

Plasmodium vivax, un parasite qui sort de l'ombre

Drs ANDREA ALLGOWER^a, W. ROBERT TAYLOR^{b,c}, Pr FRANÇOIS CHAPPUIS^a et Dr GILLES EPERON^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 876-81

Depuis 2001, l'incidence et la mortalité de la malaria à *Plasmodium falciparum* ont diminué. Toutefois, cette tendance n'est pas suivie par *Plasmodium vivax*, qui présente certaines particularités biologiques. Anciennement considérée comme bénigne, de plus en plus de cas sévères de malaria à *P. vivax* sont rapportés dans les pays endémiques. Le diagnostic peut être difficile: les tests rapides usuels sont moins sensibles pour détecter *P. vivax*, et il n'en existe aucun pour la détection des formes dormantes (hypnozoïtes). Le traitement de la crise aiguë est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, par exemple l'artémetherluméfantrine. La prévention des rechutes repose sur l'administration de la primaquine, seul traitement actuellement disponible contre les hypnozoïtes et limité par le risque de crise hémolytique en cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD).

Plasmodium vivax, a parasite coming out of the shadows

Since 2001, the incidence and mortality of malaria caused by *Plasmodium falciparum* have declined. However, this trend has not been seen with *Plasmodium vivax* which has biological features. Severe *vivax* malaria is increasingly reported in endemic countries even though *P. vivax* has been thought of as a benign disease. Diagnosis is challenging: the usual rapid diagnostic tests are less sensitive in detecting *P. vivax* and there is no test for the detection of the dormant forms (hypnozoites). The treatment of the acute phase is an artemisinin based combination, e.g. artemetherlumefantrine. Primaquine, which is the only currently available treatment against hypnozoites for the prevention of relapses, may trigger acute haemolytic anaemia in individuals with G6PD deficiency.

INTRODUCTION

L'incidence de la malaria dans le monde est en nette diminution. Toutefois, la malaria à *Plasmodium vivax* ne suit pas cette voie et semble montrer une réémergence dans certains pays. *P. falciparum* a bénéficié de l'attention internationale, permettant de bien comprendre ce parasite, au détriment de *P. vivax*, dont les caractéristiques biologiques particulières, mal comprises à ce jour, lui permettent de résister aux méthodes de prévention. Dans cet article, nous passons en revue les particularités de *P. vivax* ainsi que sa prise en charge.

LA MALARIA DANS LE MONDE

La malaria est un défi de santé publique majeur. En 2015, on dénombrait 214 millions de cas et 438 000 décès,¹ le plus lourd fardeau se trouvant dans les pays les plus pauvres, principalement en Afrique subsaharienne (88% des cas). Ces cas sont surtout dus à *P. falciparum*, espèce la plus prévalente et associée au taux de mortalité le plus élevé, et à *P. vivax*, espèce la plus étendue géographiquement. Dès l'an 2000, beaucoup d'efforts ont été entrepris et ont permis une diminution globale de l'incidence (-37%) et de la mortalité (-60%) de la malaria en quinze ans.¹ Cependant, ces chiffres proviennent principalement de la diminution du *P. falciparum*, mobilisant la majorité des efforts et des financements.² En effet, *P. vivax* ne montre pas la même évolution. L'éradication se révèle plus difficile en raison d'une plus grande complexité biologique.^{3,4} La proportion de cas dus à *P. vivax* augmente en parallèle avec la diminution de ceux dus à *P. falciparum*, et une réémergence est même probable dans certaines régions, comme en Éthiopie et en Érythrée.¹ Cette évolution se reflète dans les statistiques suisses, où les cas de malaria à *P. vivax* importés sont en nette augmentation, principalement en raison des migrants en provenance de la Corne de l'Afrique.⁵

PLASMODIUM VIVAX, L'ESPÈCE LA PLUS ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUEMENT

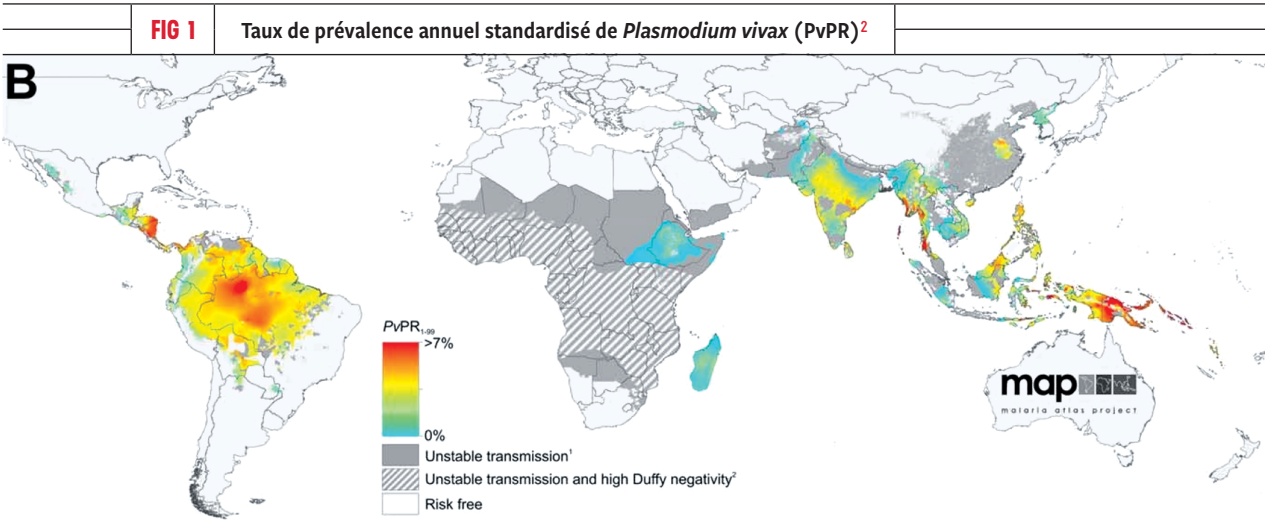
En 2015, *P. vivax* a été responsable de 13,8 millions de cas (6% des cas de malaria dans le monde), principalement dans les pays où la malaria est en voie d'élimination (< 5000 cas/an) où *P. vivax* représente plus de 70% des cas de malaria.^{1,3} *P. vivax* est particulièrement répandu en Asie, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud et dans la région du Pacifique occidental (figure 1).² Bien qu'il puisse être retrouvé sur tout le continent africain, le risque d'infection y est bas en raison de l'absence du gène codant pour le récepteur Duffy dans la majorité de la population africaine (à l'exception de la Corne de l'Afrique, du Soudan/du Soudan du Sud et de Madagascar).⁶

CYCLE DE LA MALARIA ET PARTICULARITÉS DE PLASMODIUM VIVAX (figure 2)⁷

Les sporozoïtes sont inoculés dans le flux sanguin humain lors d'un repas d'une femelle moustique du genre anophèle. Une fois les hépatocytes infectés, les parasites se multiplient et se différencient soit en schizontes tissulaires, soit en hypnozoïtes. À la fin de leur développement, les schizontes tissulaires libèrent des mérozoïtes qui vont infecter les globules rouges par l'intermédiaire du récepteur Duffy. Seuls les réti-

^a Service de médecine tropicale et humanitaire, Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, HUG, 1211 Genève 14,

^b Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, 420/6 Ratchawithi Rd., Ratchathewi District Bangkok 10400, Thailand, ^c The Centre for Tropical Medicine, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Old Road campus, Roosevelt Drive, Headington, Oxford, OX3 7FZ, United Kingdom. andrea.allgower@hcuge.ch | bob@tropmedres.ac | francois.chappuis@hcuge.ch gilles.eperon@hcuge.ch



(published under Creative Commons CCo public domain dedication).

culocytes sont envahis. Les hypnozoïtes vont rester sous forme dormante dans le foie et se réactiver (en schizontes tissulaires, puis sous forme sanguine) après des semaines, mois, voire années. La formation des gamétocytes est initiée à partir des mérozoïtes, permettant l'infection d'un nouveau moustique, par lequel le cycle sexuel du plasmodium se poursuivra.³ Contrairement à *P. falciparum*, les gamétocytes de *P. vivax* sont présents au début de l'infection, avant même que les symptômes ne se développent.⁸

HYPNOZOÏTES ET RECHUTES

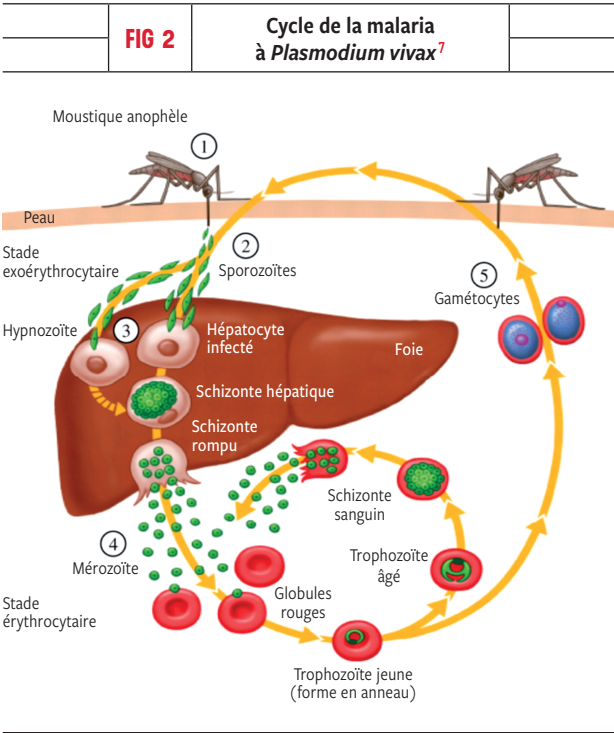
P. vivax se caractérise par sa capacité à former des hypnozoïtes, susceptibles de se réactiver et responsables alors de

rechutes cliniques. Une classification binaire simplifiée met en évidence deux souches, l'une liée à la zone tempérée appelée *longue latence* (durée de huit à dix mois) et la seconde de *courte latence* (durée d'environ un mois) retrouvée en zone tropicale.⁹ La latence et la fréquence des rechutes varient en fonction du lieu géographique.^{9,10} Cependant, les déterminants des rechutes restent en grande majorité inconnus. Deux théories non exclusives se profilent. La première propose un mécanisme adaptatif permettant au parasite « d'hiberner » pendant les mois inhospitaliers aux vecteurs. Selon la seconde, une maladie systémique fébrile serait capable d'activer les hypnozoïtes et provoquerait une nouvelle infection symptomatique. Cette théorie est fortement soutenue par le fait que beaucoup d'infections à *P. falciparum* sont suivies par une rechute à *P. vivax* dans les régions endémiques.^{9,10} Cette particularité est un frein à la connaissance de ce parasite. En effet, lors d'une infection, de multiples hypnozoïtes d'un même génotype se forment dans le foie. Après plusieurs infections, nombre de génotypes se retrouvent par conséquent simultanément sous forme d'hypnozoïtes. Il est donc difficile de reconnaître une nouvelle infection d'une rechute (réactivation des hypnozoïtes) ou d'une recrudescence (échec de traitement).^{10,11}

PEUT-ON ÉLIMINER *PLASMODIUM VIVAX*?

Les efforts de contrôle de la malaria entrepris ces dernières années se retrouvent confrontés à *P. vivax*, dont l'incidence diminue plus lentement, voire augmente dans certaines régions.¹ Les mesures de contrôle ont été basées sur les connaissances collectées sur *P. falciparum* et ne semblent pas s'appliquer à *P. vivax*.⁴

Premièrement, *P. vivax* est transmis majoritairement par des espèces d'anophèles qui, en raison de leur comportement et leurs physiologie, résistent aux méthodes de prévention habituelles (utilisation de moustiquaires traitées (*insecticide-treated bed nets* (ITN)) ou pulvérisation d'insecticide à l'intérieur des habitations (*indoor residual spraying* (IRS))).³ En effet, ces espèces sont actives en début de soirée et à l'extérieur. Par ailleurs, le parasite est capable de survivre à de plus hautes altitudes et à des températures plus basses.³



(Published under Creative Commons Attribution License).

Deuxièmement, *P. vivax* génère précocement des gamétocytes, facilitant ainsi la transmission à d'autres moustiques avant l'introduction du traitement de la phase sanguine.⁸ Ce phénomène est majoré par le fait que la parasitémie est souvent faible et peut ainsi être manquée par les méthodes diagnostiques habituelles (microscopie/test rapide).³

Troisièmement, les hypnozoïtes peuvent s'activer plusieurs mois après l'infection initiale, permettant au parasite de survivre pendant les périodes durant lesquelles le vecteur n'est pas présent.⁴ Cette particularité est un frein majeur à l'élimination, car cette forme parasitaire est actuellement indétectable par les méthodes diagnostiques actuelles et pas éliminée par les thérapies utilisées habituellement dans le traitement des crises.^{1,3}

PRÉSENTATION CLINIQUE

Le spectre de la maladie varie d'une parasitémie asymptomatique à une maladie fébrile non compliquée ou, plus rarement, une malaria sévère. Chez les patient non immuns, *P. vivax* provoque, après une période d'incubation variant de dix jours à plusieurs mois,⁶ des symptômes de fièvre, céphalées, myalgies, douleurs abdominales, toux, diarrhées, état confusionnel et anémie.³

L'infection pendant la grossesse peut entraîner un retard de croissance intra-utérin ou un avortement spontané.^{3,10} Les paroxysmes de fièvre, précédés par des frissons toutes les 48 heures, souvent décrits dans les anciens textes, sont rares. La cinétique de la fièvre ainsi que les symptômes associés ne permettent pas de distinguer une infection à *P. vivax* d'une infection à *P. falciparum* ou une autre cause de fièvre tropicale. Un diagnostic de confirmation est donc absolument nécessaire.³

Bien que la malaria à *P. vivax* ait été longtemps considérée comme une maladie bénigne, de plus en plus de cas graves et de décès sont rapportés.¹² En 2015, le nombre de décès causés par *P. vivax* est estimé par l'OMS entre 1400 et 14900 cas.¹

L'OMS a récemment défini les critères de sévérité de la malaria à *P. vivax*. (tableau 1).³ Hormis la parasitémie, ces critères reprennent en réalité ceux de sévérité de la malaria à *P. falciparum*. La complication la plus fréquente est l'anémie sévère (< 50 g/l (enfant), < 70 g/l (adulte)), probablement liée à l'impact cumulatif des rechutes, en particulier chez les enfants vivant dans les pays endémiques. Un œdème pulmonaire aigu fait partie des complications fréquentes, survenant généralement après quelques jours de traitement.¹³ D'autres critères de sévérité comme la malaria cérébrale, l'ictère, la rupture de rate, l'hémoglobinurie, l'insuffisance rénale aiguë, le choc et l'acidose métabolique sont rares. Contrairement à *P. falciparum*, la pathogénicité de *P. vivax* reste inconnue.³

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la malaria à *P. vivax* repose sur la microscopie après coloration de Giemsa et le test diagnostique rapide (TDR). Si l'examen microscopique du frottis et de la goutte

TABLEAU 1		Critères de sévérité de la malaria à <i>Plasmodium vivax</i>
Hb: hémoglobine; Hct: hématocrite; TAS: tension artérielle systolique.		
Symptômes/signes	Critères de sévérité	
Trouble de la conscience	Glasgow < 11 (ou chez les enfants: score de Blantyre < 3)	
Prostration	• Faiblesse extrême • Incapacité à s'asseoir, se tenir debout ou marcher sans assistance	
Convulsions répétées	≥ 2/24 h	
Acidose	Bicarbonate < 15 mmol/l ou lactate ≥ 6 mmol/l	
Hypoglycémie	Glucose < 2,2 mmol/l	
Anémie sévère	Hb ≤ 50 g/l ou Hct ≤ 15% (enfant < 12 ans) ou Hb ≤ 70 g/l ou Hct ≤ 20% (adulte) avec une parasitémie > 10 000/μl (0,2%)	
Insuffisance rénale	Créatinine > 265 μmol/l	
Ictère	Bilirubine > 3 mg/dl avec parasitémie >100000/μl (2%)	
Détresse respiratoire/œdème pulmonaire	Saturation < 92% à l'air ambiant avec fréquence respiratoire > 30/min et râles crépitants à l'auscultation ou confirmé radiologiquement	
Saignement anormal	Saignements récurrents, prolongés, des muqueuses, du nez ou d'un site de prélèvement sanguin, ou hématomèse ou méléna	
Choc/collapsus circulatoire	• Compensé: remplissage capillaire > 3 secondes ou gradient température des membres inférieurs • Décompensé: TAS < 80 mmHg et évidence de trouble de la perfusion	

(Adapté de réf.3).

épaisse permet de détecter dans les conditions cliniques réelles 50 parasites/μl, la limite de détection pour le TDR est de 200 parasites/μl.³ La majorité des TDR permettent la détection par des anticorps monoclonaux d'un antigène spécifique de *P. falciparum*, par exemple l'histidine-rich-protein 2 (HRP 2), et d'un antigène commun à toutes les espèces plasmodiales (parasite lactate déshydrogénase (p-LDH)), ceci sur deux bandes distinctes.³ La sensibilité de ces tests est cependant limitée pour *P. vivax* et varie selon le produit utilisé. De nouveaux TDR spécifiques pour *P. vivax*, actuellement non disponibles en routine, ont récemment démontré de bonnes sensibilité (95%) et spécificité (99%).¹⁴ Comme pour *P. falciparum*, une recherche microscopique ou un TDR négatif ne permettent pas d'exclure une malaria à *P. vivax*. Il est ainsi recommandé de répéter le test après 12 à 24 heures en cas de suspicion clinique persistante. Rappelons qu'aucune méthode diagnostique n'est capable de détecter la présence d'hypnozoïtes.³

TRAITEMENT DE LA PHASE AIGUË
Malaria non compliquée

L'OMS recommande un traitement oral de chloroquine (25 mg/kg en dose totale, soit 10 mg/kg à J1 et J2 et 5 mg/kg à J3).¹⁵ Cependant, des cas de malaria à *P. vivax* résistant à la chloroquine ont émergé depuis 1989 en Papouasie-Nouvelle-Guinée,¹¹ puis en Indonésie. Depuis, des cas sporadiques de résistance

ont été confirmés dans sept autres pays: Brésil, Ethiopie, Iles Salomon, Malaisie, Myanmar, Pérou et Thaïlande.^{3,11}

Le traitement dans les régions à risque de résistance à la chloroquine est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA),^{1,3} hautement efficace contre les formes sanguines de *P. vivax*.¹⁶ Ces traitements ne préviennent pas les rechutes qui surviennent après un délai qui dépend notamment de la demi-vie plasmatique du médicament associé au dérivé d'artémisinine.^{3,6}

Malaria compliquée (ou sévère)

Dans le cas d'une malaria sévère (**tableau 1**), un traitement par artésunate intraveineux doit être administré pour une durée minimale de 24 heures, suivi d'un traitement de CTA complet, une fois que la voie orale est possible.¹⁵

TRAITEMENT DES HYPNOZOÏTES: LA PRIMAQUINE

Le traitement complet de la malaria à *P. vivax* (cure radicale) nécessite l'adjonction de primaquine, un dérivé de la classe des 8-aminoquinolines, les autres classes d'antipaludiques n'ayant pas d'action antihypnozoïte.^{10,12} Le risque de rechute sans ce traitement varie selon la région géographique entre 5 et 80%.¹⁷ L'OMS recommande une dose de primaquine de 0,25 mg/kg/jour pendant quatorze jours pour les zones tempérées et 0,5 mg/kg/jour pendant quatorze jours pour les zones tropicales, notamment en Asie du Sud-Est et en Océanie,¹⁵ régions caractérisées par des rechutes fréquentes et une sensibilité diminuée à la primaquine.¹⁸

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Ce déficit, lié au chromosome X, touche 400 millions de personnes dans le monde, plus fréquemment les hommes.¹⁹ La primaquine génère des métabolites oxydants causant des hémolyses faibles à sévères,¹⁵ selon le degré d'activité enzymatique.¹⁹ Plus de 180 mutations ont été identifiées sur le gène du G6PD, classées en différents groupes selon le niveau d'activité enzymatique (exprimé en pourcentage de l'activité médiane de la population).^{15,19} Une activité inférieure à 30% (2,54 U/g Hb aux Etats-Unis,²⁰ 3,6 U/g Hb au Cambodge²¹) de la médiane définit un déficit en G6PD et est susceptible d'induire une hémolyse sévère lors d'un traitement quotidien de primaquine.^{15,19} En cas de déficit, le traitement de primaquine doit être adapté à 0,75 mg/kg 1 x/semaine pendant huit semaines,¹² nécessitant des contrôles réguliers du taux d'hémoglobine en cours de traitement.²¹ A noter que l'hémolyse est spontanément résolutive à l'arrêt du traitement.¹⁵

Mutation du cytochrome P450 2D6

L'importance de l'activité du cytochrome P450 2D6 pour le métabolisme de la primaquine a été récemment mise en évidence.²² Une activité abaissée entraîne une diminution des métabolites oxydants (les formes actives de la primaquine) et, par conséquent, une faible efficacité contre les rechutes. La fréquence d'activité abaissée de ce cytochrome dans les différentes populations n'est cependant pas encore définie.¹²

Contre-indications

La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent (en raison de l'activité inconnue du G6PD chez le fœtus/enfant, ainsi que chez les enfants de moins de six mois (par manque de données)).¹⁵ Durant la grossesse, un traitement par chloroquine 1 x/semaine jusqu'à l'accouchement est préconisé, la cure radicale étant administrée après celui-ci.¹⁵

QUEL TRAITEMENT EN SUISSE?

Le traitement recommandé en Suisse pour l'infection à *P. vivax* est une CTA, l'artéméther-luméfantrine (Riamet 20/120 mg, 4 comprimés 2 x/jour pendant trois jours). L'atovaquone-proguanil (par exemple: Malarone) est une alternative acceptable.¹⁷ La cure radicale par primaquine doit suivre rapidement ou être donnée de manière concomitante.¹⁵ Pour information, la primaquine n'est pas commercialisée en Suisse et nécessite d'être commandée par l'intermédiaire d'une pharmacie internationale. A noter que certains experts proposent l'adjonction de chloroquine au traitement de primaquine, une étude ayant démontré qu'elle augmentait l'efficacité de la primaquine.²³ Cette pratique n'est cependant pas généralisée.

PERSPECTIVES

En alternative à la primaquine, une autre 8-aminoquinoline, la tafénoquine, est en cours de développement (études cliniques de phase III) pour la cure radicale de la malaria à *P. vivax*, et pourrait être administrée en dose unique.²⁴ Quelques groupes travaillent à l'élaboration d'un vaccin utilisant soit des protéines de surface des sporozoïtes, soit des sporozoïtes eux-mêmes. A l'heure actuelle, seules des études de phase I sont en cours.²⁵

CONCLUSION

La morbidité, la mortalité et l'incidence de *P. vivax* sont sous-estimées. Une augmentation du nombre de cas est mise en évidence dans plusieurs régions du monde. Toutefois, le contrôle de ce parasite est plus difficile en raison notamment des formes dormantes hépatiques. Il est prioritaire de développer la recherche sur les méthodes diagnostiques spécifiques des hypnozoïtes et de simplifier le traitement de ce réservoir parasitaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES EN SUISSE

- La malaria est à considérer dans toute fièvre de retour de voyage, même s'il a eu lieu plusieurs mois ou années auparavant
- D'un point de vue épidémiologique, l'augmentation des cas de malaria à *Plasmodium vivax* en Suisse est expliquée par la présence de migrants originaires de la Corne de l'Afrique
- La malaria à *P. vivax* peut également causer une malaria sévère et doit donc être considérée comme une urgence clinique et thérapeutique
- Le traitement de premier choix chez l'adulte en Suisse est l'artéméter-luméfantrine (Riamet), quatre comprimés 2 x/jour pendant trois jours, suivi de primaquine 0,25-0,5 mg/kg/jour (selon l'origine de l'infection) pendant quatorze jours. Un dosage du glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) doit impérativement être effectué avant le traitement de primaquine

1 WHO. World Malaria Report 2015. World health Organization, 2015.
2 * Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, et al. A long neglected world malaria map: Plasmodium vivax endemicity in 2010. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1814.
3 ** WHO, Global Malaria Programme. Control and elimination of Plasmodium vivax malaria: A technical brief. World Health Organization, 2015.
4 Sattabongkot J, Tsuboi T, Zollner GE, et al. Plasmodium vivax transmission: Chances for control? Trends Parasitol 2004;20:192-8.
5 Eperon G, Durieux S, Mauris A, et al. Malaria incidence in Switzerland from 2005 to 2015 and recent outbreak of imported Plasmodium vivax malaria. In press.
6 Price RN, Tjitra E, Guerra CA, et al. Vivax malaria: Neglected and not benign. Am J Trop Med Hyg 2007;77 (Suppl.6):79-87.
7 Hill AVS. Vaccines against malaria. Philos Trans R Soc B Biol Sci 2011;366:2806-14.
8 Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, et al.

The neglected burden of Plasmodium vivax malaria. Am J Trop Med Hyg 2001; 64(Suppl.1-2):97-106.
9 * Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, et al. Geographical variation in Plasmodium vivax relapse. Malar J 2014;13:144.
10 White NJ. Determinants of relapse periodicity in Plasmodium vivax malaria. Malar J 2011;10:297.
11 Price RN, von Seidlein L, Valecha N, et al. Global extent of chloroquine-resistant Plasmodium vivax: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2014;14:982-91.
12 ** Kevin Baird J. Malaria caused by Plasmodium vivax: Recurrent, difficult to treat, disabling, and threatening to life — averting the infectious bite preempts these hazards. Pathog Glob Health 2013;107:475-9.
13 Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH, et al. Respiratory manifestations of malaria. Chest 2012;142:492-505.
14 Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or Plasmodium vivax malaria in endemic countries. Cochrane Database Syst Rev 18;12:CD011431.
15 WHO. Guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization, 2015.
16 Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD008492.

17 Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. Clin Infect Dis 2004;39:1336-45.
18 Collins WE, Jeffery GM. Primaquine resistance in Plasmodium vivax. Am J Trop Med Hyg 1996;55:243-49.
19 * Howes RE, Dewi M, Piel FB, et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. Malar J 2013;12:418.
20 LaRue N, Kahn M, Murray M, et al. Comparison of quantitative and qualitative tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am J Trop Med Hyg 2014;91:854-61.
21 Khim N, Benedet C, Kim S, et al. G6PD deficiency in Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria-infected Cambodian patients. Malar J 2013;12:1.
22 Bennett JW, Pybus BS, Yadava A, et al. Primaquine failure and cytochrome P-450 2D6 in Plasmodium vivax malaria. N Engl J Med 2013;369:1381-2.
23 Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, et al. Pharmacokinetic interactions between primaquine and chloroquine. Antimicrob Agents Chemother 2014;58: 3354-9.
24 Baird JK. Elimination therapy for the endemic malaras. Curr Infect Dis Rep 2012;14:227-37.
25 clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vivax+vaccine>. Accessed February 22, 2016.

* à lire
** à lire absolutement