

## *Plasmodium falciparum* « toutankhamonensis »

J.-F. Pays

Reçu le 9 mars 2010 ; accepté le 9 mars 2010  
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2010

Alexandre le Grand, les empereurs Titus et Othon II, Alaric, Olivier Cromwell, les papes Grégoire V, Léon X, Sixte V, Urbain VII, Alexandre VI, Borgia, Dante Alighieri, Byron, Le Caravage, Fausto Coppi... À la liste des victimes célèbres, réelles, présumées ou imaginaires du paludisme, les médias viennent d'ajouter Toutankhamon sans se poser de questions. Après la presse écrite et télédiffusée, pas moins de deux millions de sites Internet auxquels on peut accéder en tapant dans Google la petite phrase magique : *Tut died from malaria*, hélas sans point d'interrogation, répercutent et commentent la nouvelle. Les plus scrupuleux d'entre eux précisent que le paludisme était combiné à une fracture de jambe... et d'autres à une maladie des os. C'est un article publié dans *JAMA* [1] qui est à l'origine de tout ce tapage médiatique amplifié par la conférence de presse de son premier signataire, expert en la matière, le directeur du Conseil suprême des antiquités (égyptiennes). Ses conclusions concernant l'état de santé et les causes de la mort du jeune pharaon sont les suivantes :

- dans le résumé, sous la rubrique « résultats » :  
« *Toutankhamon avait de multiples affections... Aucune d'entre elles n'a pu causer sa mort à elle seule, mais les résultats (que nous avons obtenus) suggèrent qu'une nécrose avasculaire de l'os (maladie de Freiberg-Kölher), conjuguée avec le paludisme, est la cause la plus vraisemblable de la mort de Toutankhamon.* » ;
- en fin d'article, juste avant la phrase de conclusion :  
« *Certaines (des affections de Toutankhamon), en se cumulant, ont pu donner naissance à un syndrome à la fois inflammatoire et immunodépresseur débilisant. Il (Toutankhamon) doit être vu comme un roi jeune mais*

*fragile... Les résultats (des examens pratiqués) suggèrent qu'une fracture de sa jambe gauche, peut-être due à une chute, a pu se transformer en affection mortelle lorsqu'une infection palustre est survenue.* ».

### Anomalies physiques

Les anomalies physiques et les maladies auxquelles il est fait allusion sont les suivantes : fente palatine, cyphoscoliose et fracture épiphysaire distale du fémur gauche, toutes trois connues depuis le scanner de 2005 et les radiographies de 1968 et de 1978. Les examens pratiqués en 2008–2009 ont permis en plus de mettre en évidence un pied-bot varus équivalant à une absence de la deuxième phalange du deuxième orteil et maladie de Freiberg-Kölher évolutive touchant les deuxième et troisième métatarsiens ainsi que la présence, dans les tissus examinés, de fragments d'ADN de *Plasmodium falciparum* détectés par amplification génomique (PCR).

### Que peut-on dire de ces différentes affections ?

Il faut souligner tout d'abord que toutes les maladies, les malformations ou les anomalies osseuses listées sont indépendantes les unes des autres et ne se combinent pas entre elles pour faire de Toutankhamon, contrairement à ce que les conclusions précitées laissent entendre, un adolescent fragile, incapable de se défendre contre les infections. On ne voit pas non plus a priori par quel mécanisme physiopathologique elles auraient donné naissance à un syndrome débilisant inflammatoire et immunodépresseur ou se seraient conjuguées pour influencer sur la survenue, l'évolution et la gravité d'un accès de paludisme, seule maladie identifiée potentiellement mortelle.

La présence d'une fente palatine incomplète de taille modérée, sans aucune autre anomalie faciale, chez Toutankhamon comme chez son père putatif Akhénoton, n'a eu aucune incidence sur la santé de l'adolescent. Tout au plus, lui a-t-elle posé quelques petits problèmes lors de son alimentation.

---

J.-F. Pays (✉)  
Centre médical de l'institut Pasteur,  
CHU Necker-Enfants-Malades,  
156, rue de Vaugirard, F-75015 Paris,  
France  
e-mail : pays@necker.fr

Université Nationale du Nordeste,  
727 Av. Las Heras  
3500 Resistencia-Chaco, Argentina

La cyphoscoliose signalée n'est pas une scoliose au sens médical du terme, puisqu'il n'y a ni rotation ni déformation des corps vertébraux. Elle n'a donc pas à figurer dans la liste. De l'avis unanime des experts, il s'agit d'une courbure de la colonne vertébrale due probablement à la façon dont les embaumeurs ont positionné la momie. Scolioses ou cyphoscolioses sont également signalées, sans autre précision, chez six des dix momies censées être des proches parents de Toutankhamon et chez trois des quatre momies appartenant à un groupe dit témoin !

Il est tout à fait étonnant que le premier scanner, avec ses 17 000 clichés et sa double équipe d'experts, n'ait pas permis de diagnostiquer le pied-bot varus équien, l'absence de deuxième phalange au niveau du deuxième orteil et la maladie de Frieberg-Köhler qui affectaient le pied gauche du pharaon. Ostéochondrose (ostéonécrose aseptique d'origine vasculaire) d'étiologie inconnue touchant le deuxième et parfois le troisième métatarsien, sans autre anomalie osseuse ou vasculaire, cette maladie n'a pas de retentissement sur l'état général de celui qui en est atteint. Elle peut être invalidante et douloureuse, mais le pronostic vital n'est jamais en jeu. Sans traitement, l'évolution se fait généralement sur deux ou trois ans vers une guérison spontanée ou avec des séquelles (arthrose métatarsophalangienne). Paradoxalement, cette maladie est connue pour toucher essentiellement les filles (huit à neuf cas sur dix) entre 10 et 18 ans. Tous les examens biologiques sont normaux. Des cas asymptomatiques et des cas chez les adultes ont été rapportés, mais aucun, du moins à notre connaissance, associé à un pied-bot.

Cette dernière malformation est relativement courante (1/800 naissances). On la retrouve chez Aménophis III, vraisemblablement grand-père de Toutankhamon. Il existe une prédisposition familiale, mais le pied-bot n'est pas héréditaire au sens propre du terme.

L'hypophalangisme (et non l'oligodactylie qui est l'absence d'un doigt ou d'un orteil) du pied gauche (et non droit comme il est également écrit par erreur en fin d'article), survenant sur un pied normal, est plus une curiosité qu'un véritable handicap. Il se traduit simplement par un orteil ou un doigt plus court. Par contre, il est tout à fait vraisemblable que l'absence de la deuxième phalange du II, combinée à l'ostéochondrose de la tête du métatarsien du même doigt et au pied-bot varus équien du même pied — contrairement à ce qui est écrit en fin d'article qui localise par erreur l'ostéochondrose, au pied droit — ait contribué à majorer les problèmes de statique et de marche du jeune roi.

La fracture distale au niveau de la plaque épiphysaire du fémur gauche, connue depuis les radios de 1968, présente un caractère particulier : elle contient deux couches de matériel d'embaumement. Pour certains experts, elle est très vraisemblablement d'origine traumatique, survenue du vivant du pharaon, mais ils n'excluent pas la possibilité d'un accident lors de l'embaumement. Pour d'autres, au contraire, en

l'absence d'hématome ou d'hémorragie visible au scanner de 2005, la fracture peut n'être survenue que post-mortem, lors de l'extraction de la momie de son sarcophage par Howard Carter, à l'origine de bien d'autres dégâts plus importants. L'équipe de Carter aurait introduit le matériel d'embaumement dans la fracture en manipulant la momie. C'est à cette fracture, pour laquelle le scanner de 2008–2009 n'a apporté aucun nouvel élément permettant de trancher, que les auteurs font appel en fin d'article, comme ils faisaient appel en début d'article à l'ostéochondrose, pour avoir créé les conditions de survenue d'une forme mortelle de paludisme ou pour s'être transformée en affection mortelle en se combinant avec le paludisme, sans expliciter, dans l'un comme dans l'autre cas, le mécanisme physiopathologique de cette étrange complexité.

## Paludisme

Les premières recherches de paléoparasitologie concernant le paludisme dans l'Égypte ancienne ont été faites, en 1994, sur 18 momies provenant des environs de Louxor (Gebelein), de Gourma en Haute-Égypte et de Nubie (Argin Nor) par une technique d'immunochromatographie sur bandelette mettant en évidence une protéine riche en histidine, la PfHR2. Sept des momies testées à l'époque se révélèrent positives (39 %). Une deuxième enquête utilisant la même technique, commercialisée sous le nom de Parasight® pour le diagnostic rapide des accès de paludisme, fut entreprise six ans plus tard par un laboratoire chilien sur les prélèvements d'un lot de 50 momies conservées au musée anthropologique et ethnographique de Turin (collection Marro), provenant des sites de Gebelein et d'Assiout en Haute-Égypte et datant de l'époque prédynastique, avec des résultats pratiquement identiques : 40 % de positivités, associées dans 92 % des cas à une hyperostose prototique considérée en paléopathologie comme révélatrice d'une anémie chronique quelle qu'en soit la cause : paludisme, mais aussi thalassémie, drépanocytose ou beaucoup plus simplement malnutrition.

C'est en 2001 que Sallaers et Gomzi réussirent les premiers à mettre en évidence par PCR de l'ADN ancien de *P. falciparum* dans les os d'un enfant âgé de deux à trois ans, provenant d'un cimetière des environs de Lugano, en Italie, et datant du cinquième siècle après (ap.) J.-C. : mais c'est Nerlich et ses collaborateurs qui, en amplifiant une séquence de 134 pb du gène *pfert* de *P. falciparum*, furent les premiers à faire de même chez deux momies égyptiennes datant de 1500 à 500 avant (av.) J.-C. Sur les 91 qui avaient été testées, sept provenaient du site d'Abydos (3500–2800 av. J.-C.), 42 de Thèbes-Ouest (2050–1850 av. J.-C.) et 42 également de Thèbes-Ouest, mais datant de 2050–500 av. J.-C. Le taux de positivité n'était donc que de 2,2 %.

Ce résultat, très inférieur à ce qui était attendu, suite à ceux obtenus avec le Parasight<sup>®</sup>, ne manqua pas de remettre totalement en question la spécificité des techniques immunochromatographiques dans la recherche des infections palustres anciennes.

C'est à une triple PCR (amplification des gènes *STEVOR*, *AMA1* et *MPS1* de *P. falciparum*) que l'on a fait appel pour rechercher des fragments d'ADN de *P. falciparum* dans les biopsies pratiquées sur la momie de Toutankhamon et sur 14 autres supposées appartenir à sa parenté proche ou lointaine. Trois d'entre elles, ainsi que celle de Toutankhamon, se sont révélées positives avec présence d'un clone jusqu'à présent inconnu détecté grâce au polymorphisme du gène *MPS1*. Suivant qu'on prend ou non en compte deux des momies testées qui sont des fœtus morts à cinq et sept mois et qui présentent donc, vis-à-vis du paludisme, un profil épidémiologique bien particulier, le taux d'infection palustre de la famille royale thoutmoside est compris entre 27 et 31 %. Ce sont des chiffres élevés, pas si éloignés que cela de ceux obtenus en immunochromatographie sur bandelette. Il est regrettable que les PCR effectuées sur Toutankhamon et sa parentèle n'aient pas été complétées d'une recherche de la PfHRP2, ce qui aurait pu être fait en quelques minutes et n'aurait absolument rien coûté.

Le paludisme à *P. falciparum* semble donc avoir été bien implanté dans la vallée du Nil il y a 3 300 ans, au moins huit siècles avant qu'Hippocrate de Cos ne donne ses fameuses descriptions cliniques des fièvres intermittentes. Cependant, pratiquement rien dans la littérature égyptienne ancienne ne l'évoque, si ce n'est peut-être cette mystérieuse maladie envoyée chaque année sous forme d'épidémie, lors de la crue du fleuve, par la terrible déesse Seckhmet et représentée par un hiéroglyphe montrant un corps saignant de la tête et gisant à terre, sous la pluie. Le mot AAT qui figure sur une inscription dans le temple de Denderah désignerait, pour certains égyptologues, le paludisme. Il est, enfin, fait mention dans le papyrus Ebers 855h de souffles morbides qui pénètrent dans les conduits du corps... et développent une cuisson dans toute la chair... On sait aussi qu'il y avait beaucoup de moustiques, mais cinq et non 13 siècles av. J.-C., grâce à Hérodote d'Halicarnasse qui nous dit dans le livre II, chapitre 95 de ses *Histoires*, que les Égyptiens passent la nuit sur de hautes tours pour éviter de se faire piquer ou emploient des filets à mailles très fines pour se protéger des moustiques durant la nuit et pêcher durant le jour, comme on le fait toujours aujourd'hui, dans certaines régions d'Afrique, avec les moustiquaires distribuées par Roll Back Malaria ! Deux siècles avant Thoutankamon, l'utilisation d'une huile végétale comme répulsif est signalée dans un papyrus.

Quant aux espèces présentes, on ne peut que se poser des questions et chercher des éléments de réponse dans ce que l'on sait de l'épidémiologie du paludisme en

Égypte, durant ces 100 dernières années. *An. sergenti*, *An. pharoensis* étaient-ils présents ? *An. gambiae* s.l. menaçait-il déjà d'envahir la Haute-Égypte, comme il devait le faire entre mai 1942 et février 1945, faisant passer la mortalité mensuelle régionale de 2,5 à 34,1 pour 1 000 et laissant derrière lui 150 000 cadavres en souvenir de sa visite ?

Savoir que le paludisme à *P. falciparum* sévissait en Égypte au temps de Toutankhamon grâce à quatre amplifications génomiques réussies à partir de prélèvements effectués sur 15 momies est une chose, connaître les caractéristiques épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques de ce paludisme en est une autre et pose des problèmes qui n'ont pas aujourd'hui de solution. Nous n'avons en effet aucun moyen de nous faire une idée de la répartition géographique des éventuels foyers de malaria et de leur importance respective le long du Nil au *xiv*<sup>e</sup> siècle av. J.-C. Nous ne savons pas non plus si *P. falciparum* était associé à *P. vivax*, et nous ignorons quel était le mode épidémiologique de ce fléau, probablement mixte, endémoépidémique, de type sahélien-sudésertique, avec un degré de stabilité intermédiaire en raison de la possibilité pour certaines espèces d'anophèles d'être actives toute l'année, leurs larves passant la saison sèche dans les flaques d'eau ensoleillées laissées par les crues du fleuve. Mais ce ne sont là que des suppositions. Quant au delta, c'est une région marécageuse, propice à la survie des anophèles durant toute l'année, ce qui explique que le paludisme y a toujours été plus fréquent qu'en Haute-Égypte, du moins pendant les décennies pour lesquelles nous avons des informations. En raison de toutes ces inconnues, il est donc impossible de se faire une idée de ce que devait être l'état d'immunité de la population vis-à-vis de *P. falciparum*, et par-là même de la morbidité, de la mortalité et donc de la signification exacte à donner à une PCR positive chez une momie vieille de 3 300 ans.

Présence de plasmodium dans le sang ne signifie pas automatiquement, en effet, paludisme clinique et, à plus forte raison, paludisme mortel. Les cas de parasitémies asymptomatiques ou paucisymptomatiques sont de règle en zone d'endémie. Les auteurs de ce travail sont les premiers à le rappeler pour Yuya et Thuya, très probablement arrière-grands-parents maternels de Toutankhamon, mais, paradoxalement, leur prudence s'amenuise singulièrement lorsqu'il s'agit du pharaon lui-même. Le fait qu'au moins quatre momies sur 15, ou sur 13 si on ne tient pas compte des deux fœtus, aient présenté une parasitémie au moment de leur mort, et que deux d'entre elles (Yuya et Thuya) étaient des personnes décédées à un âge relativement avancé pour l'époque (> 50 ans), comme le font très justement remarquer les auteurs, est plutôt en faveur d'un état d'équilibre hôte/parasite et, a contrario, plutôt en défaveur d'une forme aiguë mortelle de paludisme chez Toutankhamon qui avait quand même 19 ans lors de son décès.

Il serait bien entendu souhaitable de poursuivre la recherche d'ADN parasitaire sur d'autres momies de la même époque pour se faire une idée plus précise de la prévalence du paludisme, en Égypte, avant l'arrivée au pouvoir des Ramessides et pour confirmer les premiers résultats obtenus. Malgré les précautions prises (triple PCR, multiplication des biopsies, répétitions des amplifications dans des laboratoires différents, par des personnes différentes, etc.), de mauvaises surprises sont toujours possibles. Tous ceux qui s'intéressent au sujet savent combien il est difficile de travailler sur de l'ADN ancien.

Toutankhamon était un jeune homme qui avait sans aucun doute du mal à marcher, et pour lequel la station debout devait être pénible, du moins durant les dernières années de son règne, comme en témoigne le caractère évolutif de l'ostéochondrose des métatarsiens affectant son pied-bot gauche. Par contre, dans ce qui est rapporté par ceux qui ont examiné sa momie en 2005, rien ne permet de dire qu'il était un adolescent maladif. Bien au contraire, tous les experts qui se sont penchés sur les 17 000 clichés du scanner, sans pouvoir bien entendu examiner les organes internes retirés du corps lors de l'embaumement, s'accordent à dire que le jeune pharaon était un garçon svelte, en bonne santé, bien nourri et sans aucun signe de maladies infectieuses survenues dans l'enfance.

Si on entérine sans restriction la validité des résultats des PCR, il est certain que Toutankhamon a été piqué au moins une, mais plus probablement de nombreuses fois, par des moustiques porteurs de sporozoïtes de *P. falciparum*. Quelles manifestations cliniques a-t-il développées ? Quels rapports a-t-il entretenus avec ce parasite redoutable capable de se faire très discret, mais capable aussi de tuer sans avoir

besoin d'une fracture de jambe et, à plus forte raison, d'une banale ostéochondrose. Nul ne peut le dire.

Si le jeune roi n'a pas été assassiné par un coup porté à la tête, hypothèse qui avait été déjà réfutée à plusieurs reprises, rien ne prouve qu'il n'ait pas été empoisonné ou étouffé, ce qui laisse encore pas mal de possibilités aux auteurs de romans historiques. On ne peut que s'interroger sur les raisons pour lesquelles les signataires de cette enquête, par ailleurs très intéressante et bien menée, se sont laissés aller à formuler, pour la partie paléopathologie, deux conclusions différentes, aussi peu satisfaisantes l'une que l'autre, dont ils ne pouvaient ignorer que les médias s'empareraient pour les interpréter et les simplifier jusqu'à la caricature. Aucun élément nouveau n'ayant été apporté en 2008–2009 concernant la cause et la date de survenue de la fracture de jambe, on en reste, dans ce domaine, à des spéculations. En admettant même qu'elle soit survenue du vivant du pharaon, rien ne permet de dire qu'elle s'est compliquée d'une embolie graisseuse, d'une surinfection, voire d'une gangrène, comme certains l'ont prétendu et/ou si elle s'est « combinée » à une crise de paludisme, comme on le prétend aujourd'hui, pour « embarquer », au sens littéral du terme, Toutankhamon vers ces rivages lointains dont le Livre des morts dit aimer la nuit et le silence.

**Conflit d'intérêt :** aucun.

## Référence

1. Hawass Z, Gad YZ, Ismail S, et al (2010) Ancestry and pathology in King Tutankhamun's family. JAMA 303: 638–47