



38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

R I C A I

17 et 18 décembre 2018

Ces pathogènes méconnus

Plasmodium knowlesi

Fabrice Brunel - Service de Réanimation - Centre Hospitalier de Versailles
Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines



JOIN THE FIGHT AGAINST MALARIA



Historique

Epidémiologie

Diagnostic

Formes cliniques

Traitement

Perspectives



Historique

Des singes et des hommes...

- **1932** : caractérisation de *P. knowlesi* chez son hôte naturel : le macaque à longue queue

Original Articles

A STUDY OF MONKEY-MALARIA, AND
ITS EXPERIMENTAL TRANSMISSION
TO MAN

(A PRELIMINARY REPORT)

By R. KNOWLES

LIEUTENANT-COLONEL, I.M.S.

Professor of Protozoology

and

ASSISTANT SURGEON B. M. DOS GUPTA, L.M.P.

Assistant Professor of Protozoology, Calcutta School of
Tropical Medicine and Hygiene



Figure 5: Long tailed macaque (*Macaca fascicularis*)

- **1932 à 1950 : *P. knowlesi* est utilisé pour « traiter » la syphilis tertiaire (malariotherapy) ... puis abandonné...**
- **1965 : 1^{er} cas d'infection naturelle d'un homme**

A Naturally Acquired Quotidian-Type Malaria in Man Transferable to Monkeys

Abstract. *A quotidian-type parasite, Plasmodium knowlesi, has been found as a natural infection in man. The infection was acquired by a white male during a short visit to peninsular Malaysia. This occurrence constitutes the first proof that simian malaria is a true zoonosis.*

- **1965 à 2004 : zoonose considérée comme très rare...**
- **2004 : mise en évidence d'un foyer d'infection humaine à *P. knowlesi* à Sarawak sur l'île de Bornéo (Malaisie)**

A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings

**208 patients impaludés (2000-2002) dont 141 à *P. malariae* (FGE)
Par PCR : 106 *P. knowlesi* (Par FGE : 101 *P. m.*, 3 *P. f.* et 2 *P. v.*)**

Balbir Singh, Lee Kim Sung, Asmad Matusop, Anand Radhakrishnan, Sunita S G Shamsul, Janet Cox-Singh, Alan Thomas, David J Conway
Lancet 2004; **363**: 1017-24

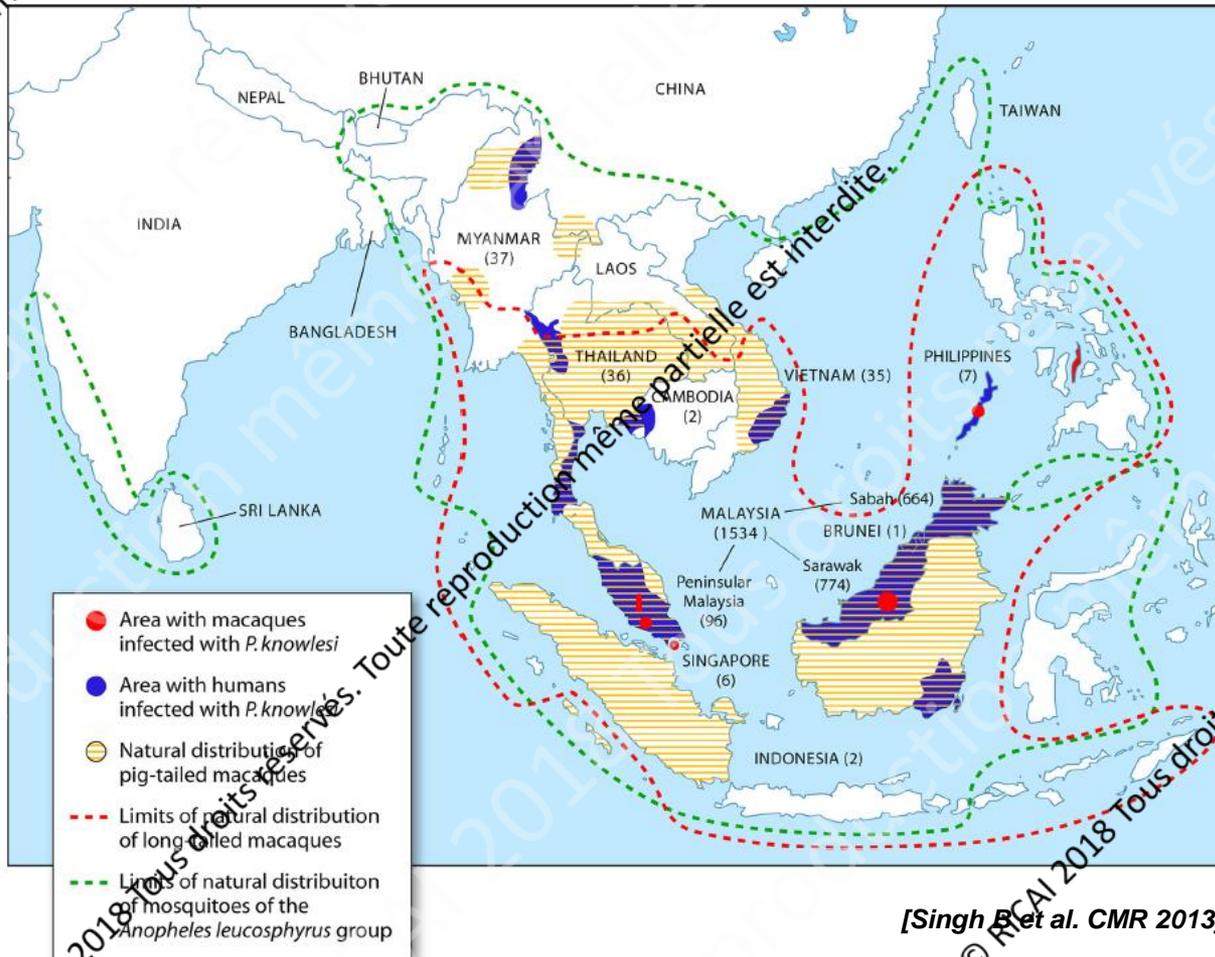
Et *Plasmodium knowlesi* devient le...



**Pour autant ce serait un parasite ancien apparu il y a 100 à 500 000 ans
Après les macaques apparus il y a 4 millions d'années
Mais avant l'homme dans le SEA (70 000 ans)**

Epidémiologie

Une zoonose actuellement cantonnée dans le Sud Est Asiatique...



[Singh B et al. CMR 2013]

FIG 1. *Plasmodium knowlesi* infections reported in humans and macaques and limits of natural distribution of mosquito vectors and of macaques. The numbers in parentheses represent numbers of *P. knowlesi* cases reported for each Southeast Asian country or region in Malaysia. (Adapted from reference 5 with permission from Elsevier.)

- **La zone de risque potentiel = 500 millions d'habitants**
 - Néanmoins lien étroit avec forêts et lisières
 - Grande majorité d'adultes et plutôt sexe masculin
- **La prévalence n'est pas connue**
 - Sous-estimation certaine par sous diagnostic
- **En Malaisie : espèce plasmodiale la plus fréquente**
 - Augmentation de 1600 cas en 2016 à 3600 cas en 2017
- **Environ 10% de formes sévères dont 1 à 2% de décès**

Review

Plasmodium knowlesi in travellers, update 2014

Mattia Müller*, Patricia Schlagenhauf

International Journal of Infectious Diseases 22 (2014) 55–64

University of Zürich, Centre for Travel Medicine, WHO Collaborating Centre for Travellers' Health, Hirschengraben 84, 8001 Zürich, Switzerland



- 25 millions touristes/an
- 12 cas importés
- Contact avec forêts

Figure 2. *Plasmodium knowlesi* cases exported from Southeast Asia to other continents.

Diagnostic biologique

Le frottis s'avère insuffisant ...

Au frottis : aspects proches de *P. malariae*, voire de *P. falciparum*

- **Pas de TDR spécifique de *P. knowlesi***
 - Tests HRP2 négatifs
 - Tests LDH et Aldolase : résultats variables
 - Attention aux faux négatifs si parasitémie faible

Au final le diagnostic repose sur la PCR +++

Présentation clinique

- **Y penser surtout chez l'adulte, de retour du SEA, surtout en contexte de contacts avec forêts et si frottis compatible avec *P. malariae***
- **Incubation de 10 à 14 jours # *P. falciparum***
- **Classiquement, pics fébriles quotidiens (cycle 24H)**
- **Diag différentiel dans la région = dengue => attention de ne pas passer à côté d'une faible parasitémie**

Age-Related Clinical Spectrum of *Plasmodium knowlesi* Malaria and Predictors of Severity

CID 2018

Matthew J. Grigg,^{1,2} Timothy William,^{2,3,4} Bridget E. Barber,^{1,2} Giri S. Rajahram,^{2,4,5} Jayaram Menon,^{4,5} Emma Schimann,^{1,2} Kim Piera,^{1,2} Christopher S. Wilkes,^{1,2} Kaajal Patel,^{1,2} Arjun Chandna,^{1,2} Christopher J. Drakeley,⁶ Tsin W. Yeo,^{1,2,7,8,a} Nicholas M. Anstey^{1,2,a}

749 patients dont 481 *P. k*, 172 *P. v* et 96 *P. f*

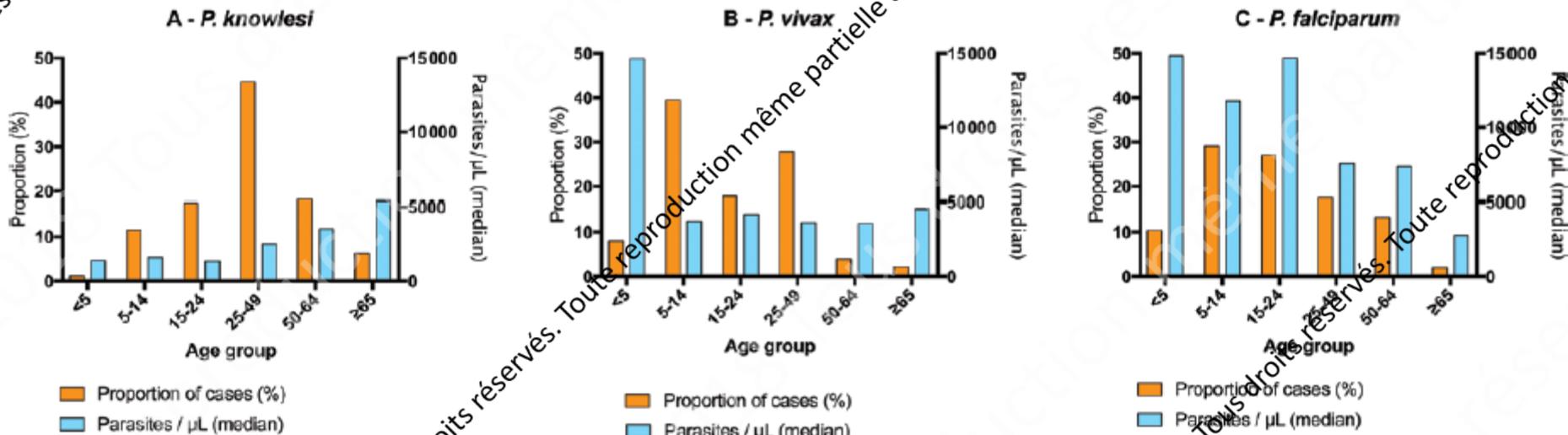


Figure 2. Proportion of cases and median parasite count by age-group and *Plasmodium* spp.

Accès simple à *Plasmodium knowlesi*

Pas de critère distinctif avec les autres espèces plasmodiales

Fièvre, frissons, céphalées, myalgies/arthralgies, malaise, anorexie, asthénie, toux, douleurs abdominales, diarrhées

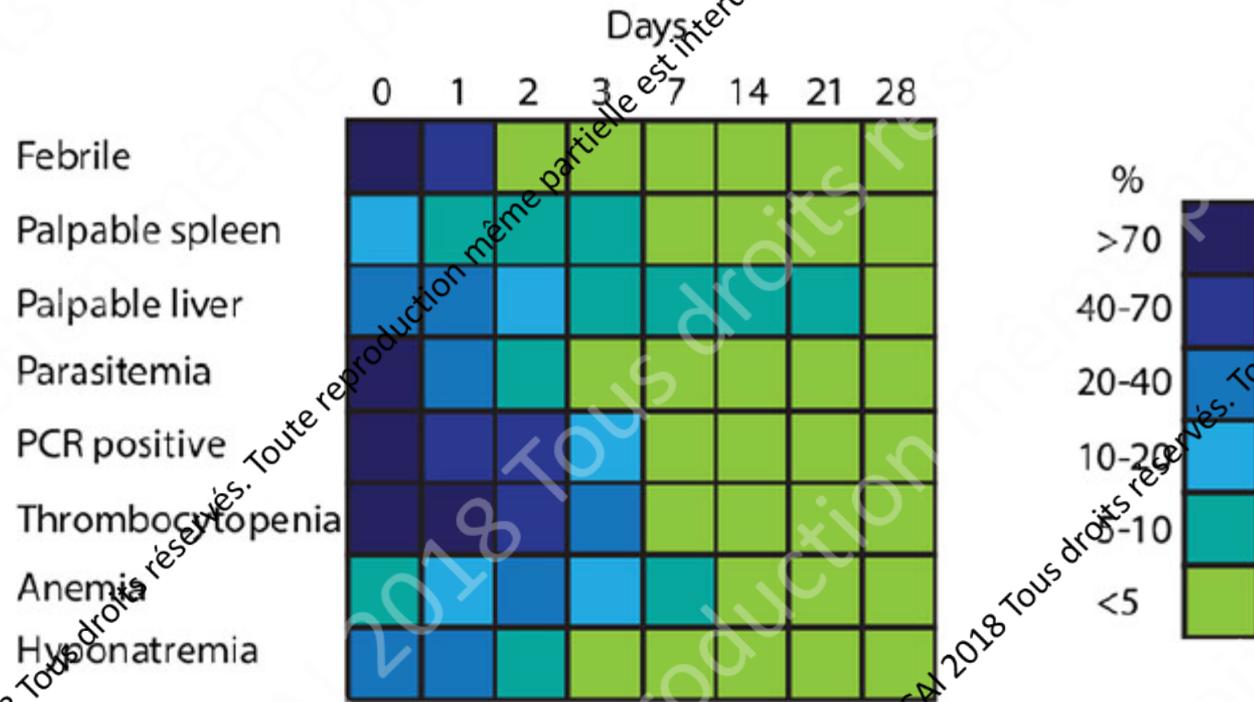


Fig. 1. Schematic representation of the clinical course of uncomplicated *Plasmodium knowlesi* infections

Accès grave à *Plasmodium knowlesi*

Des particularités notables...

- Le risque d'évoluer vers une forme grave est environ 3 fois plus élevé qu'avec *P. falciparum*
- Le risque de développer une forme grave est associé avec un seuil plus faible de parasitémie
 - X 28 si $P > 2\%$ et x 11 si $P > 0,4\%$...
 - Attention dès 0,3% ...
- Atteintes respiratoire, hémodynamique et hépatorenale seraient plus fréquentes
- Coma très rare, anémie rare

Definition criteria for *P. falciparum* severe imported malaria^{a,b}.

Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*^{a,b}.

| Prognosis | Clinical and/or biological criteria | Frequency |
|-----------|--|-----------|
| +++ | Neurological failure including: obtundation, confusion, drowsiness, prostration; coma with Glasgow score < 11; seizure(s) | +++ |
| +++ | Respiratory failure including: if mechanical ventilation or non-invasive ventilation: PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg; if no ventilation PaO ₂ < 60 mmHg and/or SpO ₂ < 92% of ambient air and/or respiratory rate > 30/min; radiological signs: interstitial and/or alveolar images | + |
| +++ | Cardio-circulatory failure including: SAP < 80 mmHg and/or presence of peripheral signs of circulatory failure; need for vasopressors ^c and lactate levels > 2 mmol/l | ++ |
| ++ | Hemorrhage: clinical definition | + |
| ++ | Jaundice: clinical or total bilirubin > 50 μmol/l | +++ |
| + | Severe anemia: hemoglobin < 7 g/dl, hematocrit < 20% | + |
| + | Hypoglycemia: glycemia < 2.2 mmol/l | + |
| +++ | Acidosis: plasma bicarbonate levels < 15 mmol/l, or acidemia with pH < 7.35 (close monitoring as soon as bicarbonate levels < 18 mmol/l) | ++ |
| +++ | Hyperlactatemia: > 2 mmol/l (<i>a fortiori</i> if > 5 mmol/l) | ++ |
| ++ | Hyperparasitemia: > 4% | +++ |
| ++ | Renal failure: blood creatinine level > 250 μmol/l or urea > 20 mmol/l | ++ |

SAP: systolic arterial pressure.

^a If *Plasmodium vivax*: same criteria without parasitemia > 4% (because rarely > 2%), frequent anemia and jaundice, a few cases of acute respiratory distress syndrome, rare neurological impairment and acidosis.

^b If *Plasmodium knowlesi*: same criteria but hyperparasitemia as soon as > 2%, frequent liver and renal impairment, rare neurological impairment.

Néanmoins la pertinence et l'applicabilité de ces critères OMS à *Plasmodium knowlesi* n'ont pas été évaluées

Traitement

- Parasite sensible à de nombreuses molécules
- Néanmoins comme le diagnostic est difficile et l'évolutivité potentiellement rapide et fatale

Accès simple : 3 jours d'ACT

Accès grave : Artésunate iv puis ACT

- Artésunate iv proposé dès P > 0,3%...
- Pas d'indication à la primaquine

Perspectives

Promouvoir les études prospectives

OPINION

Malar J 2017 Open Access



World Malaria Report: time to acknowledge *Plasmodium knowlesi* malaria

Bridget E. Barber^{1,2*}, Giri S. Rajahram^{2,3}, Matthew J. Grigg^{2,4}, Timothy William^{2,4} and Nicholas M. Anstey^{1,2}

- **Mieux cerner sa prévalence**
- **Etudier la physiopathologie**
- **Transmission inter-humaine ?**
- **Mieux définir les critères de gravité**
- **Rendre le diagnostic plus facile +++**

Messages

- Le paludisme à *P. knowlesi* est une zoonose qui doit être évoquée de retour du SEA (proximité forêt)
- Au frottis il peut être confondu avec *P. malariae*
- Risque élevé d'évoluer vers un accès grave, une parasitémie $> 2\%$ est un signe de gravité, alors que l'atteinte neurologique est très rare
- Le traitement est le même que celui de *P. falciparum*



HÔPITAL RICHAUD



LA MAISON ESPAGNE



HÔPITAL ANDRÉ MIGNOT



BÂTIMENT SAMU 2012

CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES



Merci de votre attention

fbruneel@ch-versailles.fr