ASPECTS CLASSIQUES ET MODERNES DES CYCLES DE DÉVELOPPEMENT DES PLASMODIUMS HUMAINS

P. CARNEVALE, D. BAUDON,
J.F. MOLEZ, T.R. GUIGUEMDE

Le développement des parasites se caractérise par quatre principaux éléments :

— passage chez deux hôtes : l'hôte invertébré (hôte définitif, l'anophèle femelle) et l'hôte vertébré (hôte intermédiaire, l'homme) ;

— développement, avec deux stades intracellulaires chez l'homme, et un stade extracellulaire chez l'anophèle vecteur ;

— multiplication sexuée avec division nucléaire ;

— chronobiologie, variable suivant les espèces, du développement qui se fait selon des rythmes suffisamment précis pour intervenir dans le diagnostic clinique, dans la différentiation spécifique et dans les mécanismes de survie du parasite (Bray et Garnham, 1982).

CYCLE DE DÉVELOPPEMENT CHEZ L'ANOPHÈLE VECTEUR : SPOROGONIE

Certaines espèces d'anophèles sont seules vectrices des paludismes. Pour ces espèces, l'anophèle femelle, en piquant un sujet impaludé, ingère des globules rouges parasités en même temps que des hématies normales. Seuls les stades sexués parasitaires poursuivront leur évolution chez le moustique (fig. 1).

Le gamétocyte femelle (macrogamétocyte) se libère de l'érythrocyte et devient un macrogamète libre dans l'estomac du moustique. Le noyau entreprend une division réductionnelle. Le gamétocyte mâle (microgamétocyte) effectue une réorganisation interne et se dégage de l'érythrocyte. Son noyau entreprend alors une série de divisions rapides (Sinden, 1981) pour former huit noyaux fils qui migrent dans les huit filaments issus du cytoplasme initial, constituant les microgamètes. Ceux-ci se libèrent de la cellule-mère (phénomène d'exflagellation) et vont à la recherche du gamète femelle.

Tous ces processus se déroulent environ dix à vingt minutes après l'ingestion du sang et sont influencés par différents facteurs dont la température.

Lorsque le microgamète haploïde rencontre le macrogamète haploïde, il y a fusion des noyaux et constitution d'un œuf (= zygote) diploïde. Ce dernier augmente de taille au cours des douze premières heures, prend une forme allongée puis migre dans l'estomac du moustique à travers le sang plus ou moins digéré. Environ vingt-quatre ou quarante-huit heures après la fécondation et la formation du zygote, cet œuf mobile ou « ookinète » pénètre entre les cellules

13 MAI 1987
O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire
N° : 15 172 ex1
Cote : B

Fig. 1 — **Cycle du Plasmodium chez l'homme et chez l'anophèle.**

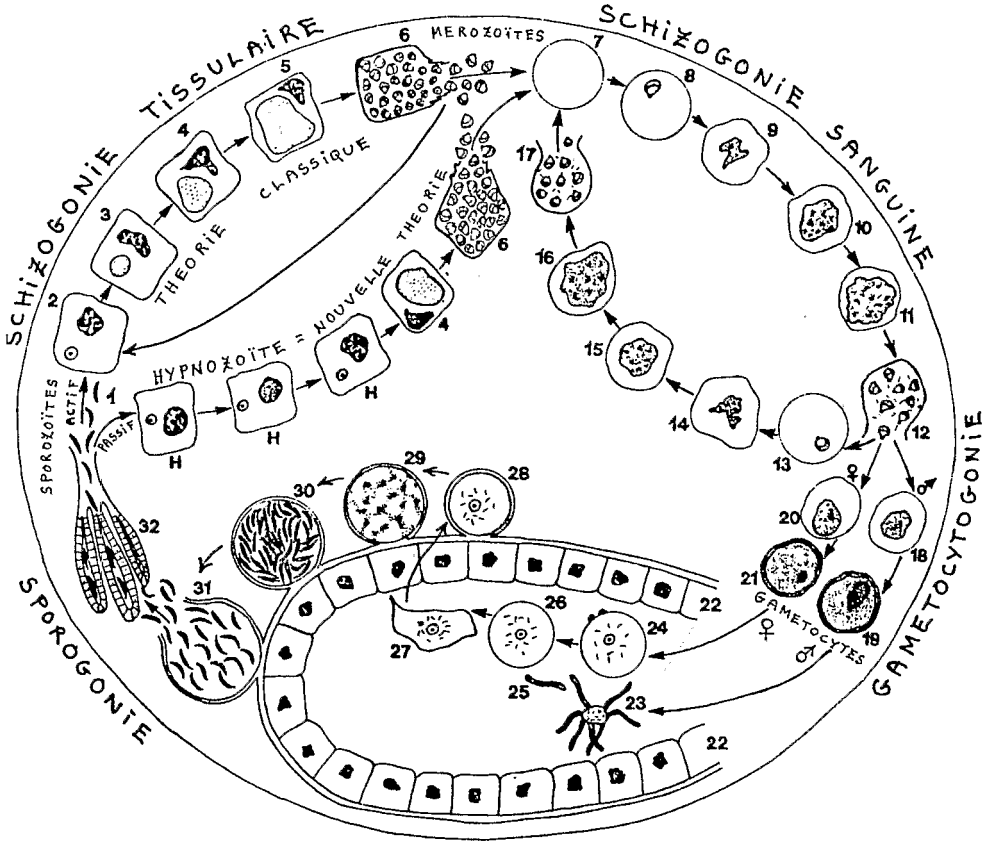


Schéma d'après R.S. Bray et P.C.C. Garnham.
The life cycle of primate malaria parasites.
British Medical Bulletin (1982), vol. 38, n° 2.

CYCLE CHEZ L'HOMME

1. Infection par l'anophèle de sporozoïtes dans les vaisseaux de la peau.

Schizogonie tissulaire.

→ Schizonte « actif » → 2 (cycle court).
→ Schizonte « passif » → H (dormance : hypnozoïte).

2. Schizonte exoérythrocytaire âgé de deux jours dans un hépatocyte.
H. Hypnozoïte dans un hépatocyte.

3, 4, 5. Croissance des schizontes exoérythrocytaires.

6. Éclatement du schizonte mature, déversant ses mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Schizogonie sanguine.

7, 8, 9. Invasion et croissance du trophozoïte intraérythrocytaire.

10, 11. Croissance du schizonte.

12. Schizonte mature libérant ses mérozoïtes.

13, 14, 15, 16. Répétition du cycle érythrocytaire.

Gamétocytogonie

18, 19. Croissance du microgamétocyte (♂).

20, 21. Croissance du macrogamétocyte (♀).

CYCLE CHEZ LE VECTEUR

22. Ponction des gamétocytes dans le sang par l'anophèle.

23. Exflagellation du microgamétocyte.

24. Libération de l'enveloppe érythrocytaire et maturation du macrogamétocyte.

25. Microgamète (♂).

26. Macrogamète (♀), attendant d'être fertilisé.

27. Zygote ou ookinète (mobile).

28, 29, 30. Oocyste se développant en surface, à l'extérieur (sous la membrane basale) de l'estomac de l'anophèle.

31. Éclatement de l'oocyste, libérant les sporozoïtes.

32. Tropisme des sporozoïtes pour les glandes salivaires, envahissement des acini.

épithéliales stomacales de l'anophèle et reste entre ces cellules épithéliales et la membrane basale qui recouvre l'estomac du côté de la cavité cœlomique. Cet « oocyste » contient toujours le pigment du macrogamète qui se répartit selon des modalités propres à chaque espèce plasmodiale. En deux ou trois jours, une fine membrane est constituée puis l'« oocyste » a une évolution rapide marquée par un accroissement de sa taille et une évolution de l'A.D.N. nucléaire. On assiste d'abord à une première division du noyau, c'est une méiose (et tous les éléments ultérieurs du cycle sont désormais haploïdes contenant quatorze chromosomes (Sinden et Strong, 1978), puis à une série d'au moins dix mitoses successives (Schrevel et *al.,* 1977) si ce n'est plus, qui peuvent procurer jusqu'à 10 000 noyaux fils (Pringle, 1965). Ces divisions nucléaires intraoocystiques s'accompagnent de la réorganisation du cytoplasme et le contenu des oocystes se présente d'abord sous forme de nombreuses microsphères qui évoluent et se transforment en « sporozoïtes ». Chacun a environ 10-15 µ de long, une forme effilée à chaque extrémité ; ils sont légèrement incurvés, ils convergent dans l'oocyste pour lui donner son allure « striée » caractéristique. Au terme de ce développement, l'oocyste éclate et les sporozoïtes sont libérés dans la cavité cœlomique du moustique. Par un chimiotactisme non encore élucidé, ils se dirigent vers les glandes salivaires et envahissent les acini (Sterling et *al.,* 1973). C'est dans les glandes salivaires que les sporozoïtes finissent leur maturation, puis ils pénètrent dans les canaux salivaires. L'ensemble du cycle du parasite chez l'hôte anophélien, de la formation du gamète à la maturation des sporozoïtes, est appelé **cycle sporogonique ;** il dure environ une dizaine de jours selon l'espèce plasmodiale et la température (Garnham, 1966 ; Bruce-Chwatt, 1980 ; Kreier, 1980) [fig. 1, le tableau 1, p. 72-73-74-75].

CYCLE DE DÉVELOPPEMENT CHEZ L'HÔTE VERTÉBRÉ : SCHIZOGONIE

Au moment de la piqûre, la femelle d'**anophèle** sonde la peau avec son proboscis à la recherche des vaisseaux sanguins, puis inocule une salive anticoagulante et agglutinante. Si la femelle est infectée, les sporozoïtes sont alors inoculés dans les tissus intracutanés et dans les capillaires sanguins de l'hôte vertébré. Les sporozoïtes, mobiles, circulent dans le sang pendant moins d'une heure puis, par des voies encore discutées, gagnent les hépatocytes.

Phase tissulaire

Environ quarante-huit heures après leur introduction chez l'homme, les parasites peuvent être retrouvés dans le foie sous forme d'un petit noyau entouré de cytoplasme, formation d'environ 3 µ de diamètre (Shortt et *al.,* 1954 ; Krotoski et *al.,* 1980, 1981, 1982).

Deux écoles expliquent le développement ultérieur de ce parasite intrahépatique :

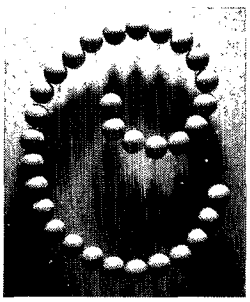
Théorie classique : schizogonies préérythrocytaires primaire et secondaire dans les cellules parenchymateuses hépatiques.

Dans l'hépatocyte, le sporozoïte entreprend un processus complexe de développement et de multiplication. Le noyau subit une série de divisions et le schizonte tissulaire augmente de volume pour atteindre 45 à 60 µ de diamètre. Chaque noyau fils s'entoure de cytoplasme et constitue un mérozoïte d'environ 1 à 1,8 µ. Chaque schizonte peut contenir plusieurs milliers de mérozoïtes. La durée du cycle préérythrocytaire est variable selon l'espèce plasmodiale (de six à seize jours). A la fin de la maturation, le schizonte éclate et libère les mérozoïtes qui gagnent la circulation sanguine où ils vont

CALCITAR®

calcitonine armour
160 unités MRC - 50 unités MRC

MALADIE DE PAGET - ALGODYSTROPHIES HYPERCALCÉMIES



Propriétés

Le Calcitar bloque la destruction osseuse en agissant sur le nombre et l'activité des ostéoclastes.

Le Calcitar diminue l'hypervascularisation locale.

Indications

Maladie de Paget.
Algodystrophies au stade aigu.
Hypercalcémies, quelle qu'en soit l'étiologie.

Posologies

Maladie de Paget :
Traitement d'attaque : 3 à 4 semaines : posologie forte d'emblée : 1 à 4 U. MRC par kg et par jour. Exemple :
160 U. MRC par jour en cas de Paget évolutif.
Injection quotidienne.
Traitement d'entretien : réduire et la fréquence des injections et la posologie (ampoule de 50 U. MRC) par paliers de 3 à 4 semaines, l'adaptation des doses se faisant sur :
la clinique essentiellement,
les dosages d'hydroxyproline urinaire et des phosphatases alcalines sériques,
l'évolution thermographique.

Algodystrophies : stade pseudo-inflammatoire et dystrophique.
160 U. MRC par jour pendant 10 jours, puis 160 U. MRC 3 fois par semaine pendant 3 semaines.

Hypercalcémies:
4 Unités MRC par kg et par jour, en 2 à 4 injections régulièrement réparties au cours du nycthémère.

Mode d'emploi

Injection intra-musculaire de la solution préparée extemporanément.

Précautions

Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Chez les sujets présentant des antécédents de manifestations allergiques, une intradermo-réaction au solvant seul et au mélange solvant + Calcitonine doit être pratiquée avant traitement.

Présentation

Calcitar 160 : 1 flacon de Calcitonine 160 U.MRC + gélatine officinale 50 mg. Solvant : gélatine officinale 0,80 g - phénol officinal 0,025 g - eau pour préparation injectable q.s.p. 5 ml.

Tableau C - AMM 314431.4

Prix : **89,75 F** + SHP
Remb. S.S. 90 % (C.M.) - Admis aux Coll.

Calcitar 50 : 1 flacon de Calcitonine 50 U. MRC + gélatine officinale 50 mg. Solvant : gélatine officinale 0,32 g - phénol officinal 0,010 g - eau pour préparation injectable q.s.p. 2 ml.

Tableau C - AMM 314208.3

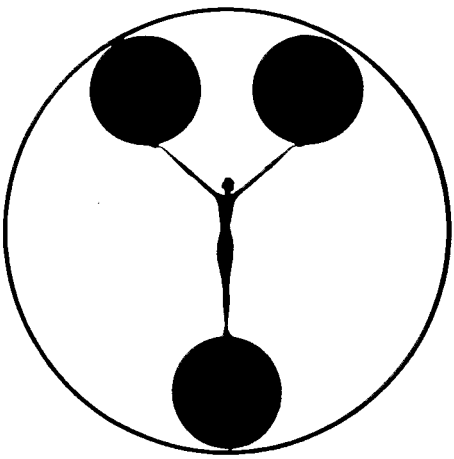
Prix : **36,30 F** + SHP
Remb. S.S. 90 % (C.M.) - Admis aux Coll.

Laboratoire Armour-Montagu
183, rue de Courcelles, 75017 Paris - Téléphone 755.62.43

PIPRAM

acide pipémidique (quinolone)

antibiotique de l'urine, du rein, et des voies urinaires de l'adulte



Deux gélules le matin, deux gélules le soir.

PIPRAM,
une indication : l'infection urinaire de l'adulte,
qu'elle soit aiguë, chronique ou récidivante ;
qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une pyélonéphrite ;
qu'elle soit sans cause apparente
ou provoquée par un sondage,
une endoscopie, une tumeur vésicale ou prostatique,
une lithiase, une anomalie uronéphrologique.

Posologie : deux gélules le matin, deux le soir.
Comme pour toute thérapeutique des infections urinaires,
il est préférable, pour éviter les risques de rechute,
de poursuivre le traitement pendant 10 jours
et d'assurer une diurèse importante.
Le Pipram peut être administré plus longtemps
dans le traitement des infections chroniques ou récidivantes.
Le Pipram garde toute son activité
pour des pH variant de 5 à 9 et n'impose pas
de surveillance particulière du pH urinaire.

Contre-indications et précautions d'emploi :
Le Pipram ne doit pas être administré à l'enfant.
Bien que les études tératologiques réalisées sur
trois espèces animales aient donné des résultats négatifs,
le Pipram doit être administré avec prudence durant
les trois premiers mois et le dernier mois de la grossesse.
En raison du risque de photosensibilisation,
il est préférable, pendant la durée du traitement,
d'éviter l'exposition au soleil ou
l'utilisation d'une lampe à bronzer.
Les effets secondaires
(manifestations digestives ou cutanées) sont rares.

Présentation :
Boîte de 20 gélules dosées à 200 mg d'acide pipémidique.
A.M.M. 318.247.3 -

Tableau A.

LABORATOIRE ROGER BELLON

159 avenue du Roule, 92200 Neuilly sur Seine

FRANCE n° 1-PIAM78-14-PM-740-K-480

infecter les érythrocytes. La schizogonie préérythrocytaire primaire pourrait être suivie de schizogonies préérythrocytaires secondaires, tertiaires. Dans ce cas, un certain nombre de mérozoïtes de première génération, au lieu de gagner le sang, réenvahiraient des cellules hépatiques. Ils induiraient une série de schizogonies avec libération de nouveaux mérozoïtes qui, en gagnant la circulation sanguine générale, seraient à l'origine des « rechutes » périodiques enregistrées notamment avec *P. vivax* et *P. ovale* chez l'homme et *P. cynomolgi* chez les singes (Shortt et Garnham, 1948 ; Garnham et Bray, 1956 ; Bray, 1957 ; Eyles, 1960). On admet que ce processus de schizogonies secondaires se déroule indépendamment du flux sanguin et n'est donc pas affecté par le développement de l'immunité ni par l'administration des schizonticides habituels. Ainsi, lorsque l'immunité diminue, des « gerbes » continues de mérozoïtes exoérythrocytaires secondaires pourraient se multiplier dans le sang et causer des rechutes à long terme.

Théorie moderne : les hypnozoïtes.

Dès 1949, Fairley relevait un certain nombre de défauts à la théorie classique ; elle ne peut, en particulier, expliquer le devenir des sporozoïtes dans le cas des infections latentes ne s'accompagnant d'aucun développement de l'immunité.

Pour Garnham (1977), l'existence de périodes d'incubation pouvant aller jusqu'à deux ans « must mean » qu'un « special type of sporozoïtes » demeurent « dormant » dans le foie pendant cette période. Et, pour cet auteur, la notion de sporozoïtes dormant constitue la meilleure explication au phénomène de rechute.

En 1978, Markus propose le terme d'**hypnozoïte** pour qualifier un stade dormant pré-mérozoïte tandis que les termes « mérozoïtes » et « sporozoïtes » représentent les deux « stades d'invasion » du parasite. Lysenko (1979) et Krotoski et *al.* (1980) adoptent le terme d'hypnozoïte pour décrire une phase dans la vie du parasite au cours de laquelle celui-ci demeure dormant en tant que corps arrondi intrahépatocytaire uninucléaire d'environ 4,5 µ de diamètre, et qui ne manifeste aucune division nucléaire. Puis, à un moment donné, prédéterminé selon l'espèce et la souche (Bray et Garnham, 1982), certains hypnozoïtes commenceraient à se développer et à entreprendre leur schizogonie exoérythrocytaire. Celle-ci serait à l'origine de nouveaux mérozoïtes qui vont ensuite envahir le sang et se multiplier dans les globules rouges pour déclencher les véritables rechutes. Tel serait le cas pour *P. vivax* et *P. ovale* tandis que, pour *P. falciparum* et *P. malariae,* il n'y aurait pas de stade hypnozoïte ; les sporozoïtes se développeraient directement en schizontes intrahépatiques.

Ainsi, la rechute ou récurrence se traduit par « la reprise d'activité d'une infection paludéenne survenant après un intervalle variable après la première atteinte » (Garnham, 1977). Elle a pour origine les parasites issus des formes tissulaires hépatiques latentes. On admet actuellement que ce n'est qu'avec *P. vivax* et *P. ovale* qu'on observe les rechutes véritables. Les rechutes, les latences observées avec ces espèces s'expliqueraient par la présence des « hypnozoïtes ».

- **Phase asexuée.**

Phase sanguine

Les mérozoïtes « libres » provenant du foie sont limités par une pellicule de trois membranes distinctes, deux internes et une

externe et, au cours de leur vie très courte dans le plasma, ils acquièrent une couche particulière, « la surface coat » constituée d'anticorps de surface. Ils pénètrent ensuite rapidement dans les globules rouges. Cette invasion est une endocytose qui se fait selon un processus comprenant trois phases principales (fig. 2) :

— reconnaissance et attachement du mérozoïte au globule rouge ;

— déformation et invagination du globule rouge ;

— fermeture du globule rouge.

La reconnaissance se fait par l'intermédiaire des récepteurs de membrane, protéine ou glycoprotéine de surface de l'érythrocyte (Miller et *al.,* 1977 a).

L'attachement peut se produire entre n'importe quelle partie de la surface du mérozoïte et de l'érythrocyte mais la pénétration ne peut avoir lieu que lorsque la région apicale du mérozoïte (qui contient des micro-organites telles les micronèmes et les rhoptries) est en contact avec le globule rouge (Miller et *al.,* 1975 ; Dvorak et *al.,* 1975).

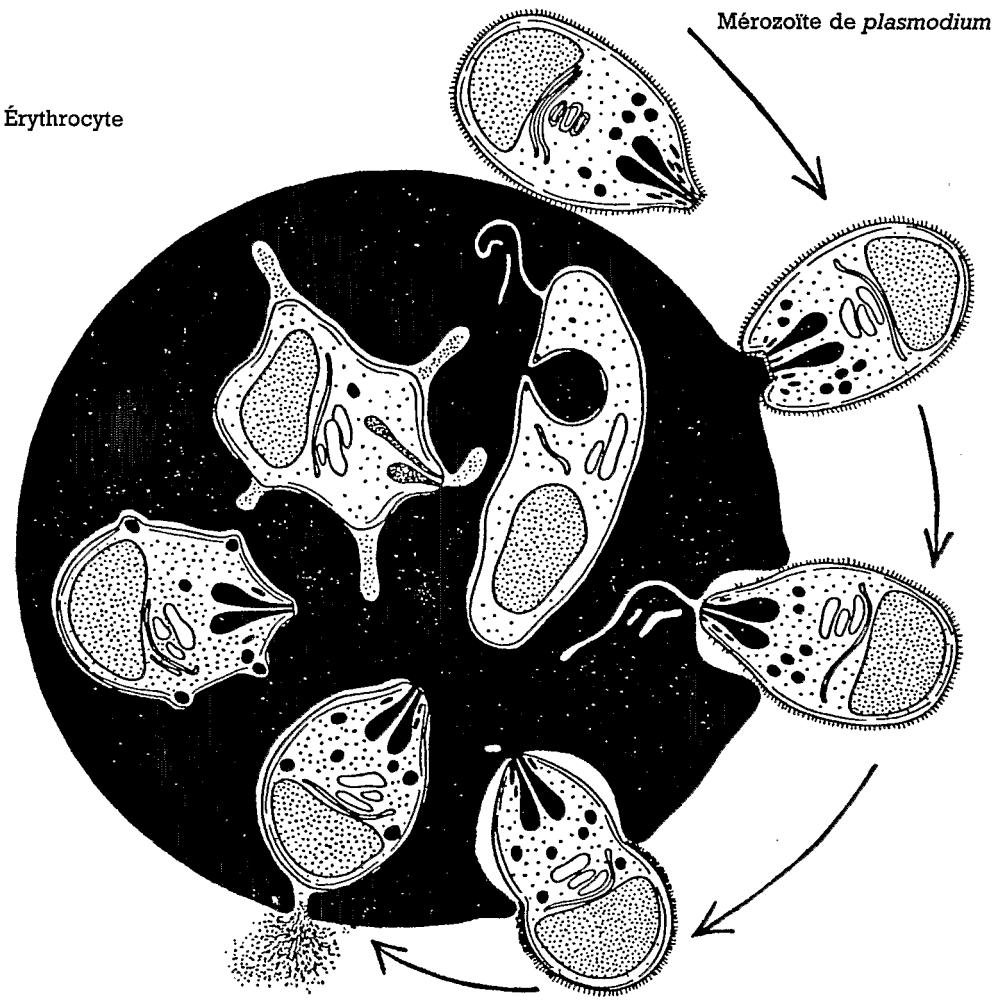
Le processus d'invasion lui-même est rapide, environ vingt secondes. Il débute par des déformations spasmodiques du globule rouge pendant cinq à dix secondes (Dvorak et *al.,* 1975), suivies par une invagination locale de la membrane qui tire le mérozoïte.

Ce dernier, pendant sa pénétration dans l'hématie, est débarrassé de ses deux membranes pelliculaires internes et de ses antigènes de surface (Mac Laren et *al.,* 1979). Lorsque le parasite a totalement pénétré dans le globule rouge, il paraît entouré d'une vacuole et possède deux membranes avec le cytoplasme de l'érythrocyte immédiatement adjacent à la membrane extérieure. Par ailleurs, au cours de la croissance du parasite, la membrane du globule rouge parasité développe certaines altérations, telles que trous, fissures, excroissances... et varie selon l'espèce plasmodiale en cause.

Ainsi, *P. falciparum* introduit les structures particulières en forme de protubérance à la surface de l'érythrocyte (Langreth et *al.,* 1978), les « knob-like ». Ils seraient à l'origine des phénomènes de séquestration des hématies contenant les parasites matures dans les capillaires des organes profonds où se déroule une partie du cycle de cette espèce. Dans le globule rouge, le parasite développe une vaste vacuole et se présente sous la forme d'un anneau de cytoplasme avec un noyau faisant saillie (« bague »). Ce « trophozoïte » se nourrit aux dépens de l'hémoglobine. Les produits de digestion de l'hémoglobine (hémozoïne) se présentent sous l'aspect d'un pigment, composé d'hématine et de protéine, dont la couleur, brun ou noir, est variable selon les espèces. Le « trophozoïte » grandit par augmentation du cytoplasme jusqu'à ce que la vacuole initiale disparaisse. Le cytoplasme peut alors se présenter sous l'aspect d'une masse plus ou moins compacte ou plus ou moins amiboïde.

Après cette période de croissance, le parasite se multiplie par un processus de division asexuée (= schizogonie). Par une série de trois à cinq divisions mitotiques du noyau, huit à trente-deux noyaux fils sont formés (Bray et Garnham, 1982) puis le cytoplasme se divise également. Le parasite (= « schizonte ») occupe alors pratiquement tout le globule rouge ; le pigment contenant le fer de l'hémoglobine digérée tend à se concentrer en une masse unique. A la fin de ce processus, le schizonte mature comprend des petites formes arrondies, les mérozoïtes, dont le nombre varie selon les espèces plasmodiales et qui se présentent sous forme d'un noyau entouré de cytoplasme, le tout enfermé dans une triple membrane néoformée

Fig. 2. — **Séquences de l'invasion du globule rouge par Plasmodium.**



Mérozoïte.

- Reconnaissance membranaire.
- Accrochage.
- Pénétration.
- Invagination totale.
- Expulsion de matériel de surface
- Remaniement morphologique.
- Vacuolisation.

Trophozoïte.

(Schéma : L.H. Bannister et *al.* (1975), *Parasitology*, **71**, 483.)

(Mac Laren et *al.,* 1979). Puis, le globule rouge éclate, libérant les mérozoïtes dans le courant sanguin où certains sont détruits par l'intervention de processus immunitaires, tandis que d'autres envahissent rapidement de nouveaux érythrocytes pour recommencer un nouveau cycle schizogonique. La répétition de ces cycles entraîne une augmentation progressive de la parasitémie qui peut atteindre ou dépasser le seuil pyrogène et donc déclencher un « accès clinique » mais qui peut aussi être réduite par l'intervention des différents mécanismes immunitaires de l'hôte.

La durée de cette phase érythrocytaire ou « schizogonie érythrocytaire », de la pénétration de l'érythrocyte par le mérozoïte à l'éclatement du globule rouge avec libération des mérozoïtes, est variable selon les espèces plasmodiales : elle est de quarante-huit heures pour *P. falciparum, P. vivax* et *P. ovale* et de soixante-douze heures pour *P. malariae,* et rythme ainsi les accès thermiques (fièvres tierces dans les premiers cas, quarte dans le second).

C'est la présence des schizontes érythrocytaires qui est responsable, chez *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae,* des recrudescences. La recrudescence se définit comme la « reprise d'activité clinique ou parasitaire liée à la survie des formes érythrocytaires ; c'est le résultat de la multiplication dans le sang des plasmodiums érythrocytaires » (Garnham, 1977). On considère actuellement qu'il n'y a, avec les espèces *falciparum* et *malariae,* ni cycle hépatique secondaire ni hypnozoïtes, donc pas de rechute. C'est l'existence de recrudescences classiques qui expliquerait la possibilité d'observer une longévité exceptionnelle de *Plasmodium falciparum,* parfois jusqu'à quatre ans après la contamination anophélienne. On sait que les infections humaines à *Plasmodium malariae* peuvent durer plusieurs décennies en l'absence de recontamination ou de traitement antimalarique (des cas de latence de plus de cinquante ans ont été décrits) ; il s'agirait, dans ces cas aussi, de recrudescences cliniques d'un parasitisme chronique maintenu à un faible niveau pendant plusieurs années et réactivé par des mécanismes non encore précisés (Garnham, 1977).

- **Phase sexuée** (gamétocytogonie).

C'est chez l'homme que s'amorce le cycle sexué du *Plasmodium.* Après plusieurs schizogonies, certains mérozoïtes vont être détournés du cycle érythrocytaire, pour former des éléments à potentiel sexué (mâle et femelle), les gamétocytes (ou gamontes), première étape d'une phase sexuée chez l'hématozoaire. A maturité, les gamétocytes restent dans le sang périphérique de l'homme ; c'est un stade bloqué.

Chez *Plasmodium falciparum,* les gamétocytes ne se développent que dans les organes profonds (rate et moelle osseuse) : ils n'apparaissent dans le sang périphérique que sous leur forme mature. Pour les autres espèces humaines, la gamétocytogénèse s'effectue également dans le sang périphérique où on peut donc rencontrer des gamétocytes jeunes.

La gamétocytogénèse comprend les stades I à IV, selon les espèces plasmodiales, et aboutit parfois à l'existence d'un dimorphisme sexuel important ; le gamétocyte femelle peut être différent du gamétocyte mâle. A maturité, le gamétocyte remplit plus ou moins tout le globule rouge, selon l'espèce plasmodiale (tableau 1).

Les gamétocytes vont rester longtemps infectants pour l'anophèle dans la circulation périphérique de l'homme (Smalley, 1977 ; Wilkinson, 1976). Ils peuvent persister, alors que tout trace de cycle

schizogonique asexué a disparu dans le sang. Cette période d'infectivité du gamétocyte pour l'anophèle reste encore à déterminer (quatre-vingts jours selon Mac Donald, 1957). Cet élément a une grande importance épidémiologique et il est actuellement surtout apprécié au plan mathématique (Bekessy, 1976).

Les gamétocytes ne vont continuer leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle lors de son repas sanguin sur l'homme impaludé ; c'est donc **en changeant d'hôte** à partir de ce **stade bloqué** que le *Plasmodium* peut continuer son cycle. Mais, pour que ce cycle se poursuive, il faut que le nombre de gamétocytes ingéré soit suffisant pour que la fécondation puisse avoir lieu. On admet qu'une densité gamétocytaire d'au moins vingt gamétocytes par millimètre cube est nécessaire pour que le vecteur puisse s'infecter (Coz et Picq, 1972).

Tableau I. — **Caractéristiques des espèces plasmodiales humaines**

Caractéristiques \ Espèces	*Plasmodium* (P.) *vivax*	*Plasmodium* (P.) *ovale*	*Plasmodium* (P.) *malariae*	*Plasmodium* (P.) *falciparum*
ANOPHÈLE ♀ **Cycle sporogonique**				
Durée à 27°	8-9 jours	12-14 jours	14-15 jours	10 jours
Durée à 25°	10 jours	16 jours	15-20 jours	
Durée à 20°	16-17 jours		25-30 jours	22-23 jours
Pigment sur l'oocyste	Fusiforme, souvent en chaîne	En lignes croisées, 30 à 50 grains bacillaires	En amas arrondi ou angulaire (brun-doré)	En blocs, carrés ou rectangulaires, noirs
Diamètre de l'oocyste	50 µ	45 µ	40 µ	55 µ
Sporozoïte	≃ 8		≃ 12	≃ 9 µ
Cycle schizogonique tissulaire				
Durée cycle préérythrocytaire	8 jours	9 jours	13 jours	6 jours
Taille schizonte mûr	45 µ	60 µ	55 µ	60 µ
Nb mérozoïtes/schizonte	> 10 000	15 000	2 000	40 000
Augmentation du noyau de l'hépatocyte	—	+	+	—
Hypnozoïtes	+	+	—	—
Cycle schizogonique sanguin **Phase asexuée**				
Durée	48 h (tierce)	49-50 h (tierce)	72 h (quarte)	48 h (tierce)

Hématie-hôte	Hématie agrandie Réticulocytes et jeunes normocytes Duffy positif	Hématie « ovalisée » Réticulocytes et jeunes normocytes	Hématie rétractée Normocytes	Diamètre normal Jeunes érythrocytes
Trophozoïtes et schizonte jeune	Bague en chaton (1/4-1/3 de l'hématie) Cytoplasme relativement abondant, noyau bien rond Très rares grains de Schuffner	Un tiers de l'hématie Noyau volumineux, cytoplasme compact, taille > trophozoïte *P. vivax.* Apparition précoce des grains de Schuffner nombreux dès stade jeune schizonte	Bague en chaton Pigment noir précoce dans cytoplasme	Polyparasitisme fréquent Petite taille (un quart de l'hématie) Cytoplasme fin, bleu Absence de pigment Noyau rouge vif Évolution de bague en chaton au « filet à papillons »
Schizonte âgé	Corps amiboïde Vacuole fragmentée, noyau étiré, polymorphe Grains de Schuffner nombreux Pigmentation intracytoplasmique fine	Masse arrondie avec extrusion mais non amiboïde Hématie hypertrophiée ovalisée, très décolorée et avec bords effrangés Grains de Schuffner abondants Pigmentation cytoplasmique condensée	Souvent forme en écharpe ou en bandelette équatoriale ou schizonte hémogrégariniforme Petite taille Nombreux grains irréguliers de pigment noir Non amiboïde, cytoplasme bleu	Dans capillaires viscéraux, plutôt petit, non amiboïde, pigment noir, fin. Taches de Maurer.
Altération de l'hématie-hôte	Grains de Schuffner Élargie (10-12 µ) Décolorée, contour polygonal	Grains de Schuffner Bords effrangés Ovalisée	Pointillé de Ziemann Hématie réduite plus aspect cuivré	Taches de Maurer
Pigment Rosace	Fin, granulés Seize noyaux Grande taille (> hématie) Grains de Schuffner Pigment noir central	Intermédiaire *vivax malariae* Huit noyaux (4 à 16) Plus petit que *vivax* Grains de Schuffner Pigment brunâtre central Parasite rond dans hématie ovale	Gros grains Huit noyaux, régulièrement (de 6 à 12) disposés, corps en marguerite Taille < hématie Pigment dense au centre	Pigment fin Seize noyaux (de 8 à 32) Pigment central sur fond jaunâtre Petite < hématie-hôte Dans capillaires viscéraux

Mérozoïtes	Petit (1,2 µ)	Plus grand que *malariae* (1,8 µ)	Plus grand que *vivax*	Petit (0,7 µ)
Parasitémie moyenne (Nb parasites/mm³ sang)	20 000	200 à 9 000	6 000	20 000 à 500 000
Parasitémie maximum	50 000	30 000	20 000	2 000 000
Phase sexuée *Gamétocyte*	Gamétocyte arrondi ou ovalaire, remplit presque toute l'hématie Pigment abondant bacilliforme Toujours grains de Schuffner ♂cytoplasme rosâtre, grisâtre, noyau large et diffus ♀taille > ♂, cytoplasme bleu, noyau compact, souvent marginal	Ressemble à *vivax* mais plus petit Grains de Schuffner Pigment brun précoce Chromatine abondante en gros grains comme *malariae* Cytoplasme lilas, gros noyau central Cytoplasme bleu, noyau excentré	Sphérique ou ovoïde Ressemble à *vivax,* mais plus petit (≃ 7 µ) et avec pigment grossier et abondant, fines granulations ♂cytoplasme grisâtre, verdâtre, gros noyau rosâtre ♀cytoplasme bleu intense, noyau central	Corps en croissant pathognomonique Corps de Garnham ♂cytoplasme lilas, noyau étiré recouvert de pigment, chromatine diffuse 9-11 avec extrémités arrondies (forme saucisse) ♀cytoplasme bleu foncé, noyau granuleux central Pigment central Extrémités pointues (croissant) 12-14 µ, forme arquée
Caractéristiques parasitologiques	Frottis « panaché » avec tous stades évolutifs : trophozoïte schizonte rosaces, gamètes Corps amiboïdes G.R. hypertrophié, décoloré Grains de Schuffner Pigment fin Schizonte irrégulier	Schizontes volumineux bien pigmentés Grains de Schuffner dès stade jeune trophozoïte Hématie ovalisée, hypertrophiée, décolorée	Frottis avec formes évolutives diverses mais parasitisme peu intense, absence des corps amiboïdes, présence schizontes hémogrégariniformes ou en bandelettes équatoriales Cytoplasme dense Surabondance pigment noir en grains grossiers	Frottis monotone, pratiquement que trophozoïtes annulaires, gamétocytes en croissant dans le sang périphérique Pluri-infestation des G.R. (non altérés)

Clinique	*P. vivax*	*P. ovale*	*P. malariae*	*P. falciparum*
Rythme des accès	Tierce bénigne	Tierce bénigne	Quarte	Tierce maligne
Délai de prépatence parasitaire	11-13 jours	10-14 jours	15-16 jours	9-10 jours
Période d'incubation	13 jours à 6-12 mois	16 jours	28 jours (18-40) ou davantage	12 jours
Atteinte de première invasion	Peu sévère à sévère	Peu sévère	Peu sévère	Sévère chez les non-immuns
Période de récurrence	Longue	Longue	Très longue	Courte
Durée de (moyenne, maximale) l'infection	2 ans 8 ans	1 an 5 ans	4 ans 53 ans	1 an 4 ans
Complications	Rares	Rares	Néphrite	Accès pernicieux bilieuse hémoglobulinurique Paludisme qui tue

BIBLIOGRAPHIE

1. AIKAWA M., 1967. Ultrastructure of the pellicular complex of *Plasmodium fallax. J. Cell. Biol.,* **30 :** 284-320.
2. AIKAWA M., 1977. Variations in structure and fonction during life cycle of malaria parasites. *Bull. Wld Hlth. Org.,* **55 :** 139-156.
3. AIKAWA M., MILLER L.M., JOHNSON J. and RABBEGE J., 1978. Erythrocyte entry by malarial parasites. A moding function between erythrocyte and parasite. *J. Cell. Biol.,* **77 :** 72-82.
4. AIKAWA M., RABEGGE J.R. and WELLDE B.T., 1972. Functional apparatus in erythrocytes infected with malarial parasites. *Zeitschrift für Zelforschung,* **124 :** 72-75.
5. AIKAWA M. and STERLING C.R., 1974. *Intracellular Parasitic Protozoa.* New York : Academic Press.
6. ANFINSEN C.B., SEIMAN Q.M., MAC KEE R.W., ORMSBEE R.A. and BALL E.G., 1946. Studies on malarial parasites. VIII factors affecting the growth of *Plasmodium knowlesi. J. Exper. Med.,* **84 : 607-621.**
7. BANNISTER L.H., 1977. The invasion of red cells by *Plasmodium.* Symp. *Brit. Soc. Parasitol.,* **15** (ed. Taylor & Muller), p. 27-55.
8. BANNISTER L.H., BUTCHER G.A. and MITCHELL G.H., 1977. Recent advances in understanding the invasion of erythrocyte by merozoites of *Plasmodium knowlesi. Bull. Wld Hlth. Org.,* **55 :** 163-169.
9. BEKESSY A., MOLINEAUX L. and STOREY J., 1976. Estimation of incidence and recovery rates of *Plasmodium falciparum* parasitaemia from longitudinal data. *Bull. WHO,* **54** (6) : 685-693.
10. BOYD M.F., 1949. Malariology. W.C. Saunders C°, Philadelphia and London.
11. BRAY R.S., 1957. Studies on the exoerythrocytic cycle in the genus *Plasmodium* H.H. Lewis and C°, London.
12. BRAY R.S., 1967. The origin of relapses in human and simian malaria infections. *J. Fac. Med. Bagdad,* **9,** 1-6.
13. BRAY R.S., 1975. Latency in *Plasmodium vivax* infection. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **69 : 164.**
14. BRAY R.S. and GARNHAM P.C.C., 1982. The life cycle of primate malaria parasites. *Brit. Med. J.,* **38, (2) :** 117-122.
15. BRAY R.S., MAC CRAE A.W.R. and SMALLEY M.E., 1976. Lack of a circadian rhythm in the ability of the gametocytes of *Plasmodium falciparum* to infect *Anopheles gambiae. Int. J. of parasitol.,* **6 : 399-401.**
16. BREWER G.J. and POWELL R.D., 1965. A study of the relationship between the content of adenosine triphosplate in human red cells and the course of *falciparum* malaria : a name system that may confer protection against malaria. *Proc. Nat. Acad. Sciences,* **54** : 741-745.
17. BRUCE-CHWATT L.J., 1962. A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of west african adults. WHO/MAL, 369, 17 décembre 1962.
18. BUTCHER G.A., MITCHELL G.H. and COHEN S., 1973. Mechanism of host specificity in malarial infection. *Nature,* London, **244** : 40-42.
19. CANNING E.U. and SINDEN R.E., 1973. The organisation of the ookinete and observations on nulear division in oocysts of *Plasmodium berghei. Parasitology,* **67** : 29-40.
20. COATNEY G.R., 1976. Relapse in malaria an enigma. *J. Parasitol.,* **62** : 3-9.
21. COATNEY G.R., COLLINS W.E., Mc Wilson WARREN and CONTACOS P.G., 1971. The primate malaria U.S. Department of Health Education and welfore National Institute of Selergy and Infection Diseases, Bethesda, Maryland 20014, U.S.A.
22. CONTACOS P.G. and COLLINS W.E., 1973. Malarial relapse mechanism. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **67** : 617-618.
23. COOPER W.C., RUHE D.S. and COATNEY G.R., 1948. Results of massive subinoculation during latency from patients infected with St-Elisabeth strain of *vivax* malaria. *Amer. J. Hyg.,* **50** : 189-193.
24. COZ J. et PICQ J.J., 1972. Etude en laboratoire de la réceptivité à *Laverania falcipara* d'*Anopheles gambiae A* et d'*Anopheles gambiae B. Bull. Soc. Path. exot.,* **65** (5) : 668-675.
25. DENNIS E.D., MITCHELL G.H., BUTCHER G.A. and COHEN S., 1975. *In vitro* isolation of *Plasmodium knowlesi* merozoites using polycarbonate sieses. *Parasitology,* **71 : 475-481.**
26. DVORAK J.A., MILLER L.H., WHITHEHOUSE W.C. and SHIROISHI T., 1975. Invasion of erythrocytes by malaria merozoites, *Sciences,* **187** : 748-750.
27. EYLES D.E., 1960. The exoerythrocytic cycle of *Plasmodium cynomolgi* and *P. cynomolgi bastianelli* in the rhesus monkey. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.,* **9** : 543-555.

28. FAIRLEY N.H., 1949. Malaria with special reference to certain experimental clinical and chemotherapeutic investigations. *Brit. Med. J.,* **11** : 825-830.

29. FRENKEL J.K., 1974. Advances in the biology of Sporozoa. *Zeitschrift f. Parasitenkunde,* **45** : 125-162.

30. GARNHAM P.C.C., 1967. Relapses and latency in malaria. *Protozoology,* **11** : 55-64.

31. GARNHAM P.C.C., 1977. The continning mystery of relapses in malaria *Protool. Abstr.,* 1 (1) : 1-12.

32. GARNHAM P.C.C., BIRD R.G., KAKER J.R. and BRAY R.S., 1961. Election microscope studies of motile stages of malaria parasites. II the fine structure of sporozoites of *Laverania (Plasmodium) falcipara. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **55** : 98-102.

33. GARNHAM P.C.C. and BRAY R.S., 1956. The influence of immunity upon the stages including late exoerythrocytic schizontes, of mammalian malaria parasites. *Rev. Brasil. Malarial. Docuc. Trop.,* **8** : 151-160.

34. GORDON R.M. and LUMSDEN W.H., 1939. A study of the behavior of the month parts of mosquitoes when taking up blood from living tissue ; together with some observations on the ingestion of microfilariae. *Ann. Trop. Med. Parasit.,* **33** : 259-278.

35. GRIFFTHS R.B. and GORDON R.M., 1952. An apparaty which enables the process of feeding by mosquitoes to be observed in the tissues of a live rodent ; together with on account of the ejection of salive and its significance in malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.,* **46** : 311-319.

36. HAWKING F., WILSON M.E. and GAMMAGE K., 1971. Evidence for cyclic development and short-lived maturity in the gametocytes of *Plasmodium falciparum. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **65** : 549-559.

37. HOWELLS R.E. and DAVIES E.E., 1971. Nuclear division in the oocyst of *Plasmodium berghei. Ann. Trop. Med. Parasitol.,* **65** : 451-459.

38. KILEJIAN A., 1976. Does a Histidine-Rick Protein from *Plasmodium lophurae* have a function in merozoite penetration ? *J. Protozool.,* **23,** (2) : 272-277.

39. KROTOSKI W.A. et *al.,* 1982. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.,* **31.**

40. LADDA R., AIKAWA M. and SPRINZ H., 1969. Penetration of erythrocytes by merozoites of mammalian and avian parasites. *J. Parasitol.,* **55** : 633.

41. LANDAU I., MILTGEN F. et CHABAUD A.G., 1976. Les différents types de gamétocytes chez les hémosporidies de mammifères, corrélation avec la morphologie des schizontes tissulaires, hypothèses sur l'évolution du groupe. WHO/MAL/76.877.

42. LANGRETH S.G., JENSEN J.B., REESE R.T. and TRAGER W., 1978. *J. Protozool.,* **25** : 443-452.

43. LYSENKO A.J., 1959. Methods of experimental chemotherapy. *Med. Parazit.,* Moscow, **28** : 69-76.

44. Mac DONALD G., 1957. *The epidemiology and control of malaria.* London Oxford Univ. Press, 252 p.

45. Mac GHEE R.B., 1953. The infection by *Plasmodium lophurge* of duck erythrocytes in the chick embryo. *J. Exp. Med.,* **97** : 773-782.

46. Mac LAREN D.J., BANNISTER L.H., TRIGG P.I. and BUTCHER G.A., 1979. Freeze fracture studies on the interaction between the malaria parasite and the host erythrocyte in *Plasmodium knowlesi* infections. *Parasitology,* **79** : 125-139.

47. MARKUS M.B., 1975. Coccidia related to *Toxoplasma gondii :* possible zoonoses. *South Afr. Med. J.,* **49** : 1905.

48. MARKUS M.B., 1976 a. A term for extra-intestinal stages of mammalian *Isospora* (Protozooa, Coccidia, Eimeriidae). *South Afr. Science,* **72** : 220.

49. MARKUS M.B., 1976 b. Possible support for the sporozoite hypothesis of relapse and latency in malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **70** (5/6) : 535.

50. MARKUS M.B., 1978. Terminology for Invasive stages of Protozoa of the subphylum Apicomplexa (sporozoa). *South Afr. J. Science,* **74** : 105-106.

51. MASON W.T. and LEE Y.E., 1973. *Nat. New Biol.,* **244** : 143.

52. MILLER L.H., DVORAK J.A., SHIROISHI T. and DUROCHER J.R., 1973. influence of erythrocyte membrane components on malaria merozoite invasion. *J. Exp. Med.,* **138** : 1597-1601.

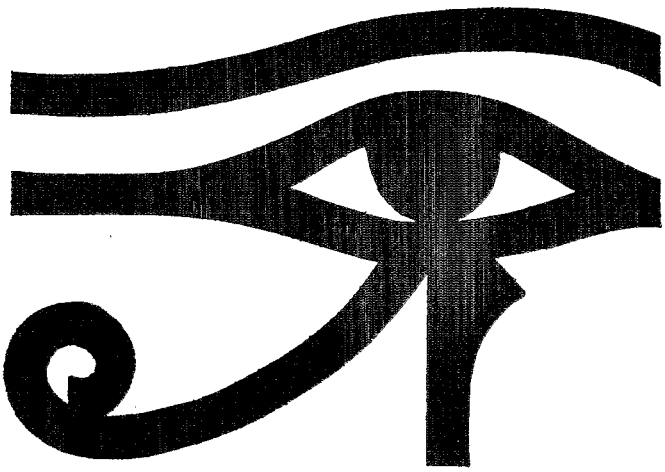
53. MILLER L.H., HAYNES J.D., MAC AULIFFE F.M., SHIROISHI T., DUROCHER J.R. and MAC GINNISS M.H., 1977 b. Evidence for differences in erythrocyte surface receptors for the malarial parasites, *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium knowlesi. J. Exp. Med.,* **146** : 277-281.

54. MILLER L.H., MAC AULIFFE F.M. and MASON S.J., 1977 a. Erythrocyte receptors for malaria merozoites. *Amer. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **25** (6) : 204-208.

55. MILLER L.H., MASON S.J., CLYDE D.F. and MAC GINNISS M.H., 1976. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The duffy blood-group genotype, Fy Fy. *N. Engl. J. Med.,* **295** : 302-304.
56. MILLER L.H., MASON S.J., DVORAK J.A., MAC GINNISS M.H. and ROTHMAN I.K., 1975. Erythrocyte. Erythrocyte receptors for *(Plasmodium knowlesi)* malaria : Duffy blood group determinants. *Science,* **189** : 561-563.
57. MORIN H.G.S., 1955. La capacité de production de gamètes par l'hématozoaire facteur épidémiologique du paludisme. *Bull. Soc. Path. Exot.,* **48** (3) : 333-337.
58. NICOLAIEV B.P., 1949. Subspecies of the parasite of tertian malaria *(Plasmodium vivax).* Doklady Akademii Nauk SSSR **67** : 201-210 (en russe).
59. PASVOL G., WAINSCOAT J.S. and WEATHERALL D.J., 1982. Erythrocytes deficient in glycophorin resist invasion by the malarial parasite *Plasmodium falciparum. Nature,* **297** (5861) : 64-66.
60. PASVOL G. and WILSON RLJ. M., 1982. The interaction of malaria parasites with red blood cells. *Brit. Med. J.,* **38** (2) : 133-140.
61. POWELL R.D., BREWER G.J., DEGOWIN R.L. and CARSON P.E., 1966. Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenese deficiency upon the hots and upon host-drug-malaria parasite interactions. *Mil. Med.,* **131** : 1039-1056.
62. PRINGLE G., 1965. A count of the sporozoites in an oocyst of *Plasmodium falciparum. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **59** : 289-290.
63. RUDZINSKA M.A., 1969. *Int. Rev. Cytol.,* **25** : 161.
64. SCHREVEL J., ASFAUX-FOUCHER G. et BAFORT J.M., 1977. Étude ultrastructurale des mitoses multiples au cours de la sporogonie du *Plasmodium b ; berghei. J. Ultrastr. Res.,* **59** : 332-350.
65. SHAKESPEARE P.G. and TRIGG P.I., 1973. Glucose catabolism by the malaria parasite *Plasmodium knowlesi. Nature,* London, **241** : 538-540.
66. SHORTT H.E. and GARNHAM P.C.C., 1948. Demonstration of a persisting exoerythrocytic cycle in *P. cynomolgi* and its bearing on the production of relapses. *Brit. Med. J.,* **1** : 1225-1228.
67. SHORTT H.E. and GARNHAM P.C.C., 1948. The pre-erythrocytic parasites of *Plasmodium cynomolgi* and *P. vivax. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **41** : 785-795.
68. SHUTE P.G., 1946. Latency and long-term relapses in benign tertian malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **40** : 189-200.
69. SHUTE P.G., 1948. The comparative distribution of oocystes of human malaria parasites on the stomack wall of Anopheles. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **42** : 324.
70. SHUTE P.G., LUPASCU G., BRANZEI P., MARYON M., CONSTANTINESCU P., BRUCE-CHWATT L.J., DRAPER C.C., KILLICK-KENDRICK R. and GARNHAM P.C.C., 1976. A strain of *Plasmodium vivax* characterized by predominantly prolonged incubation : the effect of number of sporozoites on the lenght of the prepatent period. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **70.**
71. SHUTE P.G. and MARYON M., 1952. A study of human malaria oocysts as an aid to species diagnosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **46** : 275-292.
72. SIDDIQUI W.A., SCHNELL J.V. and GEIMAN Q.A., 1969. *M.P. Med.,* **134** : 929.
73. SINDEN R.E., 1982. Gametocytogenesis of *Plasmodium falciparum in vitro* an electron microscopic study. *Parasitology,* **84** : 1-11.
74. SINDEN R.E. and GARNHAM P.C.C., 1973. A comparative study on the ultra structure of *Plasmodium* sporozoites within the oocyst and salivary glands, with particular reference to the incidence of the micropore. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **67** : 631-637.
75. SINDEN R.E. and STRONG K, 1978. An ultrastructural study of the sporogonic development of *Plasmodium falciparum in Anopheles gambiae. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **75** (5) : 477-481.
76. SMALLEY M.E. and SINDEN R.E., 1977. *Plasmodium falciparum* gametocytes their longevity and infectivity. *Parasitology,* **74** : 1-8.
77. STERLING C.R., AIKAWA M. and VANDERBERG J.P., 1973. The passage of *Plasmodium berghei* sporozoites through the salivary glands of *Anopheles stephensi :* and election microscope study. *Journal of Parasitology,* **59** : 593-605.
78. TOBIE J.E., 1964. Detection of malaria antibodies immunodiagnosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* **13** : 195-203.
79. TRAGER W., 1974. Some aspects of intracellular parasitism. *Science,* **183** : 269-273.
80. UNGUEREANU E., KILLICK-KENDRICK R., GARNHAM P.C.C., BRANZEI P., ROMANESCU C. and SHUTE P.G., 1976. Prepatent periods of a tropical strain of *Plasmodium vivax* after inoculations of tenfold dilutions of sporozoites. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **70** (5-6) : 482-483.
81. VANDERBERG J.P., 1974. Studies on the Motility of *Plasmodium* sporozoites. *J. Protozool.,* **21** (4) : 527-537.
82. WILKINSON R.N., NOEYPATIMANONDH S. and GOULD D.J., 1976. Infectivity of *falciparum* malaria patients for anopheline mosquitoes before and after chloroquine treatment. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.,* **70** (4) : 306-307.

Pole 2

ÉTUDES MÉDICALES



JUIN 1984 — N° 2

15.172 → 15.176 ex1

B 9-1 M