devraient tous être soumis à une autopsie complète, ce qui permettrait de décrire et de caractériser les principales lésions anatomo-pathologiques éventuellement rencontrées.

Bien que ce ne soit pas l'objectif de ce bref historique, certains aspects du traitement du paludisme à *P. vivax* méritent qu'on s'y attarde un peu. C'est un traitement difficile à mettre en œuvre aujourd'hui dans bien des pays, y compris au Brésil (27). Par exemple, le traitement radical des hypnozoïtes par la primaquine (le seul médicament anti-hypnozoïte actuellement autorisé à usage clinique) n'est pas toujours accepté par le patient, même avec la plus petite dose de 30 mg/jour pendant 7 jours pour un adulte. De plus, des effets secondaires graves, tels que l'hémolyse et la métémo-globinémie chez les porteurs d'un déficit en G6PD ne sont pas rares (48). Il existe enfin des signes évidents de résistance *in vivo* de *P. vivax* à la primaquine en Amazonie brésilienne (4). Quant à la résistance à la chloroquine, elle a d'abord été signalé à Manaus en 1999 (2) et des données plus récentes, à partir d'études menées dans le cadre de RAVREDA (*Rede Amazônica de Vigilância da*

*Resistência às Drogas Anti-maláricas*), avec un réel suivi des malades prenant exclusivement de la chloroquine et soumis à un dosage plasmatique du médicament, semble confirmer cette observation (49). Cependant, puisque l'association chloroquine/primaquine utilisée pour le traitement radical de l'infection *P. vivax*, a une action synergique (11), d'autres études sont nécessaires avant d'émettre des conclusions définitives sur ce sujet.

## Quelques informations résultant de l'étude de l'immunité naturellement acquise

Les modèles épidémiologiques rendant compte de la transmission du paludisme en Amérique latine sont différents de ceux des zones endémiques d'Afrique. Au Brésil, le paludisme est endémique dans la région amazonienne et est souvent associé aux mouvements migratoires de populations non immunisées vers des zones où le paludisme est endémique. Dans ces régions, la population exposée au paludisme, quel que soit l'âge, est réceptive. Les infections sont souvent cliniquement parlantes (33, 51) et, pendant longtemps, les cas asymptomatiques ont donc été considérés comme rares (39). Cependant, des infections asymptomatiques produites par *P. falciparum* et *P. vivax* ont été rapportées dans des études menées dans les états de Rondonia et d'Amazonas, laissant penser que les sujets exposés au paludisme développaient aussi au Brésil une résistance clinique acquise, en dépit d'un profil épidémiologique différent de celui que l'on rencontre en Afrique (3, 15, 16, 57).

On sait depuis longtemps que l'immunité clinique acquise contre les infections à *P. falciparum* dépend de la durée d'exposition au parasite et de la répétition des infections, conclusion basée sur le fait qu'une immunité naturelle efficace contre cette espèce ne s'acquiert que dans les zones de transmission de niveau élevé. Cependant, on sait aussi maintenant que les immigrants adultes non immuns peuvent acquérir naturellement une bonne immunité clinique, plus rapidement et plus efficacement que les enfants (9). La présence d'infections asymptomatiques dans les communautés amazoniennes montre qu'un phénomène similaire peut avoir lieu dans des régions où la transmission de *P. vivax* est de faible niveau. L'acquisition progressive de cette immunité est connue pour être en partie médiée par des anticorps spécifiques, comme le montre le fait que le transfert passif d'immunoglobulines purifiées provenant d'une personne immunisée à une personne naïve infectée fait rapidement baisser la parasitémie (47). Néanmoins, les facteurs qui déterminent le développement de ce type d'immunité acquise après une infection naturelle restent difficiles à cerner. L'identification des antigènes du parasite produisant l'anticorps protecteur et celle des réactions cellulaires mises en jeu seraient une étape capitale vers la compréhension des mécanismes de l'immunité naturellement acquise contre les infections à *P. vivax*.

Au Brésil, la présence d'un anticorps anti-sporozoïte de *P. vivax* développé naturellement est connue depuis les années 80 dans la population indigène de l'état de Pará (6). Depuis cette date, un polymorphisme de la protéine CS de *P. vivax* a été mis en évidence, permettant de distinguer 2 variants : *P. vivax* VK 210 (variant commun) dont la protéine CS présente une séquence répétitive d'acides aminés que l'on peut qualifier « d'originale » ou de « classique », et le variant VK247 ainsi qu'un parasite analogue (*P. vivax*-like) (43, 46) qui, isolé chez l'homme, a, au niveau de la protéine CS, la même séquence

répétitive d'acides aminés que le parasite simien *P. simiovale*. Toutefois, l'identification de ce parasite n'est pas encore parfaitement établie, car il n'a pas encore pu être obtenu de lignée à partir d'isolats humains. On ne connaît pas non plus les manifestations cliniques de l'infection dont il est responsable, ni celles provoquées par le variant VK247.

Compte tenu de ces nouvelles données, les prélèvements de sang effectués sur la population indigène mentionnée ci-dessus ont été réexaminés, et une réactivité de niveau élevé contre les variants de *P. vivax* a été détectée. Ces résultats ont montré que ces variants étaient présents chez les Indiens d'Amazonie depuis au moins 12 ans (7). D'autres études ont permis de détecter des variants de *P. vivax*, à la fois par la sérologie et par PCR dans des prélèvements effectués dans différentes zones endémiques du Brésil (8, 17, 23, 32).

*P. vivax* et ses variants ont été aussi retrouvés dans des régions non endémiques. Entre 1990 et 2000, plus de 100 cas de paludisme autochtone à *P. vivax* ont été diagnostiqués chez les habitants de deux parcs de la forêt Atlantique, dans l'état de São Paulo. Ces cas, connus sous le nom de « bromeliad-malaria », présentaient une symptomatologie atypique bénigne, avec une faible parasitémie et des parasites ayant une morphologie semblable à celle de *P. vivax* (17, 18). DEANE (20) a émis l'hypothèse que des espèces de *Plasmodium* simiens pouvaient être responsables de la « bromeliad-malaria » dans ces zones forestières où des singes appartenant aux genres *Allouata* et *Cebus* sont présents ainsi qu'*Anopheles (Kerteszia) cruzi* et *Anopheles (Kerteszia) bellator*, ces moustiques pouvant assurer la transmission du paludisme à la fois humain et simien. On trouve aussi des cas autochtones de paludisme dans la forêt Atlantique de l'état de Rio de Janeiro (OLIVEIRA-FERREIRA, données non publiées) où la coexistence de variants de *P. vivax* et de paludisme simien soulève la question du rôle de réservoir naturel du paludisme joué par les singes en forêt Atlantique. L'étude des réactions d'immunité humorales naturellement acquises vis à vis de plusieurs candidats vaccin issus des stades sanguins de *P. vivax*, tels que les PvMSP-1 (merozoïte surface protéine 1), PvAMA (apical membrane antigen 1), RBP (reticulocyte binding protein) et DBP (Duffy binding protein) montrent qu'ils sont immunogènes dans différentes zones d'endémie du Brésil, avec différents niveaux d'exposition (12, 30, 34-38, 42, 44, 52-54, 57). La production d'anticorps spécifiques induite par les infections naturelles à l'encontre de la plupart de ces protéines est corrélée avec la durée pendant laquelle le sujet y est exposé. C'est un phénomène qui a été très souvent rapporté pour une grande variété d'antigènes et qui est très probablement le reflet de la fréquence et de la durée du contact avec les parasites et peut-être de la maturation du système immunitaire. Peu d'études ont réussi à mettre en évidence une association entre les anticorps spécifiques développés vis-à-vis des candidats-vaccins et la protection. Toutefois, la comparaison directe des réponses naturelles anticorps à ces antigènes peut donner des renseignements sur la manière dont un vaccin antipaludique pourrait fonctionner. L'accumulation d'un répertoire complet d'anticorps reconnaissant antigéniquement des molécules distinctes est peut-être la clé de l'acquisition d'une immunité clinique.

## Remerciements

CTDR est le bénéficiaire d'une « Bolsa de Produtividade » du Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Brazil.

Les auteurs remercient les Professeurs Wladimir Lobato PARAENSE (Fiocruz) et Pedro L. TAUIL (UnB) pour la lecture et révision soignée du texte et les Docteurs José LÁZARO DE BRITO LADISLAU, José MANGABEIRA DA SILVA et Rui Moreira BRÁZ (SVS-MS) pour les informations sur le Programme Brésilien de Contrôle du Paludisme

## Références bibliographiques

1. ALECRIM MG – Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo *Plasmodium vivax*, em Manaus (AM). Tese de Doutorado. Brasília, Universidade de Brasília, 2000, p 176.
2. ALECRIM MGC, ALECRIM W & MACEDO V – *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1999, **32**, 67-68.
3. ALVES FP, DURLACHER R, MENEZES M, KRIEGER H, SILVA LHP & CAMARGO EP – High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native amazonian populations. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, **66**, 641-648.
4. ALECRIM MGC, ALECRIM WD, MACÊDO V, KORVES CT, ROBERTS DR et al. – Description of a possible clonal expansion of *Plasmodium vivax* in Manaus-Amazonas-Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1999b, **32**, 303-305.
5. ALEXANDRE MAA – Estudo clínico e epidemiológico dos casos graves de malária vivax em pacientes atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil. Dissertação de Mestrado. Manaus. Universidade do Estado do Amazonas: 2004, p. 56.
6. ARRUDA ME, ARAGAKI C, GAGLIARDI F & HAILE RW – A seroprevalence and descriptive epidemiological study of malaria among Indian tribes of the Amazon basin of Brazil. *Ann Trop Med Parasitol*, 1996, **90**, 135-143.
7. ARRUDA ME, SOUZA RC, VEIGA EM, FERREIRA F & ZIMMERMAN RH – Prevalence of *Plasmodium vivax* variants VK247 and *P. vivax*-like human malaria: a retrospective study in indigenous Indian populations of the Amazon region of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, **92**, 628.
8. ARRUDA ME, ZIMMERMAN RH, SOUZA RMC & OLIVEIRA-FERREIRA J – Prevalence and level of antibodies to the circumsporozoite protein of human malaria parasites in five states of the Amazon region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2007, **102**, 367-371.
9. BAIRD JK – Age-dependent characteristics of protection v. susceptibility to *Plasmodium falciparum*. *Ann Trop Med Parasitol*, 1998, **92**, 367-390.
10. BARROS-BARRETO J – *Malária : doutrina e prática*. Editora A noite, Rio de Janeiro, 1940, p 7.
11. BRAY PG, DEED S, FOX E, KALKANIDIS M, MUNGTHIN M et al. – Primaquine synergises the activity of chloroquine against chloroquine-resistant *P. falciparum*. *Biochem Pharmacol*, 2005, **70**, 1158-1166.
12. BRAGA EM, CARVALHO LH, FONTES CJ & KRETTLI AU – Low cellular response in vitro among subjects with long-term exposure to malaria transmission in Brazilian endemic areas. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, **66**, 299-303.
13. BRUCE-CHWATT LJ – *Essential Malariaology*. 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley & Sons, New York. 1985, pp 33-37.
14. CABRAL PHO, ANDRADE SD, ALECRIM WD, ALECRIM MGC & LACERDA MVG – Malaria and sickle cell anemia: report of complications and clinical management of three patients in a highly endemic area for *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon. *Case Rep Clin Pract Rev*, 2006, **7**, 220-223.
15. CAMARGO EP, ALVES FP, SILVA LHP – Symptomless *Plasmodium vivax* infections in native amazonians. *Lancet*, 1999, **353**, 1415-1416.
16. COURA JR, SUÁREZ-MUTIS M, LADEIA-ANDRADE S – A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic *Plasmodium* infection: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2006, **101**, 229-37.
17. CURADO I, DUARTE AMRC, LAL A, OLIVEIRA SG & KLOETEL JK – Antibodies anti bloodstream and circumsporozoite antigens (*Plasmodium vivax* and *Plasmodium malariae*/P. *brasiliense*) in areas of very low malaria endemicity in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1997, **92**, 235-243.
18. CURADO I, MALAFRONTA RS, DUARTE AMRC, KIRCHGATTER K, BRANQUINHO MS & GALATI EAB – Malaria epidemiology in low-endemicity areas of the Atlantic Forest in the Vale do Ribeira, São Paulo, Brazil. *Acta Trop*, 2006, **100**, 54-62.
19. DATA SUS – *Indicadores e Dados Básicos, Brasil, 2006*. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2006/matriz.htm>
20. DEANE LM – Simian malaria in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1992, **87**, 1-20.
21. FERNANDES AAM, CARVALHO LJM, ZANINI GM, VENTURA

- AMRS, SOUZA JM *et al.* – Similar cytokine responses and degrees of anemia in patients with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections induce similar cytokine responses and similar degrees of anemia in an area of coexisting transmission in the Brazilian Amazon region. *Clin Vac Immunol*, 2008, **15**, 650-658.
22. HEMMER CJ, HOLST FG, KERN P, CHIWAOKATA CB, DIETRICH M & REISINGER EC – Stronger host response per parasitized erythrocyte in *Plasmodium vivax* or ovale than in *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health*, 2006, **11**, 817-823.
  23. KREMSNER PG, NEIFER S, BIENZLE U, ROCHA RM, MARACIC M *et al.* – Prevalence and level of antibodies to the circumsporozoite proteins of human malaria parasites, including distinct areas in the State of Acre, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1992, **86**, 23-27.
  24. KOCHAR DK, SAXENA V, SINGH N, KOCHAR SK, KUMAR SV, DAS A – *Plasmodium vivax* malaria. *Emerg Infect Dis*, 2005, **11**, 132-134.
  25. LACERDA MV, ALEXANDRE MA, SANTOS PD, ARCANJO AR, ALECRIM WD & ALECRIM MG – Idiopathic thrombocytopenic purpura due to vivax malaria in the Brazilian Amazon. *Acta Trop*, 2004, **90**, 187-190.
  26. LACERDA MVG – *Clinical manifestations and pathogenesis of the thrombocytopenia in malaria*. Doctoral Thesis Universidade de Brasília, Brasília, 2007, 395 pp.
  27. LACERDA MVG, ZACKIEWICZ C, ALECRIM WD & ALECRIM MGC – The neglected *Plasmodium vivax*: are researchers from endemic areas really concerned about new treatment options? *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007, **40**, 489-490.
  28. LACERDA MVG, OLIVEIRA SL & ALECRIM MGC – Splenic hematoma in a patient with *Plasmodium vivax* malaria. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007, **40**, 96-97.
  29. LADISLAU JLB, LEAL MC & TAUIL PL – Avaliação do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na região da Amazônia Legal, Brasil, no contexto da descentralização. *Epidemiol Serviços Saúde*, 2006, **15**, 9-20.
  30. LEVITUS G, MERTENS F, SPERANCA MA, CAMARGO LM, FERREIRA, MU & PORTILLO HA – Characterization of naturally acquired human IgG responses against the N-terminal region of the merozoite surface protein 1 of *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **51**, 68-76.
  31. LOMAR AV, VIDAL JE, LOMAR FP, BARBAS CV, MATOS GJ & BOULOS M – Acute respiratory distress syndrome due to vivax malaria: case report and literature review. *Braz J Infect Dis*, 2005, **9**, 425-430.
  32. MARELLI MT, BRANQUINHO MS, HOFFMAN EHE, BENEVENTO CM, NATAL D *et al.* – Elisa with *P. vivax*-like / *P. smiiovale* CS repeats in human sera and anophelines from the State of Acre, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1997, **92**, 268.
  33. MARQUES AC – Human migration and the spread of malaria in Brazil. *Parasitol Today*, 1987, **3**, 166-170.
  34. MERTENS F, LEVITUS G, CAMARGO LM, FERREIRA MU, DUTRA AP & PORTILLO HA – Longitudinal study of naturally acquired humoral immune responses against the merozoite surface protein 1 of *Plasmodium vivax* in patients from Rondonia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, **49**, 383-392.
  35. MORAIS CG, SOARES IS, CARVALHO LH, FONTES CJ, KRETTLI AU & BRAGA EM – IgG isotype to C-terminal 19 kDa of *Plasmodium vivax* merozoite surface protein 1 among subjects with different levels of exposure to malaria in Brazil. *Parasitol Res*, 2005, **95**, 420-426.
  36. MORAIS CG, SOARES I, CARVALHO LH, FONTES CJ, KRETTLI AU & BRAGA E – Antibodies to *Plasmodium vivax* apical membrane antigen-1: persistence and correlation with malaria transmission intensity. *Am J Trop Med Hyg*, 2006, **75**, 582-587.
  37. NOGUEIRA PA, ALVES FP, BECERRA CF, PEIN O, SANTOS NR *et al.* – A reduced risk of infection with *Plasmodium vivax* and clinical protection against malaria are associated with antibodies against the N terminus but not the C terminus of PvMSP1. *Infect Imm*, 2006, **74**, 2726-2733.
  38. OLIVEIRA-FERREIRA J, VARGAS-SERRATO E, BARNWELL JW, MORENO A & GALINSKI MMR – Immunogenicity of *Plasmodium vivax* merozoite surface protein-9 recombinant proteins expressed in *E. coli*. *Vaccine*, 2004, **22**, 2023-2030.
  39. PRATA A, URDANETA M, TADA MS & MCGREEVY PB – Infrequency of asymptomatic malaria in an endemic area in Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1998, **21**, 51-54.
  40. PICOT S – Is *Plasmodium vivax* still a paradigm for uncomplicated malaria? *Med Mal Infect*, 2006, **36**, 406-413.
  41. PRICE RN, TJITRA E, GUERRA CA, YEUNG S, WHITE NJ & ANSTEY NM – *Vivax* malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, **77**, 79-87.
  42. PORTILLO HA, LEVITUS G, CAMARGO LM, FERREIRA MU & MERTENS F – Human IgG responses against the N-terminal region of the merozoite surface protein 1 of *Plasmodium vivax*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1992, **87**, 77-84.
  43. QARI SH, Y-P SHI, GOLDMAN V, UDHAYAKUMAR MP ALPERS, COLLINS WE & LAL AA – Identification of *Plasmodium vivax*-like human malaria parasite. *Lancet*, 1993, **341**, 780-783.
  44. RODRIGUES MH, RODRIGUES KM, OLIVEIRA TR, COMODO AN, RODRIGUES MM & KOCKEN CH – Antibody response of naturally infected individuals to recombinant *Plasmodium vivax* apical membrane antigen-1. *Int J Parasitol*, 2005, **35**, 185-192.
  45. ROJANASTHIEN S, SURAKAMOLLEART V, BOONPUCKNAVIG S & ISARANGKURA P – Hematological and coagulation studies in malaria. *J Med Assoc Thai*, 1992, **75**, 190-194.
  46. ROSENBERG R, WIRTZ RA, LANAR DE, SATTABONGKOT J, HALL T *et al.* – Circumsporozoite protein heterogeneity in the human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Science*, 1989, **245**, 973-976.
  47. SABCHAREON A, BURNOUF T, OUATTARA D, ATTANATH P, BOUHAROUN-TAYOUN H *et al.* – Parasitologic and clinical human response to immunoglobulin administration in falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1991, **45**, 297-308.
  48. SANTANA MS, ROCHA MA, ARCANJO AR, SARDINHA JF, ALECRIM WD & ALECRIM MGC – Association of methemoglobinemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria patients treated with primaquine. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007, **40**, 533-536.
  49. SANTANA FILHO FS, ARCANJO AR, CHEHUAN YM, COSTA MR, MARTINEZ-ESPINOSA FÉ *et al.* – Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis*, 2007, **13**, 1125-1126.
  50. SANTOS-CIMINERA PD, ROBERTS DR, ALECRIM MG, COSTA MR & QUINNAN GV JR – Malaria diagnosis and hospitalization trends, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2007, **13**, 1597-1600.
  51. SAWYER DO & CASTILLA F – Malaria rates and fate: a socioeconomic study of malaria in Brazil. *Soc Sci Med*, 1993, **37**, 1137-1145.
  52. SOARES IS, G LEVITUS G, SOUZA JM, DEL PORTILLO, HA & RODRIGUES, MM – Acquired immune responses to the N- and C-terminal regions of *Plasmodium vivax* merozoite surface protein 1 in individuals exposed to malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **65**, 1606-1614.
  53. SOARES IS, DA CUNHA MG, SILVA MN, SOUZA JM, DEL PORTILLO HÁ & RODRIGUES MM – Longevity of naturally acquired antibody responses to the N- and C-terminal regions of *Plasmodium vivax* merozoite surface protein 1. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 357-363.
  54. SOARES IS, OLIVEIRA SG, SOUZA JM, RODRIGUES MM – Antibody response to the N and C-terminal regions of the *Plasmodium vivax* merozoite surface protein 1 in individuals living in an area of exclusive transmission of *P. vivax* malaria in the north of Brazil. *Acta Trop*, 1999, **72**, 13-24.
  55. SONG JY, PARK CW, JO YM, KIM JY, KIM JH, YOON HJ, KIM CH, LIM CS, CHEONG HJ & KIM WJI – Two cases of *Plasmodium vivax* malaria with the clinical picture resembling toxic shock. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, **77**, 609-611.
  56. TAUIL PL & DANIEL-RIBEIRO CT – Some aspects of epidemiology and control of malaria in Brazil. *Res Rev Parasitol*, 1998, **58**, 163-167.
  57. TRAN TM, OLIVEIRA-FERREIRA J, MORENO A, SANTOS F, YAZDANI SS *et al.* – Comparison of IgG reactivities to *Plasmodium vivax* merozoite invasion antigens in a Brazilian Amazon population. *Am J Trop Med Hyg*, 2005, **73**, 244-255.