

# Les épigones d'Alphonse Laveran

Par Patrick BERCHE<sup>1</sup>

**RÉSUMÉ :**

Sont résumées les avancées historiques majeures de la recherche sur le paludisme depuis la découverte en 1880, par le médecin militaire Alphonse Laveran, du protozoaire responsable qu'on désignera *Plasmodium*. Dans son sillage, de nombreux travaux ont permis de comprendre la physiopathologie des fièvres palustres et de concevoir des traitements efficaces. En 1898, Ronald Ross (prix Nobel 1902) a mis au jour le mécanisme de la transmission de l'hématozoaire par les moustiques lors du paludisme aviaire, puis chez l'Homme, découverte majeure pour la prévention du fléau. Conjointement, les chercheurs de l'école italienne, sous l'égide de Battista Grassi, ont identifié plusieurs espèces de *Plasmodium* (*malariae*, *falciparum*, *vivax*), et décrit le cycle érythrocytaire des parasites chez les anophèles. Le cycle exo-érythrocytaire n'a été expliqué qu'en 1947 par Henry Shortt et Cyril Garnham, qui ont démontré la multiplication des *Plasmodium* dans les hépatocytes. Cela explique la persistance du paludisme des années après les accès initiaux. Enfin, dans le domaine thérapeutique, la chercheuse Tu Youyou (prix Nobel 2015) a identifié l'artémisinine à partir de la pharmacopée traditionnelle chinoise, ce qui a permis de traiter des formes résistantes à la chloroquine.

**MOTS-CLÉS :**

Paludisme, malaria, *Plasmodium*, Alphonse Laveran, Ronald Ross, Battista Grassi, Tu Youyou, artémisinine.

Le paludisme est une maladie humaine qui existait depuis le Pléistocène (> 50 000 ans). Au Néolithique, sa propagation a pu être favorisée par le réchauffement climatique, l'agriculture et la croissance démographique. On trouve des descriptions de fièvres intermittentes dans des textes médicaux chinois, indiens, assyriens et grecs de l'Antiquité. Venu d'Afrique, le paludisme s'est répandu en Grèce à partir de l'Égypte pharaonique, comme en atteste la présence de traces biologiques de parasites sur de nombreuses momies égyptiennes. Hippocrate (V<sup>e</sup> siècle av. J.-C.) décrit les fièvres de la fin de l'été (*febris tertiana*, *quartana*, *quotidiana*, *continua*, *tro-*

*pica*). Les fièvres tierces sont parfois mortelles lors d'accès pernicieux avec coma terminal (1). Pendant la guerre du Péloponnèse, la malaria aurait été responsable d'une grave épidémie ayant frappé l'armée athénienne lors du siège de Syracuse en Sicile, cité ceinte de marécages. Hippocrate associe la malaria aux miasmes émanant des marais. Pour l'auteur latin Varron (-50), les marais sont infestés par des animaux minuscules qui causent les fièvres. Il faut donc éviter de respirer les vapeurs nauséabondes (*mal aria*, mauvais air) des eaux stagnantes près de Rome.

<sup>1</sup> Professeur émérite, Université Paris Cité, patrick.berche@univ-paris.fr

La malaria s'implante dans le sud de l'Europe, principalement en Italie, et se répand dans l'Empire romain (2). Celse et Galien décrivent des fièvres rémittentes qu'ils associent à certaines conditions climatiques et environnementales, notamment leur fréquence dans les régions marécageuses. Ces fièvres intermittentes ont aussi été rapportées par Archigène d'Apamée au II<sup>e</sup> siècle et Aétius d'Amida au VI<sup>e</sup> siècle. Au Moyen Âge, le paludisme s'est étendu vers le nord de l'Europe dans les contrées marécageuses le long des vallées de l'Elbe, du Rhin, du Rhône, du Pô et du Tibre. La maladie a sévi aussi, par exemple, lors de la construction du château de Versailles en zone marécageuse. Elle régresse au XVIII<sup>e</sup> siècle dans toute l'Europe du fait de l'assèchement des marais et de la régulation des cours d'eau. À cette époque, on dispose d'un traitement efficace, le premier contre des parasites, l'écorce de quinquina importée du Pérou par les jésuites et introduite en Europe au XVII<sup>e</sup> siècle. Le paludisme était inconnu dans l'Amérique précolombienne, absent des traités de médecine des Mayas et des Aztèques. Il a été apporté par la traite des esclaves africains impaludés. On a observé de nombreuses épidémies très meurtrières sur le continent américain. Par exemple, la malaria a atteint 50 à 80% des soldats lors de la Guerre de Sécession, entre 1861 et 1865. En 1914, on estime encore le nombre de cas de paludisme à plus de 600 000 aux États-Unis, où la maladie persistera jusqu'à la Seconde Guerre mondiale. En France, le paludisme est encore fréquent au XIX<sup>e</sup> siècle, sévissant à l'état endémique dans de nombreuses régions marécageuses (Pays Nantais, Saintonge, Sologne, Brenne, Camargue, Corse orientale) (3). La découverte du parasite responsable du paludisme et celle de son mode de transmission par les moustiques sont à la base de la lutte contre la pandémie mondiale qui sévit depuis des siècles.

### LA DÉCOUVERTE DU PARASITE PAR ALPHONSE LAVERAN

Le médecin militaire Alphonse Laveran (1845-1922) (Figure 1A) prend ses fonctions à l'hôpital militaire de Bône en Algérie en septembre 1878, puis il est détaché quelques mois à l'hôpital de Biskra à 300 km dans l'Atlas, avant d'être muté à l'hôpital de Constantine à partir de 1880 (4). Il sera amené à prendre en charge de nombreux patients impaludés. À l'autopsie de malades morts de fièvre pernicieuse, il observe la présence de pigments noirs dans la rate, le foie et le cerveau. Il décide de rechercher ces pigments dans le sang de patients impaludés prélevé au doigt. Le sang frais est examiné au microscope entre lame et

lamelle à un grossissement de 400 fois, sans coloration, à la lumière du jour ! Malgré ces difficultés, il repère des leucocytes chargés de granulations de mélanine, les «leucocytes mélanifères». Il découvre ensuite ces pigments dans des globules rouges déformés, souvent en croissant, ou sphériques pourvus de filaments périphériques avec des mouvements amiboïdes, ou encore sphériques déformés et sans filaments (Figure 1B). Laveran écrira plus tard en parlant de sa découverte :

*«Le 6 novembre 1880, je constatai, à Constantine, dans le sang d'un malade, l'existence de corps sphériques pigmentés, de corps en croissant et de flagelles très mobiles ; dès lors je n'eus plus de doutes sur la nature animée des éléments qui, depuis quelque temps, avaient attiré mon attention et je décrivis les trois formes principales sous lesquelles se présente l'hématozoaire du paludisme : corps amiboïdes, corps en croissant, flagelles.» (3)*

Il observe que le sulfate de quinine fait disparaître ces anomalies des érythrocytes. Les corps en croissant (en réalité des gamétocytes) sont retrouvés chez 148 patients, mais chez aucun des 52 patients hospitalisés indemnes de malaria. Il remarque aussi que les Européens ont un sang beaucoup plus riche de parasites que les autochtones, ce qu'il met en rapport avec «la force de résistance que ces hommes présentent à l'impaludisme». Les filaments mobiles ayant des analogies avec des oscillariées (algues), il les nomme «*Oscillaria malariae*». C'est la première fois qu'on identifie un protozoaire à l'origine d'une maladie infectieuse. Convaincu que ce parasite protozoaire des globules rouges est l'agent du paludisme, il envoie une note de huit pages à Léon Colin, médecin militaire, récemment élu à l'Académie de médecine, pour que celui-ci présente ses travaux en séance. Ce dernier communique ces résultats les 23 novembre et 28 décembre 1880, de façon très succincte et avec des réserves (5,6). Laveran publiera aussi ses observations d'hématozoaires proches chez les oiseaux (7). Cette découverte est reçue dans l'indifférence et l'incrédulité, considérant qu'il s'agit d'artefacts. À l'époque, le paludisme est une des maladies emblématiques, avec la fièvre jaune, de la théorie des miasmes d'Hippocrate, encore défendue par beaucoup de médecins. Peu de temps avant la découverte de Laveran, Robert Koch avait démontré en 1876 le rôle d'une bactérie lors d'une épidémie bovine de charbon et Louis Pasteur venait de présenter à l'Académie de médecine sa célèbre «théorie des germes» en 1878. Les nouveaux partisans du courant contagionniste de Pasteur et Koch étaient alors centrés sur une transmission des germes conta-



**Fig. 1 - A, portrait du médecin militaire Alphonse Laveran (musée d'instruction des Armées, Marseille) ; B, dessin de Laveran dans son carnet de 1880 montrant différents stades de *P. falciparum* observés dans du sang frais.**

Des granules de pigments sombres sont présents dans la plupart des stades. La rangée du bas montre un gamétocyte mâle exflagellant, qui produit des «éléments filiformes qui se meuvent avec une grande vivacité» (source Centers for Disease Control & Prevention).

gieux par inhalation ou par ingestion d'eau. C'est ainsi qu'en 1879, deux éminents bactériologistes, Edwin Klebs et Corrado Tommasi-Crudeli, réussissent à isoler en culture à partir de prélèvements d'eau des Marais Pontins, région de haute endémie palustre au sud de Rome, un bacille qu'ils nomment «*Bacillus malariae*». Injectée à des lapins, cette bactérie induit une forte fièvre avec splénomégalie, mimant en apparence des signes de malaria (8).

Comment accepter qu'un officier français inconnu et travaillant sur le terrain en Algérie puisse mettre en cause le dogme de l'antique théorie des miasmes et celui de l'origine bactérienne de la malaria ! Ce fut pour Laveran une traversée du désert jusqu'à son retour en France en 1884 avant qu'on ne reconnaisse l'immense valeur de ses observations. Habité par la conviction de la réalité de sa découverte, il va s'acharner à convaincre. Laveran rassemble en

1884 l'ensemble de ses travaux cliniques et biologiques dans un *Traité des fièvres palustres* (9). Il y mentionne son échec à cultiver le parasite à partir du sang des malades, de l'eau et du sol de localités insalubres, et son incapacité à reproduire un paludisme expérimental chez le lapin. Il émet l'hypothèse que les moustiques abondants dans toutes les zones palustres pourraient jouer un rôle important dans la propagation du paludisme.

En 1885, viennent à son secours d'éminents chercheurs italiens travaillant dans la région des Marais Pontins près de Rome et spécialistes reconnus du paludisme. Ettore Marchiafava (1847-1935) et Angelo Celli (1857-1914) confirment les observations de Laveran (10). Ils renomment l'hématozoaire *Plasmodium*. Conjointement, Pasteur, Chamberland et Roux valident sa découverte. Malgré cela, la théorie des miasmes à l'origine de la malaria persistera



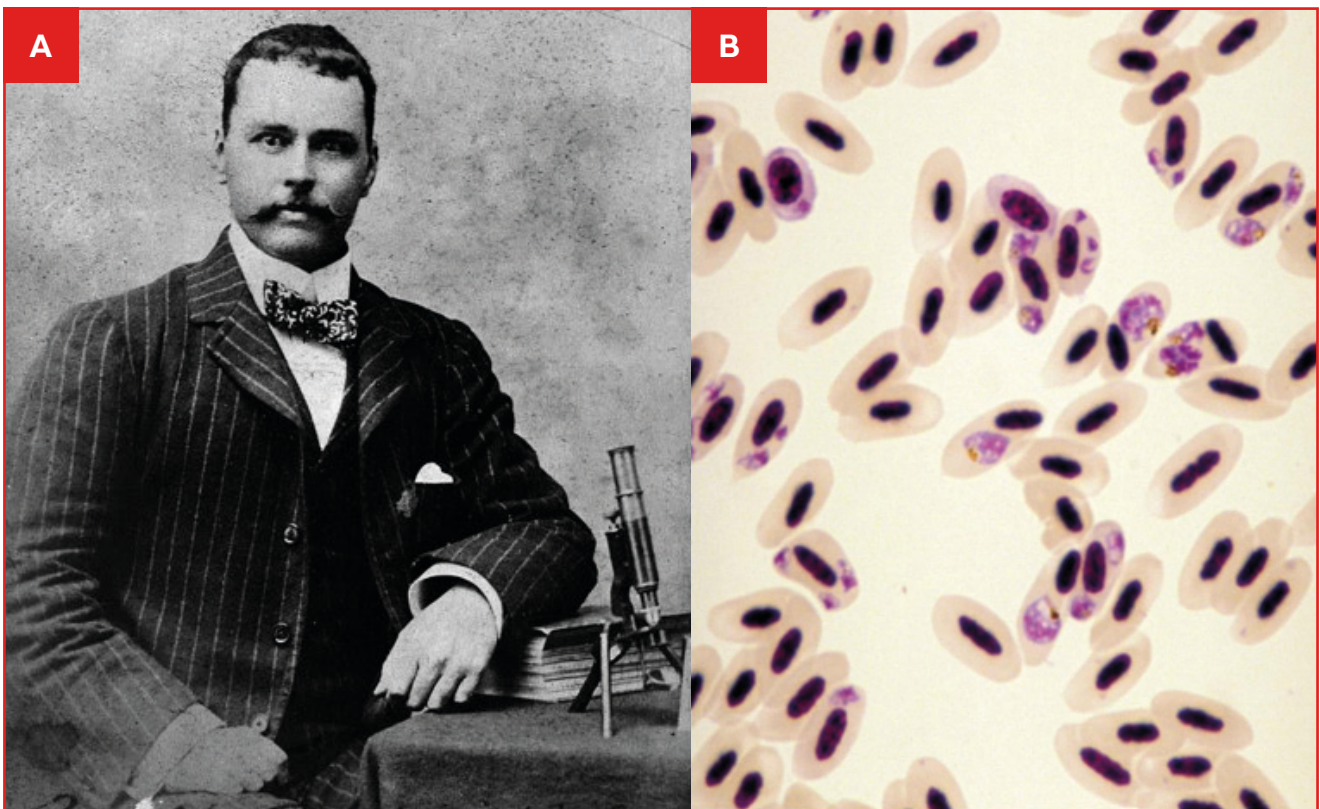
jusqu'en 1895. Il écrira en 1887 : «Les découvertes exactes sont quelquefois accueillies avec un scepticisme absurde parce qu'elles ne cadrent pas avec les idées reçues, pendant que les pseudo-découvertes qui s'accordent avec les opinions courantes sont acceptées de tous, bien qu'elles reposent sur un très petit nombre de preuves» (11). La découverte de l'agent du paludisme en 1880 par Laveran a été à l'origine de nombreuses recherches sur un des fléaux les plus mortels de l'Humanité.

### RONALD ROSS ET LE RÔLE DES MOUSTIQUES

L'idée que des germes puissent être transmis par des vecteurs animaux a été mise au jour par un naturaliste russe, Aleksie Fedchenko (1844-1873), qui a montré lors d'un voyage au Turkestan le rôle du *Cyclops*, minuscule crustacé aquatique, dans la transmission du ver de Guinée ou filaire de Médine. En effet, il avait observé au microscope la présence de nombreuses larves du ver dans ces copépodes qui contaminent l'eau de boisson et transmettent ainsi la filariose (12). Cette idée d'un vecteur permettant

la transmission d'un parasite a été confortée par les travaux de Patrick Manson (1844-1922) qui a démontré, en 1878, le rôle des moustiques du genre *Culex* dans la transmission des microfilaries décelées dans le sang des patients souffrant d'éléphantiasis (13). Reprenant les idées de Laveran, Manson publie en 1894 une théorie sur la propagation du paludisme par les moustiques (14).

Ronald Ross (1857-1932), un jeune médecin militaire britannique de l'*Indian Medical Service*, va résoudre l'énigme de la transmission du paludisme (Figure 2A). Entré au service de Sa Majesté en 1881, il est envoyé en Extrême-Orient en 1890 et s'intéresse à partir de 1892 à la malaria, cause majeure des fièvres qui frappent près d'un tiers des 300 000 soldats de l'armée des Indes. Il connaît les travaux de Laveran et, en 1894, il rencontre à Londres Manson qui l'incitera à tester l'hypothèse d'une transmission de la malaria par les moustiques. Il correspondra avec lui pendant quatre ans (15). De retour en Inde, en avril 1895, il est envoyé à Madras en zone de forte endémie palustre. Bien que n'ayant aucune notion d'entomologie, il examine au microscope des milliers de moustiques de toutes sortes d'espèces, exposés à des patients impa-



**Fig. 2 - A**, portrait du médecin militaire Ronald Ross, photographié à Darjeeling en mai 1898 (source Wellcome Images) ; **B**, *P. relictum*, parasite des globules rouges d'oiseaux transmis par des moustiques gris (*Culex fatigans*) (source USGS Microbiology).

ludés. En juin 1897, il est muté à Secunderabad. C'est là qu'après deux ans d'efforts infructueux, il réussit à cultiver en juillet 1897 vingt moustiques bruns adultes à ailes tachetées (que l'on sait aujourd'hui être des anophèles), qu'il expose à des patients impaludés. Quelques semaines plus tard, le 20 août 1897, il observe dans la paroi intestinale des moustiques des « spores » pigmentées (oocystes) qui libèrent des bâtonnets (sporozoïtes). Il publie sa découverte le 27 août 1897 dans l'*Indian Mosquito Gazette* (16), puis dans le *British Medical Journal* en décembre 1897 (17). Ses recherches sont alors interrompues par sa mutation à Bombay en septembre 1897 puis dans le Rajasthan, une zone sans paludisme où il se morfond. Muté en février 1898 à Calcutta pour travailler au *Presidency General Hospital*, il se résigne à étudier, sur le conseil de Manson, le paludisme des oiseaux, dû à une espèce proche de parasite, *Plasmodium relictum* (Figure 2B). En juillet 1898, il observe des « spores » pigmentées (oocystes) dans la paroi intestinale des « moustiques gris » (*Culex fatigans*) nourris avec des oiseaux infectés (178 positifs sur 242 examinés) : les gamétocytes du sang produisent des oocystes à la surface de l'intestin. Il démontre le rôle des « moustiques gris » dans la malaria aviaire et remarque, le 4 juillet, que les glandes salivaires des moustiques sont le site de stockage des parasites en bâtonnets qui sont inoculés par la salive des moustiques femelles lors des piqûres. Il réussit aussi à transmettre les parasites par les moustiques infectés à des moineaux indemnes (18). En 1899, il reproduit en Sierra Leone ses observations chez des patients impaludés piqués par des anophèles. Dans le premier numéro des *Annales de l'institut Pasteur* de l'année 1899, Ross publie un article daté du 31 décembre 1898 intitulé « du rôle de moustiques dans le paludisme » où il incrimine des moustiques « gris à ailes tachetées » qui s'avèreront être des anophèles (19). Cette découverte du rôle des moustiques dans la transmission du paludisme lui vaudra le prix Nobel de médecine en 1902, « pour ses travaux sur le paludisme, par lesquels il a montré comment il pénètre dans l'organisme ».

### BATTISTA GRASSI ET L'ÉCOLE ITALIENNE

Laveran pensait que le parasite du paludisme était polymorphe, mais n'appartenait qu'à une seule espèce et que les fièvres tierce ou quarte ne dépendaient pas des formes parasitaires sanguines. Les chercheurs italiens qui avaient une longue expérience du paludisme, très répandu en Italie à l'époque, ont montré qu'en réalité il existait plusieurs espèces d'hématozoaires en fonction des

fièvres palustres. En 1889, Camillo Golgi (1843-1926) observe des morphologies différentes entre les *Plasmodium* de la tierce bénigne et de la tierce maligne (20). En 1890, Batista Grassi (1854-1925), médecin et zoologiste, et Amico Bignani (1862-1929) distinguent *P. vivax* (tierce bénigne), *P. falciparum* (tierce maligne) et *P. malariae* (quarte). Dès 1896, Grassi et Bignani suspectent les piqûres de moustiques dans la transmission des *Plasmodium*, sans transmission trans-ovarienne. En 1898, Grassi, Bignani et Giuseppe Bastianelli (1862-1959) réussissent la première transmission expérimentale de *P. vivax* à l'homme par un moustique, *Anopheles claviger*, à l'hôpital San Spirito de Rome (21). En 1899, les mêmes auteurs décrivent le cycle de développement de *P. vivax*, *P. falciparum* et *P. malariae* dans le corps de *A. claviger* (22,23). La transmission par les anophèles chez l'homme sera confirmée par une expérience réalisée dans la région d'Ostie par des chercheurs britanniques. Près de 112 volontaires protégés la nuit en zone d'endémie demeurèrent indemnes de paludisme, alors que 415 volontaires non protégés furent tous impaludés (24). Grassi a résumé l'ensemble de ses travaux en 1900 (25). Ainsi faut-il souligner l'apport considérable des chercheurs italiens, notamment de Battista Grassi (Figure 3A et 3B), non récompensé du prix Nobel, dans la découverte du rôle de *Anopheles claviger* (parmi les 55 espèces d'anophèles existant en Italie) dans le paludisme humain, celle du cycle de vie des *Plasmodium* dans les globules rouges (cycle érythrocytaire) et dans les moustiques (cycle sporogonique) (Figure 4), et la description des différentes espèces de *Plasmodium*. On sait aujourd'hui que les anophèles demeurent largement répandus sous toutes les latitudes, montrant le potentiel d'expansion du paludisme.

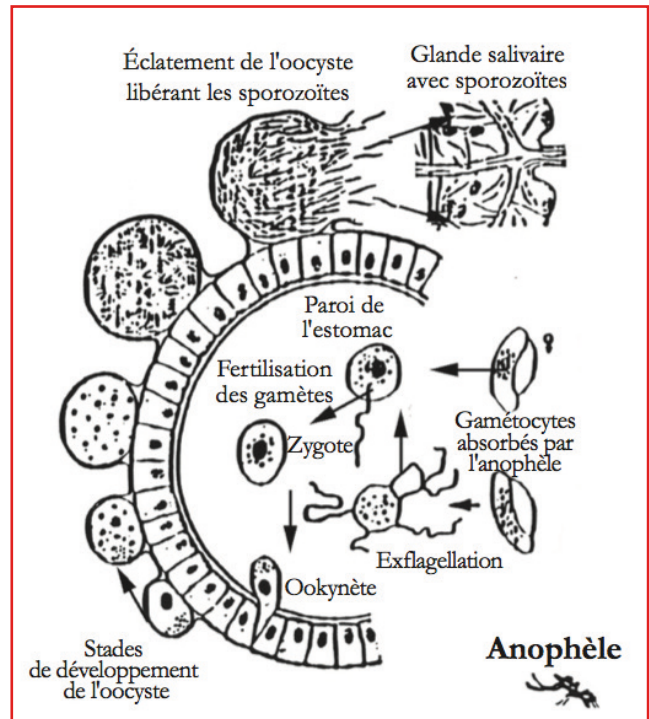
### DÉCOUVERTE DU CYCLE EXO-ÉRYTHROCYTAIRE DES PLASMODIUM

Ainsi, les cycles érythrocytaire des *Plasmodium* dans le sang et sporogonique dans les anophèles sont bien décrits dès le début du XX<sup>e</sup> siècle. Cependant, ils restaient plusieurs questions non résolues. Comment expliquer le délai de 10 à 14 jours entre la piqûre du moustique et l'apparition des parasites dans le sang ? Comment expliquer les rechutes itératives pendant des années, notamment avec *P. vivax* ? En 1903, le zoologiste Fritz Schaudinn (1871-1906) publie des dessins montrant la pénétration directe de sporozoïtes de *P. vivax* dans des hématies. Pour lui, l'invisibilité des hématozoaires serait due à leur faible nombre. Nul besoin d'un gîte extra-érythro-





**Fig. 3 - A, portrait de Giovanni Batista Grassi vers 1898 ; B, illustration originale du cycle sporogonique du *Plasmodium* chez l'anophèle (d'après [25]).**



**Fig. 4 - Le cycle sexuel de *Plasmodium* dans le moustique.**

cytaire (26). Cette observation (non reproductible) faite par un éminent chercheur allemand va faire perdre des décennies à la réelle explication de la disparition des parasites dans le sang.

Dès 1898, le Canadien William George MacCallum (1874-1944) avait mis au jour une phase de multiplication des parasites dans le système réticulo-endothélial de la moelle, du foie et de la rate au cours du paludisme aviaire à *P. relictum* (27). Dans son ouvrage sur le paludisme publié en 1926, le pasteurien Émile Marchoux (1862-1943) évoque trois mécanismes de rechute du paludisme humain : la réactivation d'une forme sanguine enkystée ; une parasitémie *a minima* associée à une immunité suffisante pour la contrôler, mais insuffisante pour l'éliminer ; une parthénogenèse des gamétocytes présents dans le sang de manière continue, mais en nombre trop faible pour être détectés (28). En 1934, Giulio Raffaele (1895-1977) découvre la présence de *P. elongatum* des oiseaux dans les cellules de la moelle osseuse, puis de *P. relictum* dans des cellules réticulo-endothéliales de la moelle, du foie et de la rate. Pendant la période de latence, le sang des oiseaux n'est pas infectieux (29). En 1937, Sydney James (1870-1946) et Parr Tate (1901-1985) retrouvent les parasites (*P. gallinaceum*) dans le système réticulo-endothélial et les cellules endothéliales des capillaires cérébraux des poulets (30). Ces résultats étaient

acceptés avec l'idée qu'ils demeuraient spécifiques des oiseaux et ne concernaient pas les mammifères. Cependant, au décours de la Première Guerre mondiale, s'est développée la malariothérapie à *P. vivax* pour traiter la neurosyphilis, sous l'impulsion du psychiatre Julius Wagner von Jauregg (1857-1940), prix Nobel 1927 (31). Certaines observations cliniques étaient en faveur d'un cycle exo-érythrocytaire des *Plasmodium*. D'une part, les rechutes survenaient après une exposition par les moustiques implanés (injectant des sporozoïtes), mais pas après une inoculation du sang de patients (contenant uniquement des formes asexuées). D'autre part, le traitement par la quinine pendant l'incubation ne prévenait pas l'apparition des accès si on utilisait une inoculation par les moustiques.

Au seuil de la Seconde Guerre mondiale, il était admis qu'il existait un cycle exo-érythrocytaire lors du paludisme aviaire. Ce qui était vrai pour les oiseaux le serait-il pour les mammifères ? Quelques publications dans les années 1940 pointaient la présence de parasites dans les tissus, notamment dans le cerveau des primates et de chauves-souris souffrant de malaria. En 1947, à Londres, Henry Shortt (1887-1987) et Cyril Garnham (1901-1994) montrent que des singes exposés à des anophèles infectés (*P. cynomolgi*) présentent des parasites

dans les hépatocytes du foie (32, 33), de même que des volontaires humains (34). Les parasites se multiplient dans les hépatocytes du foie avant d'être présents dans le sang (Figure 5). Cela a mené à la découverte en 1982 des hypnozoïtes, une forme dormante dans les hépatocytes (35). Les cycles exo-érythrocytaires dans le foie entretiennent la parasitose pendant 3-5 ans pour *P. vivax*, 2-3 ans pour *P. ovale*, et pendant la vie entière pour *P. malariae*.

## ORIGINE DES PLASMODIUM

Les *Plasmodium* des mammifères, des oiseaux et des reptiles résulteraient de protozoaires aquatiques qui auraient infecté des diptères (ancêtres des moustiques) il y a 150-200 millions d'années. On sait aujourd'hui que les *Plasmodium* humains sont originaires d'Afrique et se sont répandues lors des migrations des premiers hominidés hors d'Afrique. Les études phylogéniques montrent la proximité de *P. falciparum* avec les *Plasmodium* des gorilles, notamment de *P. reichenowi*, parasites du gorille et du chimpanzé. Les autres *Plasmodium* (*P. malariae* et *P. ovale*) se sont différenciés en Afrique, mais *P. vivax* provient d'un clade d'Asie (36). Certains parasites des singes (*P. cynomolgi*, *P. knowlesi*...) ont divergé de la lignée de *P. vivax* (Figure 6).

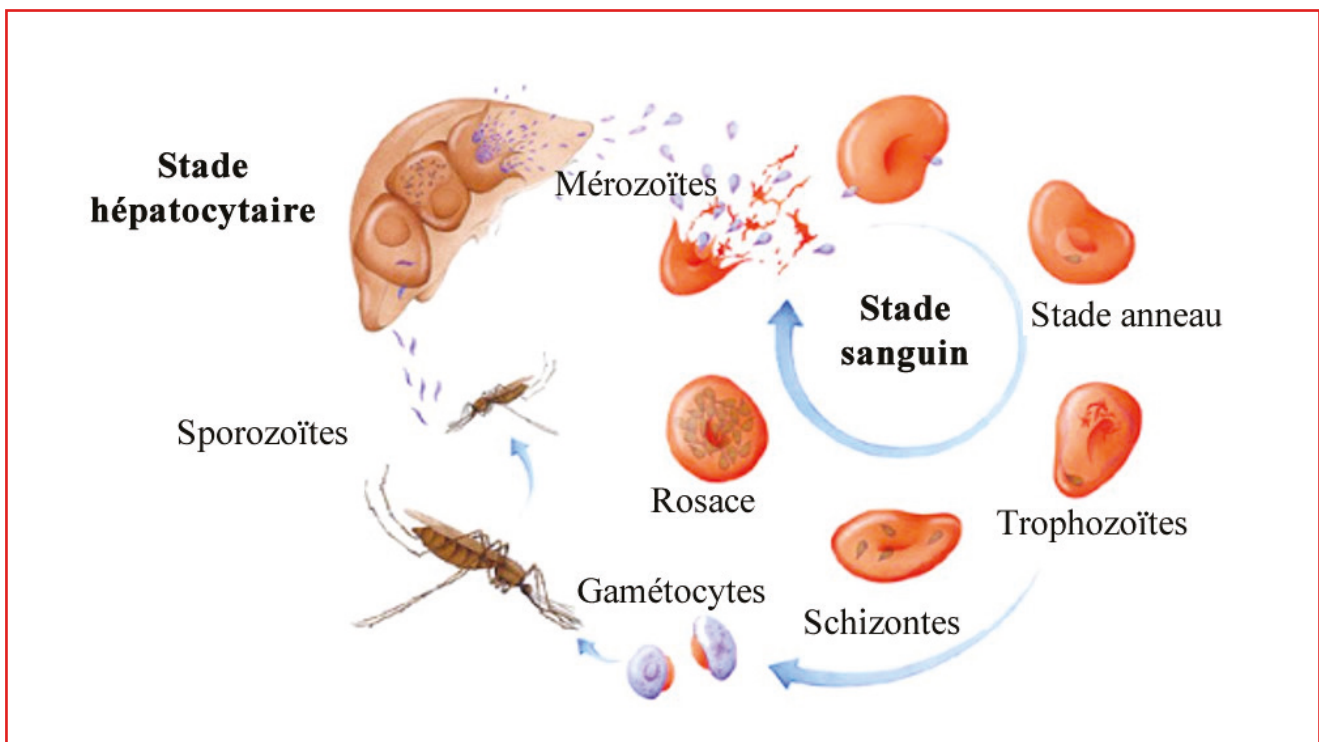
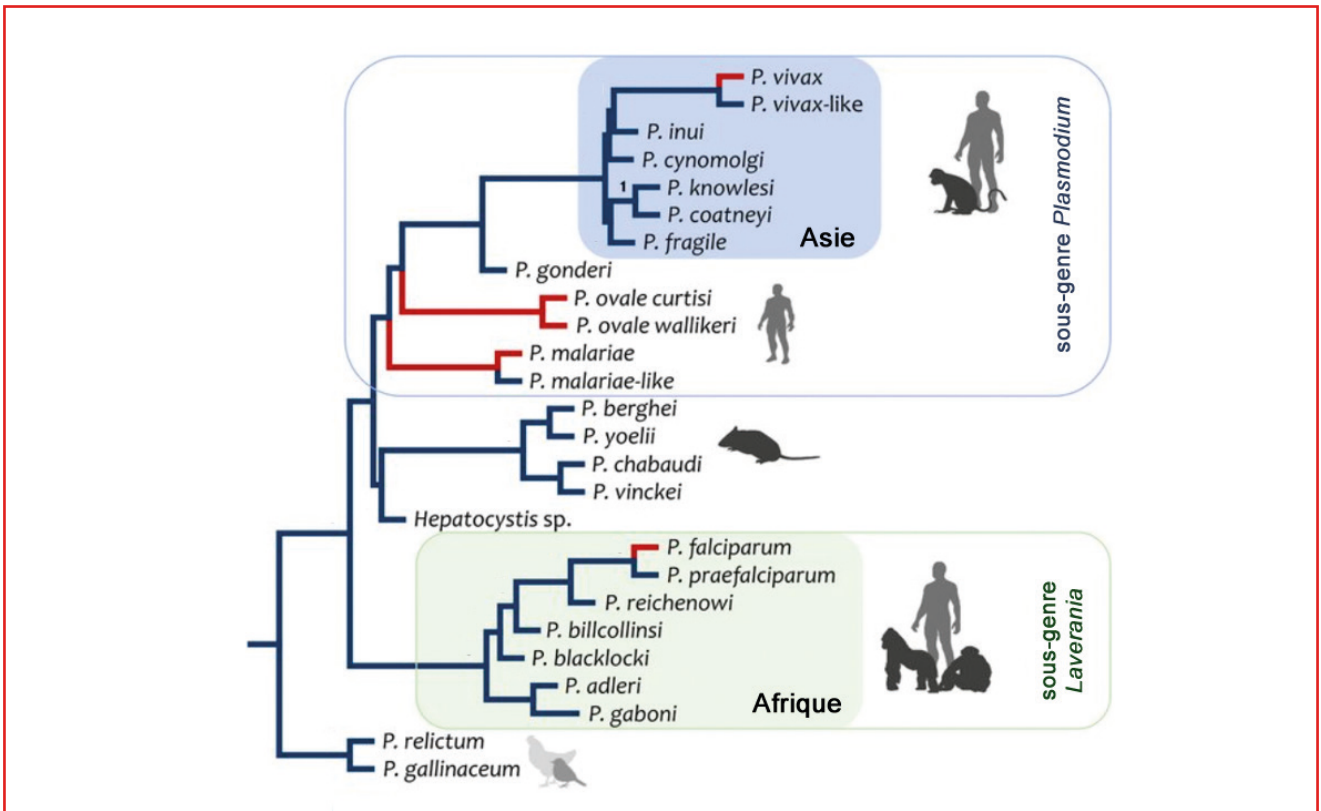
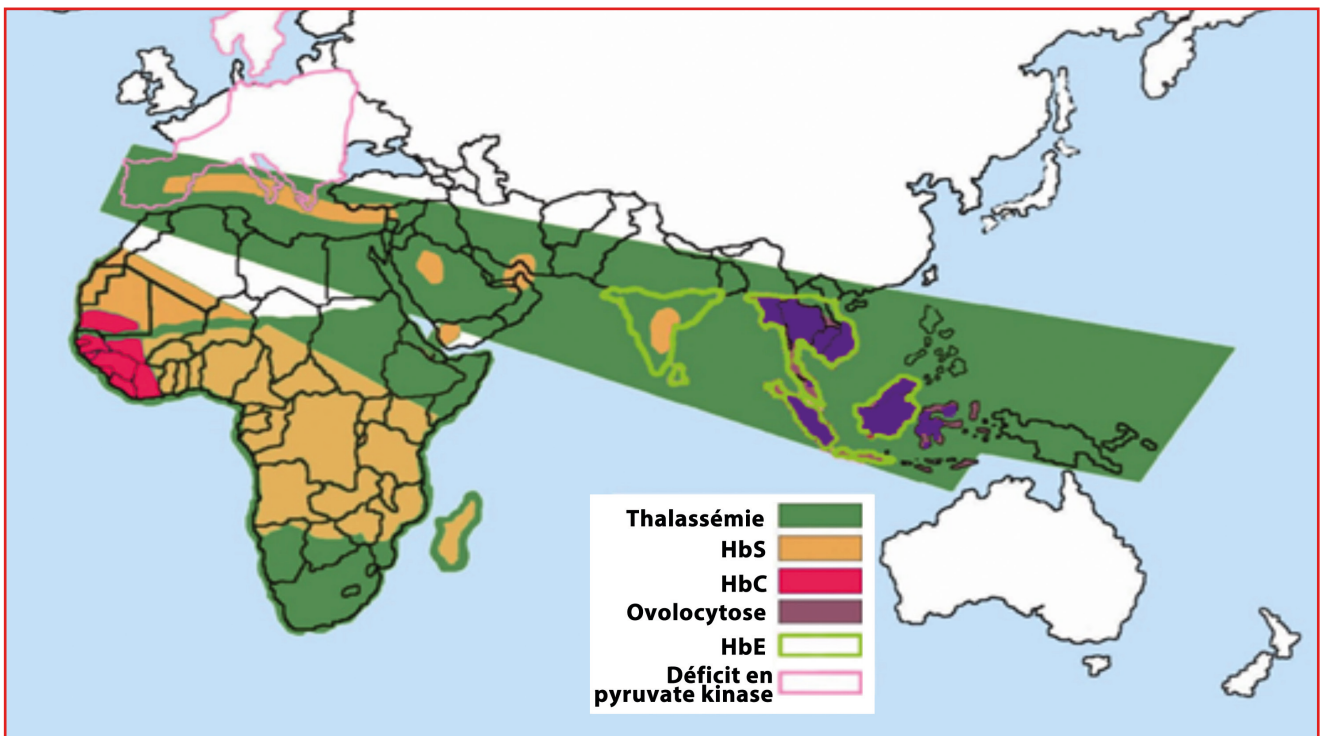


Fig. 5 - Le cycle exo-érythrocytaire de *Plasmodium*, montrant une multiplication intrahépatique du parasite.

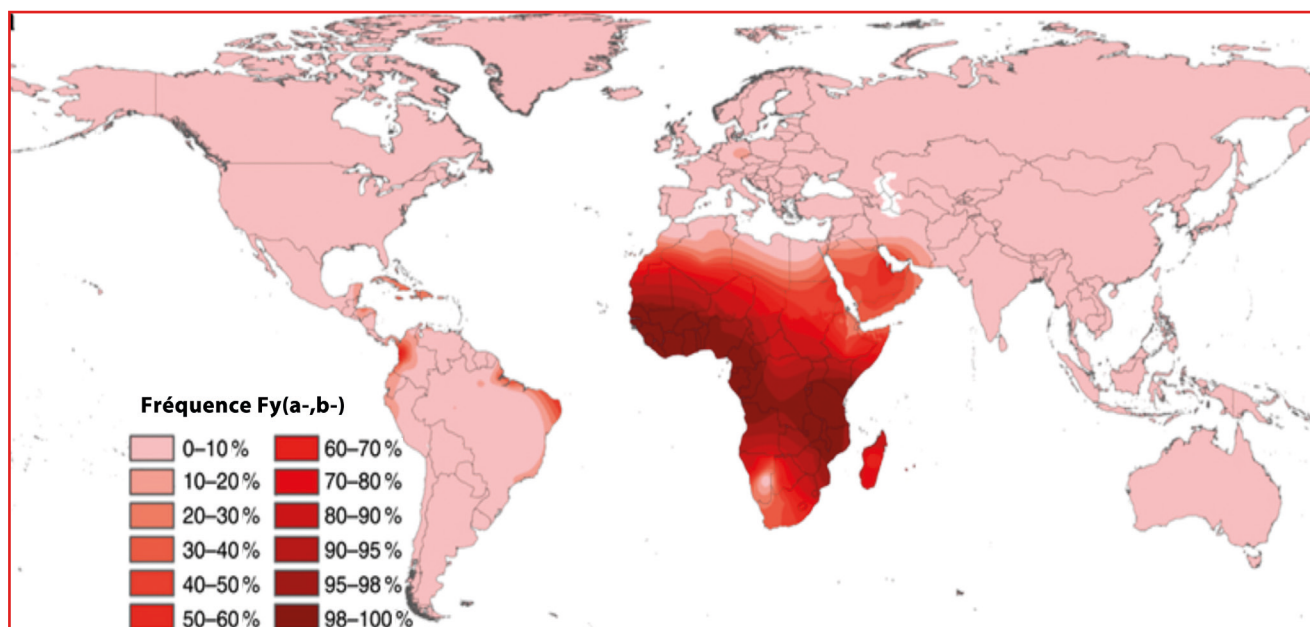


**Fig. 6** - Arbre phylogénique des *Plasmodium* établi à partir des génomes disponibles. Ceux de l'Homme proviennent des Primates et se sont différenciés en Asie en générant *P. vivax*, et en Afrique en donnant *P. falciparum* (d'après [36]).



**Fig. 7** - Aires de répartition des hémoglobinopathies (thalassémie, HbS, HbC, HbE, ovocytose, déficit en pyruvate kinase) par sélection des mutations protectrices après une longue cohabitation des *Plasmodium* avec les populations humaines.





**Fig. 8 - Répartition des populations non porteuses du groupe sanguin Duffy («Duffy négative»), qui est le récepteur de *P. vivax* et *P. knowlesi*.**

La longue cohabitation entre les parasites du paludisme et l'homme est attestée par la sélection de mutations humaines protectrices exprimées dans les érythrocytes, impliquant notamment les hémoglobines (37). Alors que les hétérozygotes sont plus résistants au paludisme, le tribut à payer est celui des homozygotes qui développent des maladies souvent mortelles. En Afrique, on relève la thalassémie (HbA, HbA2, HbF), la drépanocytose (HbS), le déficit en G6PD et les érythrocytes Duffy-négatif ; en Asie, la thalassémie et les hémoglobinopathies (HbC et HbE) ; et en Mélanésie, les ovalocytoses (mutations d'une protéine de transport) (Figure 7 et Figure 8).

## LE TRAITEMENT DU PALUDISME

On a rapporté d'Amérique l'écorce sacrée du quinquina, arbre de l'*Altiplano*, connu des Indiens d'Amérique du Sud pour son efficacité sur les fièvres. Au XVII<sup>e</sup> siècle, les jésuites détiennent le monopole du très lucratif commerce de la poudre des jésuites (ou poudre de la comtesse). L'écorce est importée en Espagne dès 1630, puis en Angleterre en 1679 par le pharmacien Robert Talbot (1642-1681) et Thomas Sydenham (1624-1689). Au XIX<sup>e</sup> siècle, les pharmaciens Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842) et Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877) extraient en 1820, à partir de l'écorce de quinquina, des alcaloïdes actifs sur les fièvres, la quinine et la cinchonine, qu'ils fabriquent indus-

triellement dès 1824. Le premier dérivé synthétique de la quinine a été mis au point en 1934 par la firme Bayer : la chloroquine. Devant l'apparition progressive des résistances aux antipaludéens, une importante recherche s'est développée, aboutissant à la découverte de l'artémisinine en 1972. En 1967, le projet dit «523» a été lancé en Chine pour rechercher de nouveaux antipaludiques pour lutter contre la résistance des *Plasmodium* à la chloroquine. En 1969, la chercheuse chinoise Tu Youyou (1930-) étudie les herbes de la pharmacopée traditionnelle chinoise et recueille 2 000 recettes de médecine traditionnelle. Elle prépare et teste 300 extraits d'herbes. Un composé dérivé de *Artemisia annua*, connu pour être actif sur les fièvres intermittentes (dépeint dans un texte chinois du III<sup>e</sup> siècle), s'est avéré efficace sur le paludisme expérimental (38). En 1972, elle isole avec son équipe l'artémisinine dont elle décrit la structure chimique, la pharmacologie et l'efficacité sur le paludisme. En 1981, elle présente ses résultats lors d'un congrès de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (39). L'exploit est d'autant plus impressionnant que près de 240 000 composés synthétiques ont été préparés et testés par les scientifiques du monde entier, sans succès. Le Pr Tu Youyou a reçu le prix Nobel de médecine en 2015 (Figure 9). La prochaine étape dans cette lutte contre le paludisme est en cours grâce aux progrès de la prévention par des vaccins efficaces.

## CONCLUSION

Le paludisme demeure un fléau endémique mondial, responsable d'une forte mortalité infantile en Afrique et en Asie, malgré un recul progressif depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale (Figure 10). D'après le rapport de l'OMS de 2021, il y a eu dans le monde 241 millions de cas en 2020 avec un accroissement de ceux causés par *P. falciparum* et une diminution de ceux dus à *P. vivax*. La mortalité annuelle est estimée à 677 000 morts. Il existe des résistances à l'artémisinine en Asie qui émergent aussi en Afrique. La malaria reste un problème sanitaire et socio-économique majeur dans beaucoup de pays, notamment en Afrique subsaharienne.

Cet article complète celui présenté aux actes du colloque du Val-de-Grâce du 24 novembre 2022 pour le centenaire de la mort d'Alphonse Laveran (Berche P., Dans le sillage de Laveran, *MTSI*, 2023, 132-139).



Fig. 9 - Pr Tu Youyou, prix Nobel de médecine 2015.

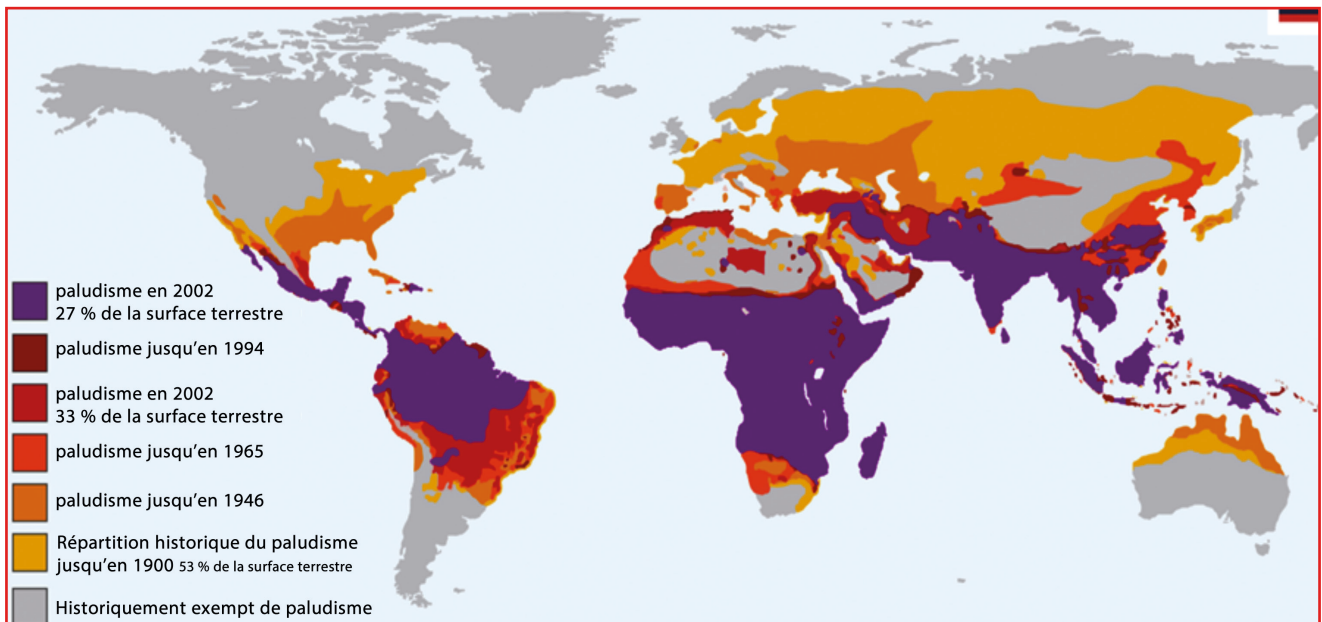


Fig. 10. - Contrées impaludées depuis 1900 (source OMS).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Hippocrate, *Epidemiae*, I.6, I.24, III.12, *De aere, aquis, et locis*, X–XII, Oeuvres complètes d'Hippocrate (traduction d'Émile Littré). *JB Baillière*, Paris : 1839-61.
- (2) Celli A. The history of malaria in the Italian campagna from ancient times. *John Bale, Sons & Danielsson*, London ; 1933 : 226 p.
- (3) Laveran A. *Traité du paludisme*. Masson et C<sup>e</sup>, Paris ; 1898 : 492 p.
- (4) Simonet M. Alphonse Laveran, le premier lauréat français du Prix Nobel de physiologie-médecine. *Rev Biol Méd* 2020 ; **355** : 40-59.
- (5) Laveran A. Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs patients atteints de fièvre palustre. *Bull Acad Med* 1880 ; **2<sup>e</sup> série**, **9** : 1235-6 & 1346-7.
- (6) Laveran A. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang de malades atteints de fièvre palustre. *J.B. Baillière & fils*, Paris ; 1881 : 108 p.
- (7) Laveran A. Des hématozoaires voisins de ceux du paludisme observés chez les oiseaux. *C R Soc Biol* 1890 ; **42** : 422-25.
- (8) Klebs E, Tommasi-Crudeli C. Studi sulla natura della malaria. *Coi tipi del salviucci*, Roma ; 1879 : 66 p. (*On the nature of malaria*. Monographs of the New Sydenham Society 1888 ; **121** : 1-56).
- (9) Laveran A. *Traité des fièvres palustres, avec la description des microbes du paludisme*. Octave Doin, Paris ; 1884 : 548 p.
- (10) Marchiafava E, Celli A. Weitere Untersuchungen über die Malariainfektion. *Fortschr Med* 1885 ; **3** : 787-806.
- (11) Laveran A. Des hématozoaires du paludisme. *Ann Inst Pasteur* 1887 ; **1** : 266-88.
- (12) Fedchenko AP. Communications, In: *Proceedings of the Imperial Society of the Friends of Natural Sciences, Anthropology, and Ethnography* (15 October 1869 to 15 October 1870), vol. 8, columns 71-81, Moscow, 1870. (traduction Emily Naust : Concerning the structure and reproduction of the guinea worm *Filaria medinensis*, 1870, *Am J Trop Med Hyg*, 1971 ; **20** : 511-23).
- (13) Manson P. On the development of *Filaria sanguinis hominis*, and on the mosquito considered as a nurse. *Zool J Linn Soc* 1878 ; **14** : 304-11.
- (14) Manson P. On the nature and significance of crescentic and flagellated bodies in malarial blood *Br Med J* 1894 ; **2** : 1306-8.
- (15) Ross R. Dr. Manson's mosquito-malaria theory. *Ind Med Gaz* 1896 ; **31** : 264.
- (16) Ross R. Notes on some cases of malaria *Amoeba coli* and *Cercomonas*. *Ind Med Gaz* 1897 ; **32** : 172-5.
- (17) Ross R. On some peculiar pigmented cells found in two mosquitos fed on malarial blood. *Br Med J* 1897 ; **2** : 1786-8.
- (18) Ross R. The role of the mosquito in the evolution of the malarial parasite. *Lancet* 1898 ; **152** : 488-9.
- (19) Ross R. Du rôle des moustiques dans le paludisme. *Ann Inst Pasteur* 1899 ; **13** : 136-44.
- (20) Golgi C. Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana : diagnosi differenziale tra i parassiti endoglobulari malarici della terzana e quelli della quartana. *Arch Sci Med (Torino)* 1889 ; **13** : 173-96.
- (21) Grassi B. La malaria propagata per mezzo di peculiari insetti. *Rend Mat Acc Lincei* 1898 ; **7**(S5) : 234-40.
- (22) Bastianelli G, Bignami A. Coltivazione delle semilune malariche dell'uomo nell'*Anopheles claviger* Fabr. (sinonimo *Anopheles maculipennis* Meig.). *Rend Mat Acc Lincei* 1898 ; **7** (S5) : 313-4.
- (23) Grassi B, Bastianelli G, Bignami A. Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti malarici nel corpo dello zanzarone *Rend Mat Acc Lincei* 1899 ; **8** (S5) : 21-8.
- (24) Sambon LW, Low GC. The malaria experiment in the Campagna. *Br Med J* 1900 ; **2** : 1679-82.
- (25) Grassi B. Studi di uno zoologo sulla malaria. *Acc Lincei, Memorie*, 1900 ; **3** (S5) : 299-498.
- (26) Schaudinn F. Studien über krankheitserregende Protozoen II. *Plasmodium vivax* (Grassi & Feletti) der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. *Arch Kais Gesund* 1903 ; **19** : 169-250.
- (27) MacCallum WG. On the haematozoan infections of birds. *J Exp Med* 1898 ; **3** : 117-36.
- (28) Marchoux E. *Paludisme*. *J.-B. Baillière & fils*, Paris ; 1926 : 366 p.
- (29) Raffaele G. Un ceppo italiano di *Plasmodium elongatum*. *Riv Malariol* 1934 ; **13** : 332-7.
- (30) James SP, Tate P. Exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* Brumpt, 1935. *Parasitology* 1938 ; **30** : 128-39.
- (31) Wagner-Jauregg J, Bruetsch WL. The history of the malaria treatment of general paralysis. *Am J Psychiatry* 1946 ; **102** : 577-82.
- (32) Shortt HE, Garnham PC. Pre-erythrocytic stages in mammalian malaria parasites. *Nature* 1948 ; **161** : 126.
- (33) Garnham P.C., The developmental cycle of *Hepaticystes (Plasmodium) kochi* in the monkey host. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1948 ; **41** : 601-16.
- (34) Shortt HE, Garnham PC. The pre-erythrocytic development of *P. cynomolgi* and *P. vivax*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1948 ; **41** : 785-95.
- (35) Krotoski WA, Collins WE, Bray RS, Garnham PC, Cogswell FB, Gwadz RW, et al. Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. *Amer J Trop Med Hyg* 1982 ; **31** : 1291-3.
- (36) Escalante AA, Cepeda AS, Pacheco MA. Why *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* are so different? A tale of two clades and their species diversities. *Malar J* 2022 ; **21** : 139.
- (37) Verra F, Sempore J, Warimwe GM, Tetteh KK, Howard T, Osier FH, et al. Haemoglobin C and S role in acquired immunity against *Plasmodium falciparum* malaria. *PLoS One* 2007 ; **2** : e978.
- (38) Miller LH, Su X. Artemisinin : discovery from the Chinese herbal garden. *Cell* 2011 ; **146** : 855-8.
- (39) Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med* 2011 ; **17** : 1217-20.