

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT-BOIGNY



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2014 – 2015

THESE N°.....

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

GNAHORE Ange Brice Patrick

**EVALUATION DU TEST « SD BIOLINE *Malaria*
Antigen Pf (HRP2 / pLDH) » POUR LE DIAGNOSTIC
RAPIDE DU PALUDISME A ABIDJAN EN 2014**

Soutenue publiquement le 01 Juin 2015

Composition du jury

Président : Madame AKE MICHELE, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Monsieur MENAN EBY HERVE, Professeur Titulaire

Assesseurs : Madame SANGARE TIGORI BEATRICE, Maître Assistante

: Monsieur KASSI KONDO FULGENCE, Maître Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
MM	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3.MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4.MAITRES ASSISTANTS

Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DALLY Laba Galénique
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
EZOULIN Miezan Jean Marc Toxicologie
Mme IRIE N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
M MANDA Pierre Toxicologie
Mmes POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques biophysique
SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

5.ASSISTANTS

MM ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie
ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie
Mme AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie

Mme	AKA–ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKoubet Aminata	Pharmacognosie
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique

Mme	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOÉ Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOÏ Assamoi Paul	Biophysique
	DIAÏNE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie.
	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
	KOFFI ALEXIS	Anglais
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître Assistant
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge	Maître Assistante Assistant Assistante Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUCOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE EDJEME N'Guessan Angèle DIAFOUKA François	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégée Maître de Conférences Agrégée Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata	Maître Assistant Assistant Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-assistant Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand AMIN N'cho Christophe GBASSI K. Gildas	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	BONY Nicaise François	Maître Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître Assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,
COSMETOLOGIE , GESTION ET LEGISLATION
PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE,**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET
THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante

AMICHIA Attoumou M	Assistant
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
EFFO Kouakou Etienne	Assistant
KAMENAN Boua Alexis	Assistant
KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistant
	EZOULIN Miézan Jean Marc	Maître Assistant
	MANDA Pierre	Maître Assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître Assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	LEKADOU KORE Sylvie	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	3
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	5
INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE	10
I. DEFINITION	11
II. HISTORIQUE	11
III. EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME	14
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME	38
V. SIGNES CLINIQUES DU PALUDISME	39
VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME	41
VII. TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR) DU PALUDISME	45
VIII.THERAPEUTIQUE ANTIPALUDIQUE	61
IX. POLITIQUE NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME	67
DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE	73
I. MATERIEL	74
II. METHODOLOGIE	79
RESULTATS	91
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	92
II. DONNEES CLINIQUES	94
III. DONNEES THERAPEUTIQUES	96
IV. DONNEES BIOLOGIQUES	98
V. PERFORMANCES DU SD BIOLINE <i>MALARIA ANTIGEN Pf</i> (HRP2/pLDH)	104
VI. TEMPS MOYEN DE RÉALISATION DES DIFFÉRENTS EXAMENS	107

DISCUSSION	108
I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	109
II. ASPECTS CLINIQUES	110
III. ASPECTS THERAPEUTIQUES	111
IV. DONNEES BIOLOGIQUES	111
V. PERFORMANCES DES TESTS DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	113
CONCLUSION	115
RECOMMANDATIONS	118
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	120
ANNEXES	132

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AHH	: Alanine Histidine Histidine
CeDRoS	: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres pathologies infectieuses
CTA	: Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
°C	: Degré Celsius
EDTA	: Ethylène Diamine Tétracétate
EMP	: Protéine de la Membrane Epithéliale (Epithelial Membrane Protein)
FS	: Frottis Sanguin
GE	: Goutte Epaisse
g/dl	: Gramme par décilitre
HRP II	: Histidine Rich Protein II
IQMF	: Immuno Quick Malaria falciparum
LDH	: Lactate déshydrogénase
Mg/kg/j	: Milligramme par kilogramme par jour
mm	: Millimètre
MSHP	: Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique
NAD	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
QBC	: Quantitative Buffy Coat
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
P	: <i>Plasmodium</i>
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
SP	: Sulfadoxine-Pyriméthamine
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
Tpz/μl	: Trophozoïte par microlitre
Tr/min	: Tour par minute
VPN	: Valeur Prédictive Négative
VPP	: Valeur Prédictive Positive

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition géographique du paludisme	17
Figure 2: <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades d'évolution	21
Figure 3: <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades d'évolution	23
Figure 4: <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades d'évolution	25
Figure 5 : <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades d'évolution	27
Figure 6: <i>Plasmodium knowlesi</i> à différents stades d'évolution.....	30
Figure 7 : Anophèle femelle prenant son repas sanguin	32
Figure 8: Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i>	37
Figure 9 : Principe d'un test de détection d'antigène.....	48
Figure 10 : Performance des tests diagnostiques rapides du paludisme en phase 2 des séries 1 et 2.....	54
Figure 11 : Réalisation du frottis mixte.....	82
Figure 12: Mode opératoire du test SD BIOLINE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2 / pLDH).....	85
Figure 13: Lecture du test SD BIOLINE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2 / pLDH)	85
Figure 14: Répartition des patients selon le sexe	92
Figure 15: Répartition des patients en fonction de la température	94
Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la prise antérieure d'antipaludique	96
Figure 17: Répartition de la goutte épaisse en fonction du sexe.....	99
Figure 18: Répartition de la goutte épaisse en fonction des classes d'âge	100
Figure 19: Répartition des patients en fonction de la goutte épaisse et de la température	101
Figure 20: Répartition des patients en fonction de la parasitémie	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Données sur le test de diagnostic rapide évalué	87
Tableau II : Données pour le calcul des paramètres d'efficacité des tests de diagnostic rapide	88
Tableau III : Critères d'efficacité d'un test de diagnostic rapide selon l'OMS	90
Tableau IV : Répartitions des patients selon l'âge.....	93
Tableau V : Répartition des patients en fonction des signes cliniques	95
Tableau VI : Répartition des patients suivant l'antipaludique utilisé et la posologie	97
Tableau VII: Résultat du QBC en fonction de la goutte épaisse	98
Tableau VIII: Résultat du frottis sanguin par rapport à la goutte épaisse.....	98
Tableau IX : Répartition des espèces parasitaires selon les résultats du frottis sanguin	99
Tableau X : Répartition de la parasitémie selon les classes d'âge.....	103
Tableau XI : Sensibilité aux parasitémies supérieures à 200 parasites/ μ l de sang et spécificité du test SD BIOLINE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2/pLDH)	104
Tableau XII : Sensibilité aux parasitémies de 200 parasites/ μ l de sang du test SD BIOLINE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2/pLDH)	105
Tableau XIII: Efficacité du test SDBIOLINE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2/pLDH)....	106
Tableau XIV : Temps de réalisation des différents examens	107

INTRODUCTION

Le rapport sur le paludisme de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 3,2 milliards, la population susceptible d'être infectée par le parasite et de développer la maladie dans le monde [68].

198 millions de cas de paludisme et 584 000 décès associés ont été recensés en 2013 [68].

Entre 2000 et 2013, on a enregistré une diminution de la mortalité liée au paludisme de 47% dans le monde et de 54% dans la région Afrique [69].

Chez les enfants de moins de 5 ans, la mortalité liée au paludisme a diminué de 53% dans le monde et de 58% dans la région Afrique.

Durant cette même période, 670 millions de cas de paludisme et 4,3 millions de décès associés ont été évités, 3,9 millions (soit 92%) l'ont été parmi les enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne [69].

Le paludisme est la première raison de consultation et d'hospitalisation en Côte d'Ivoire et représente 33 % de tous les décès survenant dans les hôpitaux [22]. A travers le pays, environ 3,5 millions d'enfants de moins de cinq ans et 1 million de femmes enceintes sont exposés au paludisme. De plus, environ 50% des pertes agricoles et 40% de l'absentéisme scolaire sont dus au paludisme [23].

Le paludisme entretient également la pauvreté au sein des familles ivoiriennes qui lui consacrent, chaque année, 25% de leurs revenus pour le traitement et la prévention [52].

Face à ce tableau, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (MSHP), à travers le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), a préconisé, depuis septembre 2010, de nouvelles mesures de lutte contre le paludisme, dont le premier volet est la prise en charge correcte et précoce des cas de paludisme, dans les formations sanitaires et traitement en ambulatoire [26;23]. Le deuxième volet des recommandations du PNLN est relatif à la prise en charge thérapeutique du paludisme. Le PNLN préconise que la prise en

charge du paludisme soit désormais effectuée en première intention avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

En vue de protéger les CTA d'une utilisation abusive du fait des traitements présomptifs, l'OMS recommande de baser la prise en charge des cas de paludisme sur la mise en évidence des plasmodies dans tous les cas, à l'exception des jeunes enfants dans les zones de forte transmission et les endroits où le manque de ressources ou la nécessité d'une action urgente limitent temporairement son application [56].

Malheureusement, en Côte d'Ivoire, l'on est confronté à un déficit de laboratoires et à des contraintes liées à la réalisation de la goutte épaisse et du frottis sanguin, conduisant ainsi le PNLP, dans le premier volet de ses recommandations, à reconnaître les tests de diagnostic rapide (TDR) comme faisant partie des examens de certitude permettant la confirmation du paludisme. Toutefois, avant l'utilisation de ces tests dans une région, il convient de les évaluer.

C'est dans ce cadre que le PNLP (Programme National de Lutte contre le Paludisme) et la DPM (Direction de la Pharmacie et du Médicament) ont sollicité le CeDReS qui, en collaboration avec le laboratoire de Parasitologie-Mycoologie de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan Cocody, a procédé à l'évaluation du test « SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2 / pLDH) ».

L'objectif général était donc d'évaluer le test « SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2 / pLDH) ».

Les objectifs spécifiques étaient de :

- 1- Déterminer les performances techniques du test « SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2 / pLDH) » : la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la Valeur Prédictive Positive (VPP) et la Valeur Prédictive Négative (VPN) par rapport aux techniques de référence (goutte épaisse, frottis sanguin et QBC test) ;
- 2- Préciser les caractéristiques opérationnelles du test « SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2/pLDH) » : facilité d'utilisation et praticabilité.

Notre travail comprendra deux grandes parties :

- ✓ Dans un premier temps, nous ferons la revue de la littérature en rapport avec le paludisme et les TDR ;
- ✓ Dans un second temps, nous traiterons de l'étude expérimentale qui renferme le matériel, la méthodologie utilisée, les résultats obtenus et leurs discussions. Une conclusion suivie de recommandations sont proposées à la fin du document.

Première partie :
REVUE DE LA LITTERATURE

I. DEFINITION

Endémie parasitaire majeure, le paludisme (du latin *palus*=marais) ou malaria (de l'italien *mal' aria*=mauvais air) est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*.

Il est transmis par la piqûre de la femelle d'un moustique, l'anophèle, qui représente le seul vecteur [28].

Le paludisme est à l'origine des fièvres intermittentes.

II. HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome, et son nom a été tiré de l'italien (malaria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de "fièvre romaine" [43].

L'histoire de la maladie peut être envisagée sur plusieurs plans : clinique, biologique et thérapeutique.

II.1. Au plan clinique

Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate au V^{ème} siècle avant Jésus Christ. Il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types selon leur périodicité: quotidienne, tierce ou quarte [27].

Au II^{ème} siècle avant Jésus Christ, les Grecs et les Romains avaient déjà établi un lien entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [48].

Avicenne et Avenzoar décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [39].

II.2. Au plan biologique [16;36;37]

En 1878, l'hématozoaire du paludisme fut découvert par Alphonse Laveran, médecin militaire français, à Bône, en Algérie (maintenant devenu Annaba). Cette découverte fut confirmée à Constantine (Algérie) en 1880 par l'observation d'une exflagellation. Il démontre la nature parasitaire de l'affection en détectant l'agent pathogène dans le sang des patients atteints de fièvre intermittente : le *Plasmodium*.

De 1885 à 1897, en Italie, les travaux de Marchiafava, Celli, Golgi, Grassi, Welch et Fatelli confirment l'origine parasitaire de la maladie, et ils découvrent les trois premières espèces :

- *Plasmodium vivax* ;
- *Plasmodium falciparum* ;
- *Plasmodium malariae*.

En 1897, Ross, médecin de l'armée des Indes, prouve le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme.

En 1898, Grassi confirme la thèse de Ross et démontre que l'anophèle femelle est le vecteur de la maladie.

En 1922, Stephens décrit une quatrième espèce plasmodiale : *Plasmodium ovale*.

En 1930, Raffaele décrit la schizogonie exo-érythrocytaire.

En 1948, Short et Garnham découvrent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [38].

Une cinquième espèce est décrite depuis peu (1965) en Asie du sud-est : *Plasmodium knowlesi* [15].

II.3. Au plan thérapeutique

En 1630, Don Francisco Lopez apprend des indiens du Pérou (Amérique du sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [37].

En 1820, les pharmaciens Pierre Joseph Pelletier et Bienaimé Caventou isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine [39].

En 1891, Erlich et Guttman observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [16].

En 1926, le premier antipaludique de synthèse est obtenu : la Primaquine ; il s'agit d'une Amino-8-quinoléine.

Andersa synthétisa, en 1934, des dérivés Amino-4-quinoléines dont la sentoquine et la chloroquine.

En 1934, la synthèse de l'Amodiaquine constitue, avec la chloroquine, la base de la thérapeutique antipalustre.

Curd et coll. [18] mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides ; la première molécule synthétisée est le proguanil.

En 1961, on note l'apparition simultanée de résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine et des souches d'anophèles aux insecticides.

Dès 1963, les travaux s'orientent vers la mise au point de molécules actives sur les souches de *Plasmodium* chloroquinorésistantes.

En 1971, ces travaux aboutissent à la naissance de la méfloquine et de l'halofantrine.

En 1972, les chercheurs de l'Institut de Shanghai, sous la direction de la pharmacologue Youyou Tu, mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua L.* (Asteraceae) : l'artémisinine ou qinghaosu [8].

III. EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME

III.1. Répartition géographique

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche environ 100 pays dans le monde [25]. En 1950, le paludisme a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe et d'une grande partie de l'Amérique centrale et du sud [58]. Il est surtout redoutable en zone tropicale où existe *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave.

✓ En Europe

Le paludisme a disparu des foyers anciens, mais, du fait de l'augmentation des déplacements fréquents entre les pays tropicaux et ceux de l'Europe, et de la négligence de la chimioprophylaxie, ce continent doit faire de plus en plus face à :

- un paludisme des aéroports, observé à proximité des ports et des aéroports internationaux, causé par les anophèles femelles infectés transportés depuis les pays tropicaux ;
- un paludisme d'importation ou paludisme des voyages, rencontré chez des personnes revenant de voyage en zone tropicale.

✓ **En Amérique**

L'Amérique du nord n'est pas touchée par le paludisme, mais l'Amérique centrale et le bassin amazonien sont affectés. L'on rencontre surtout *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*.

✓ **En Océanie**

Le paludisme sévit dans les îles comme la Nouvelle Guinée et les îles Salomon. On y rencontre des souches résistantes à la chloroquine.

D'autres îles sont, par contre, indemnes de paludisme ; c'est le cas de la Nouvelle Calédonie et de Tahiti.

✓ **En Asie**

Le paludisme y sévit, avec *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* comme espèces prédominantes. On rencontre des souches résistantes à la chloroquine ainsi qu'à l'association sulfadoxine-pyriméthamine.

✓ **En Afrique**

En Afrique du nord, le paludisme est relativement rare, mais on y rencontre *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*.

En Afrique intertropicale, le paludisme est très répandu. Il prend des allures de pandémies, avec des souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes et des souches toutes aussi résistantes à l'association sulfadoxine-pyriméthamine.

En Afrique de l'est, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium falciparum* sont des espèces qui prédominent.

En Côte d'Ivoire, le paludisme est endémique, avec *Plasmodium falciparum* comme espèce prédominante.

III.2. Modalités épidémiologiques [37;53]

Tous les hommes sont réceptifs aux *Plasmodium* humains, mais les mélano-africains sont en général réfractaires à *P. vivax*. Cependant, une étude récente réalisée à Madagascar a montré le contraire. En effet, d'après celle-ci, *P. vivax* a été retrouvé chez les sujets Duffy (-) [51].

Le facteur limitant la distribution de la maladie concerne la transmission de la maladie d'homme à homme et donc les vecteurs. L'homme sert d'hôte vertébré intermédiaire voire d'amplificateur et évidemment de victime. Le moustique, chez qui se fait la reproduction sexuée du parasite, est l'hôte définitif et le pivot de l'épidémiologie du paludisme. En zone intertropicale chaude et humide, abondent les anophèles capables d'assurer en permanence la transmission des hématozoaires. Le paludisme, essentiellement à *Plasmodium falciparum*, y est donc endémique. Pendant la saison des pluies, pullulent les anophèles. C'est la période de transmission intense. En zone subtropicale ou tempérée chaude, la transmission du paludisme n'est possible qu'à la belle saison. Le paludisme, surtout à *Plasmodium vivax*, sévit sous forme d'épidémies saisonnières.

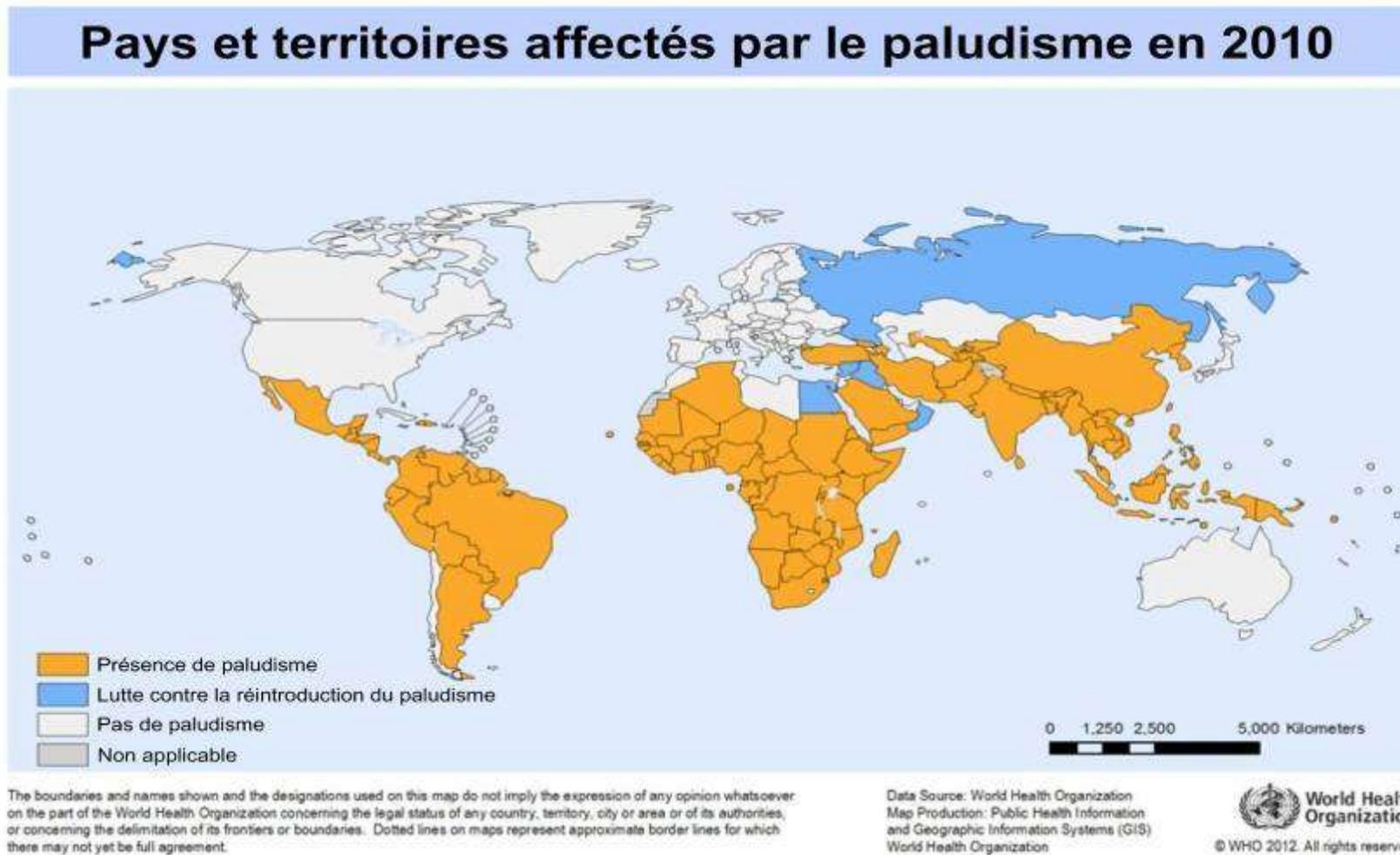


Figure 1: Répartition géographique du paludisme [71]

III.3. Immunité dans le paludisme [6]

Il n'y a pas d'immunité antipaludique, mais c'est une prémunition. La prémunition est un état d'immunité relative, un équilibre hôte-parasite après plusieurs années d'exposition, si la transmission est constante. Il est acquis progressivement en 5 ans et plus, en fonction du niveau de transmission du paludisme (au prix d'une mortalité infantile élevée). Il est labile et disparaît en 12 à 24 mois chez le sujet immun qui quitte la zone d'endémie. Il disparaît aussi chez le sujet splénectomisé et chez la femme enceinte aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

L'acquisition lente et progressive de la prémunition est généralement couplée avec l'acquisition d'immunoglobulines G (Ig G) spécifiques de la plupart des nombreux antigènes parasitaires, dénommés antigènes variants de surface (AVS). La prémunition du paludisme serait supportée par l'immunité humorale et non par l'immunité cellulaire comme on a longtemps pensé.

Cela permet de comprendre la fréquence du paludisme chez les primipares ; ces jeunes femmes vivant dans les zones d'endémie palustre ne possèdent pas d'Ig G spécifiques des AVS exprimés par les parasites adhérant au placenta (AVS-PAP). A la suite de l'exposition aux AVS-PAP, des Ig G spécifiques de ces antigènes sont rapidement produits, ce qui est cohérent avec la diminution de la susceptibilité du paludisme de la femme enceinte avec l'augmentation du nombre de grossesse.

III.4. Agent pathogène [12]

III.4.1. Classification

Ce sont des parasites unicellulaires, qui appartiennent :

- Au règne des Protistes;
- A l'embranchement des Protozoaires (*Protozoa*);
- Au phylum des *Apicomplexa*;
- A la classe des Sporozoaires(*Sporozoa*);
- A la sous-classe des *Coccidia*;
- A l'ordre des *Eucoccidiidia*;
- Au sous-ordre des *Haemosporina*;
- A la famille des *Plasmodiidae*;
- Au genre *Plasmodium*.

Cinq (5) espèces seulement parasitent l'homme. Il s'agit de :

- *Plasmodium falciparum* ;
- *Plasmodium vivax* ;
- *Plasmodium ovale* ;
- *Plasmodium malariae* ;
- *Plasmodium knowlesi*.

III.4.2. Particularités des cinq espèces plasmodiales [19]

III.4.2.1. *Plasmodium falciparum*

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus redoutable et la plus répandue, notamment dans les régions tropicales. Elle est responsable d'une fièvre tierce maligne.

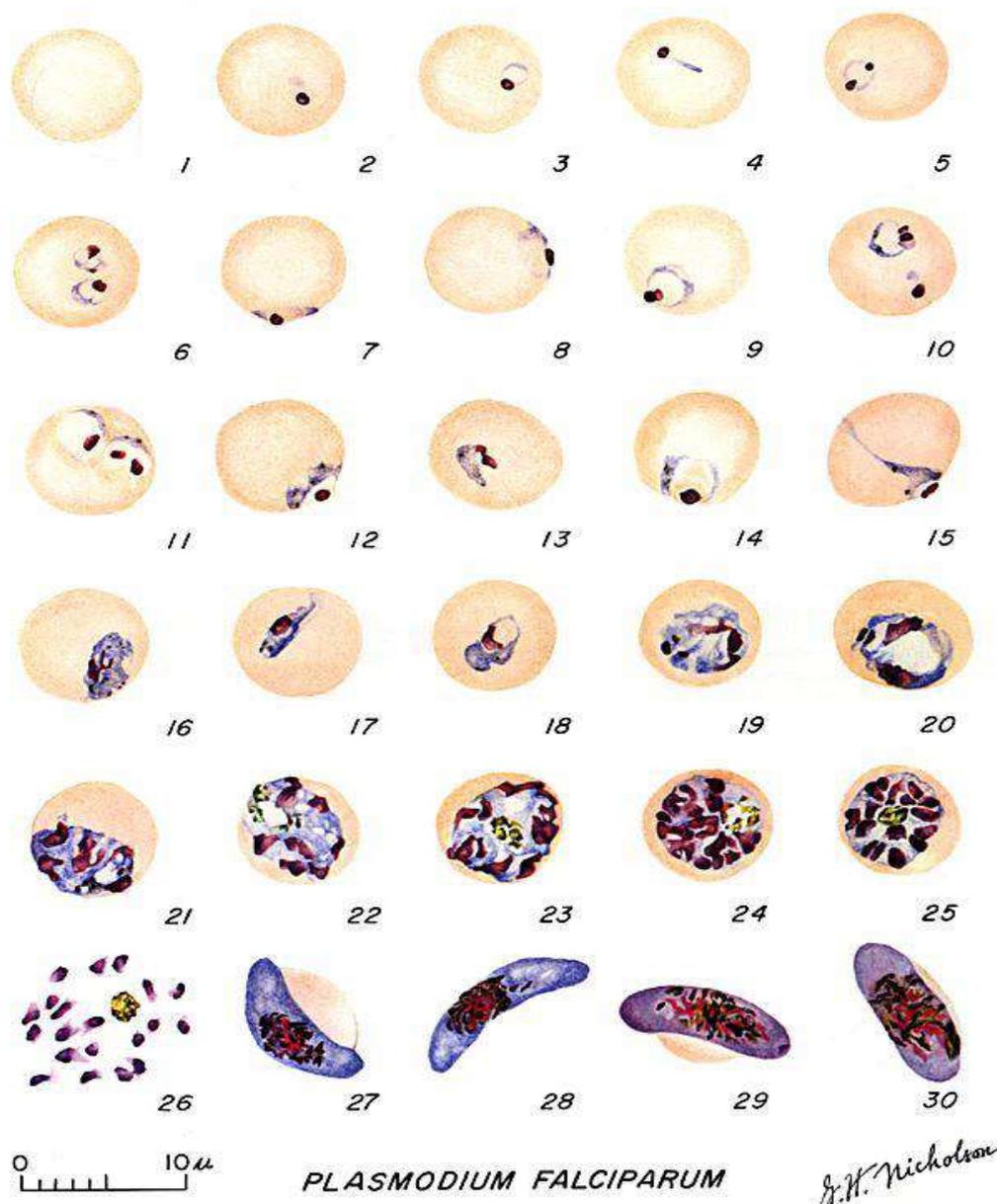
Son cycle exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures, parfois moins, et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux et principalement encéphaliques.

Sa longévité est de 2 mois en moyenne, mais peut atteindre 6 mois voire 1 an.

Cette espèce n'est pas à l'origine de rechutes à distance. Sa complication principale est le neuropaludisme.

Les critères de diagnostic sont les suivants :

- il parasite toutes les hématies quel que soit l'âge, la taille ou la forme ;
- la taille des hématies parasitées n'est pas modifiée ;
- les trophozoïtes en forme d'anneaux apparaissent fins et graciles. Il peut y en avoir plusieurs à l'intérieur d'une cellule : c'est le polyparasitisme ;
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux ;
- les schizontes et les rosaces ne sont en général pas visibles dans le sang périphérique ;
- les schizontes possèdent 8 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont en forme de banane ou de faucilles, d'où le nom de cette espèce plasmodiale ;
- des taches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées.



1: Hématie normale; 2 à 18 : Trophozoïtes dont 2 à 10 : Trophozoïtes au stade anneau ou bague ; 19 à 26 : Schizontes dont 26 : Schizonte rompu; 27 et 28 : Macrogamètes mûrs (gamète femelle); 29 et 30 : Microgamètes mûrs (gamète mâle)

Figure 2 : *Plasmodium falciparum* à différents stades d'évolution [30]

III.4.2.2. *Plasmodium vivax*

Moins répandu, *Plasmodium vivax* est responsable d'un paludisme bénin, avec rechutes à distance. Il est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 10 à 20 jours et peut atteindre 9 à 10 mois.

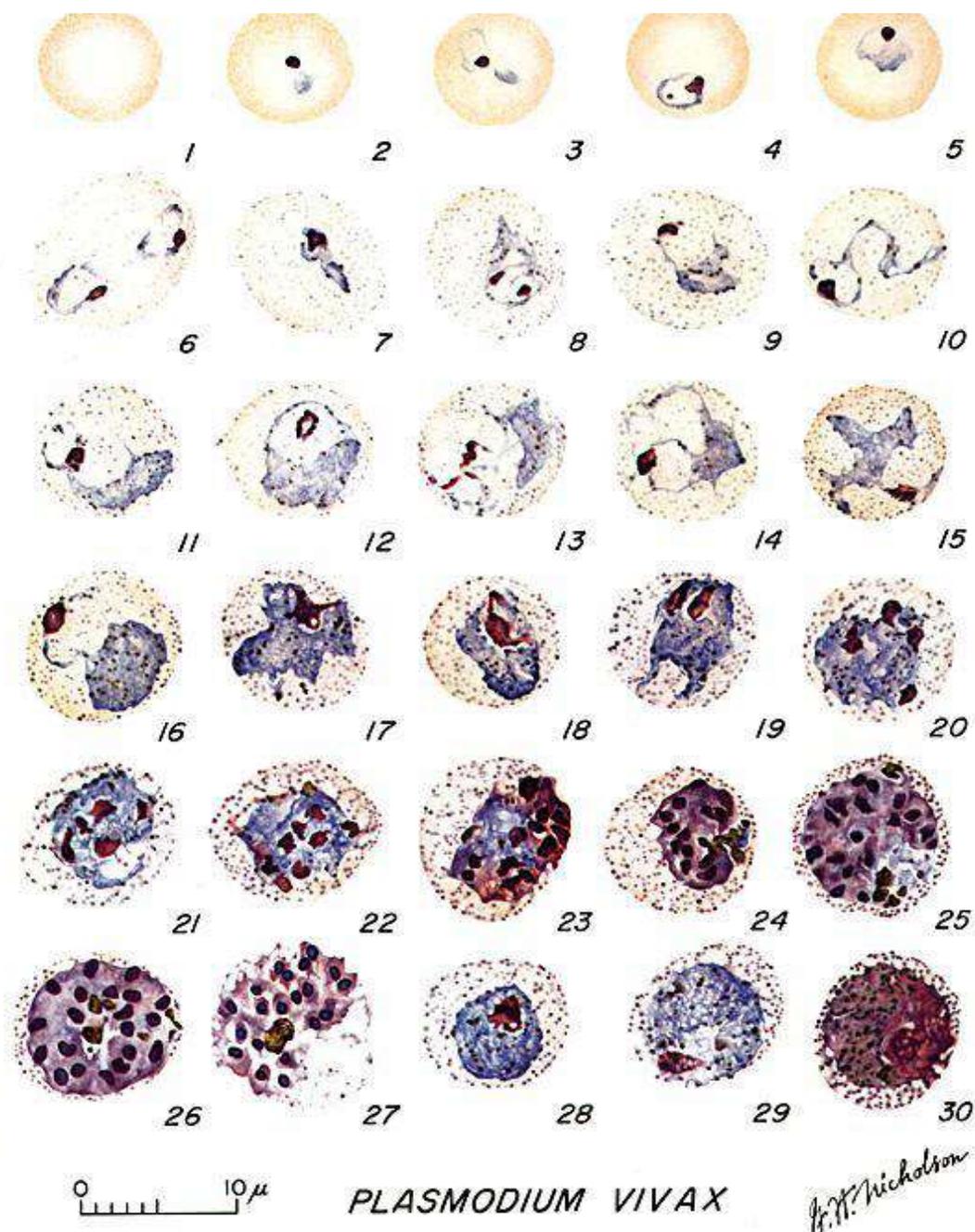
Sa schizogonie érythrocytaire dure 48 heures.

Sa longévité est de 3 à 4 ans et est due aux hypnozoïtes.

Plasmodium vivax peut être présent chez les sujets Duffy(+) : l'antigène Duffy sur la paroi de l'érythrocyte est nécessaire à la pénétration du mérozoïte *P. vivax*. Il est donc exceptionnel dans la race noire.

Les critères diagnostiques sont les suivants :

- les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées ;
- les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies ;
- les trophozoïtes matures, de forme ovale, ont tendance à devenir plus larges et grossiers. Ils ont une forme amiboïde et un cytoplasme abondant ;
- les formes en développement (schizontes, rosaces) sont fréquemment rencontrées ;
- les schizontes ont 16 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont plus ou moins ovoïdes et remplissent le globule rouge.



1: Hématie normale ; 2 à 6: Jeunes trophozoïtes ; 7 à 18: Trophozoïtes ;
19 à 27 : Schizontes ; 28 et 29: Macrogamètes (gamète femelle) ;
30 : Microgamète (gamète mâle).

Figure 3 : *Plasmodium vivax* à différents stades d'évolution [30]

III.4.2.3. *Plasmodium ovale*

Longtemps confondu avec *P. vivax*, il est responsable d'un paludisme bénin, avec rechutes.

Il est localisé surtout en Afrique, notamment en Afrique Occidentale et Centrale. Il est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne.

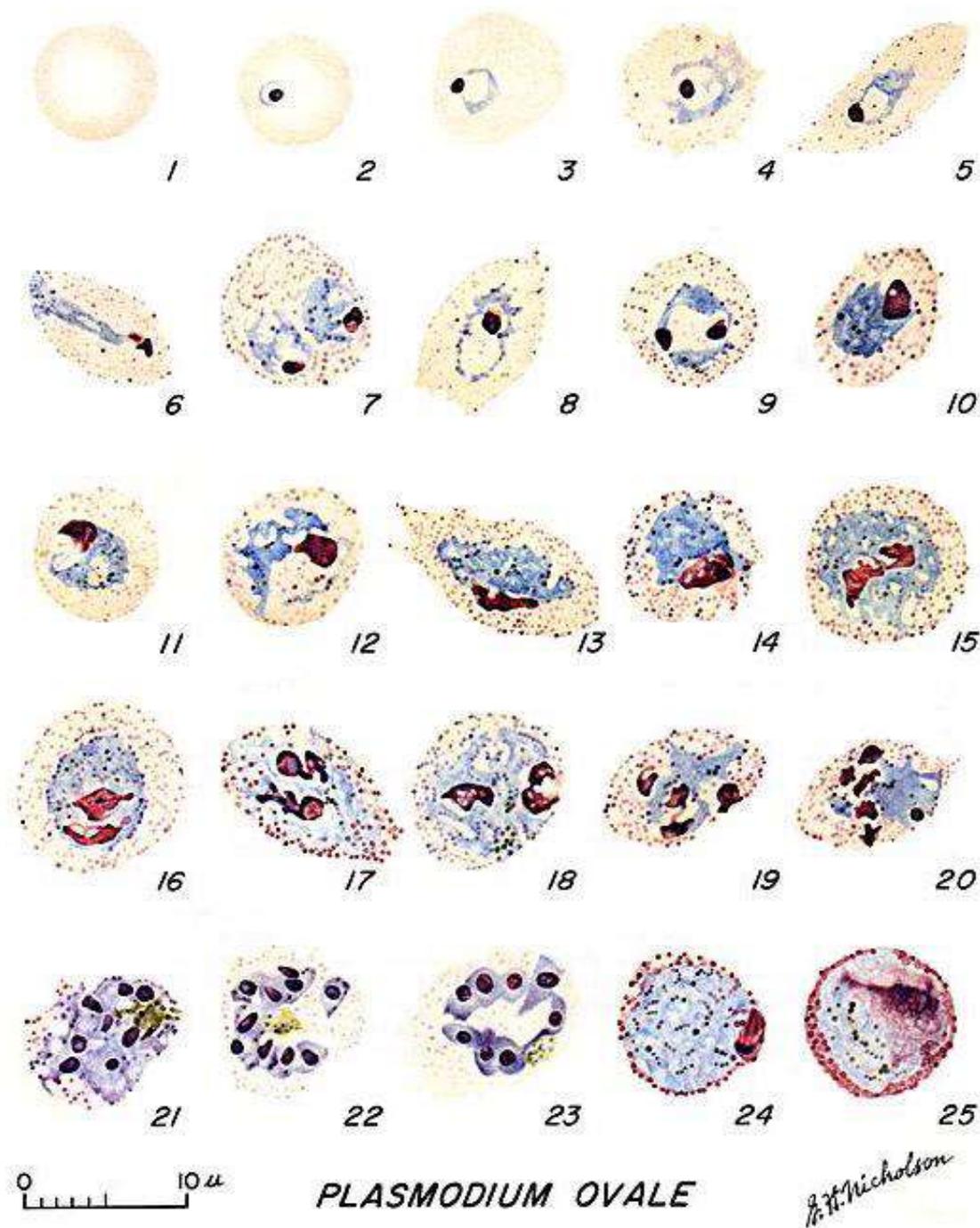
Son cycle exo-érythrocytaire dure de 15 jours à plusieurs mois.

Sa schizogonie érythrocytaire dure 48 heures.

Sa longévité, d'environ 5 ans, est due aux hypnozoïtes.

Ses critères de diagnostic sont les suivants :

- les hématies parasitées sont hypertrophiées, parfois de forme ovale, avec des bords frangés, et ont précocement des granulations de Schüffner ;
- les trophozoïtes, proches de ceux de *P. vivax* lorsqu'ils sont jeunes, sont larges et grossiers, avec une pigmentation prononcée ;
- le schizonte possède 8 à 16 noyaux. Lorsqu'il est mûr (rosace), les noyaux sont régulièrement répartis à la périphérie, avec un pigment malarique au centre, d'où la ressemblance avec celui de *P. malariae* ;
- le gamétocyte, de forme arrondie, présente un pigment malarique.



1: Hématie normale; 2 à 5 : Jeunes trophozoïtes ; 6 à 15 : Trophozoïtes;
16 à 23 : Schizontes ; 24 : Macrogamètes (gamète femelle); 25 : Microgamète (gamète mâle).

Figure 4 : *Plasmodium ovale* à différents stades d'évolution [30]

III.4.2.4. *Plasmodium malariae*

On le retrouve en Afrique et en Asie, et il est à l'origine d'une fièvre quarte à recrudescence tardive.

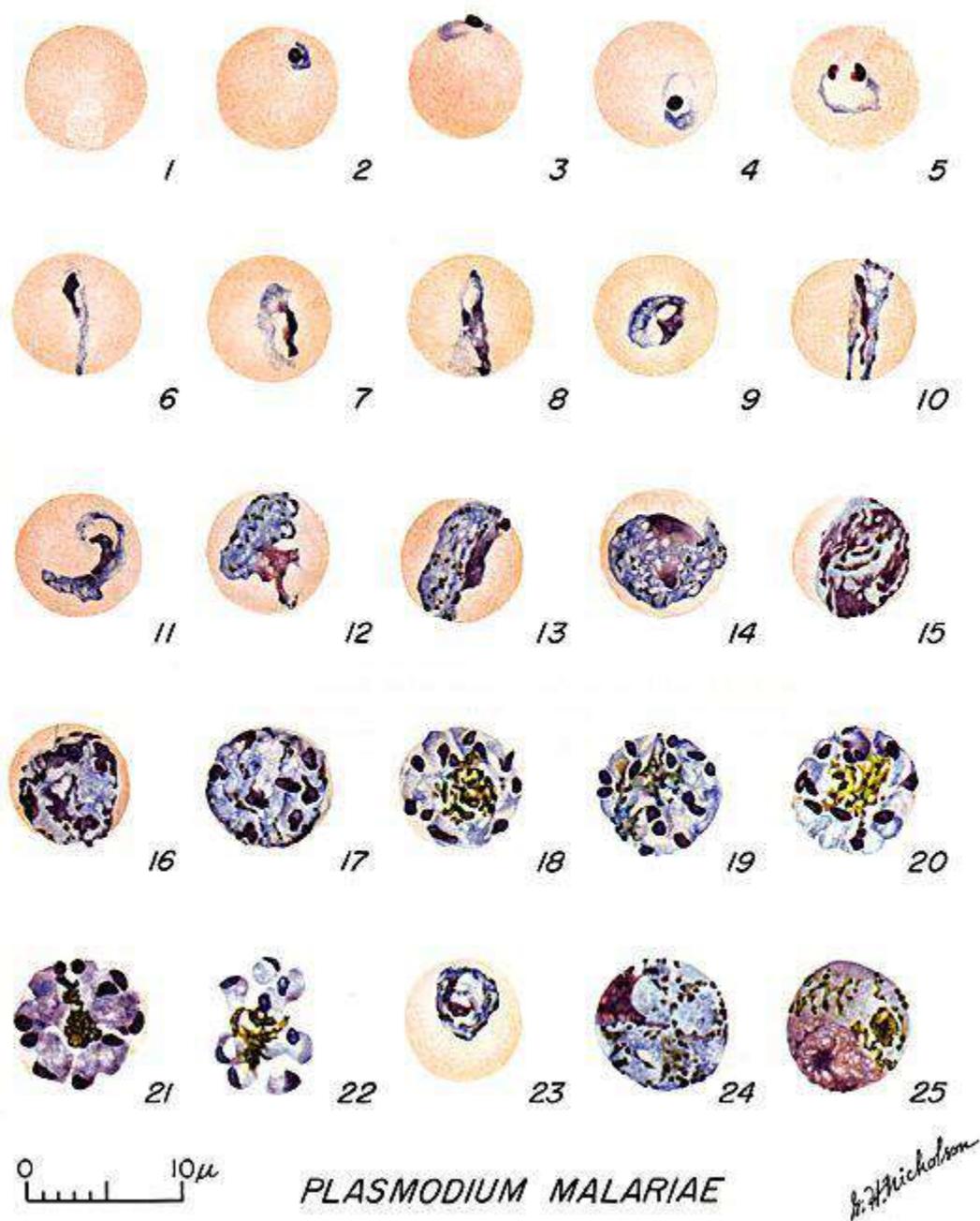
Son cycle exo-érythrocytaire dure 18 à 40 jours.

La schizogonie érythrocytaire dure 72 heures.

Sa longévité est de 10 à 20 ans, et est due à la réactivation de formes érythrocytaires latentes (pas d'hypnozoïtes) qui s'exprimeraient à l'issue d'une intervention abdominale telle qu'une splénectomie. Sa complication principale est une néphropathie quartane pouvant entraîner une insuffisance rénale grave.

Ses critères diagnostiques sont les suivants :

- les hématies parasitées sont, en général, de vieilles hématies. Elles sont de petite taille et de forme normale ;
- le trophozoïte est de forme annulaire et peut paraître ovale, avec un pigment malarique précoce ;
- les formes en bandes longitudinales caractérisent cette espèce, et on parle de trophozoïte en bande équatoriale ;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique « en marguerite » grâce à ses noyaux, au nombre de 6 à 8, disposés à la périphérie, avec un pigment malarique au centre.



1: Hématie normale ; 2 à 5 : Jeunes trophozoïtes (bagues) ; 6 à 13: Trophozoïtes ; 14 à 22: Schizontes ; 23 : Gamétoocyte en développement ; 24 : Macrogamète (gamète femelle) ; 25 : Microgamète (gamète mâle)

Figure 5: *Plasmodium malariae* à différents stades d'évolution [30]

III.4.2.5. *Plasmodium knowlesi*

P. knowlesi (Pk), décrit par Knowles en 1932, est un parasite des singes d'Asie, genres *Presbytis* et *Macaca* (*M. mulata*, *M. fascicularis*, *M. nemestrina*), vivant en forêt dans la canopée. *P. knowlesi* est « le 5^{ème} agent » du paludisme humain. Il est transmis par un Anopheles de forêt, *A. leucosphyrus*, accessoirement *A. latens* et *A. dirus*. Celui-ci pique surtout le singe, mais peut aussi piquer l'homme[32].

Les humains sont à risque, lorsqu'ils se rapprochent de l'habitat des singes (forestiers, chasseurs) ou lorsque inversement les singes se rapprochent de celui de l'homme (déforestation, plantation).

Pk est considéré comme agent émergent en Asie : Bornéo (Malaisie/Indonésie), Thaïlande, Vietnam, Myanmar, Philippines, etc.

P. knowlesi fut longtemps confondu avec *P. malariae* parce que :

- L'aspect sur frottis au microscope est identique et
- Il a fallu les techniques moléculaires (PCR) pour les différencier.

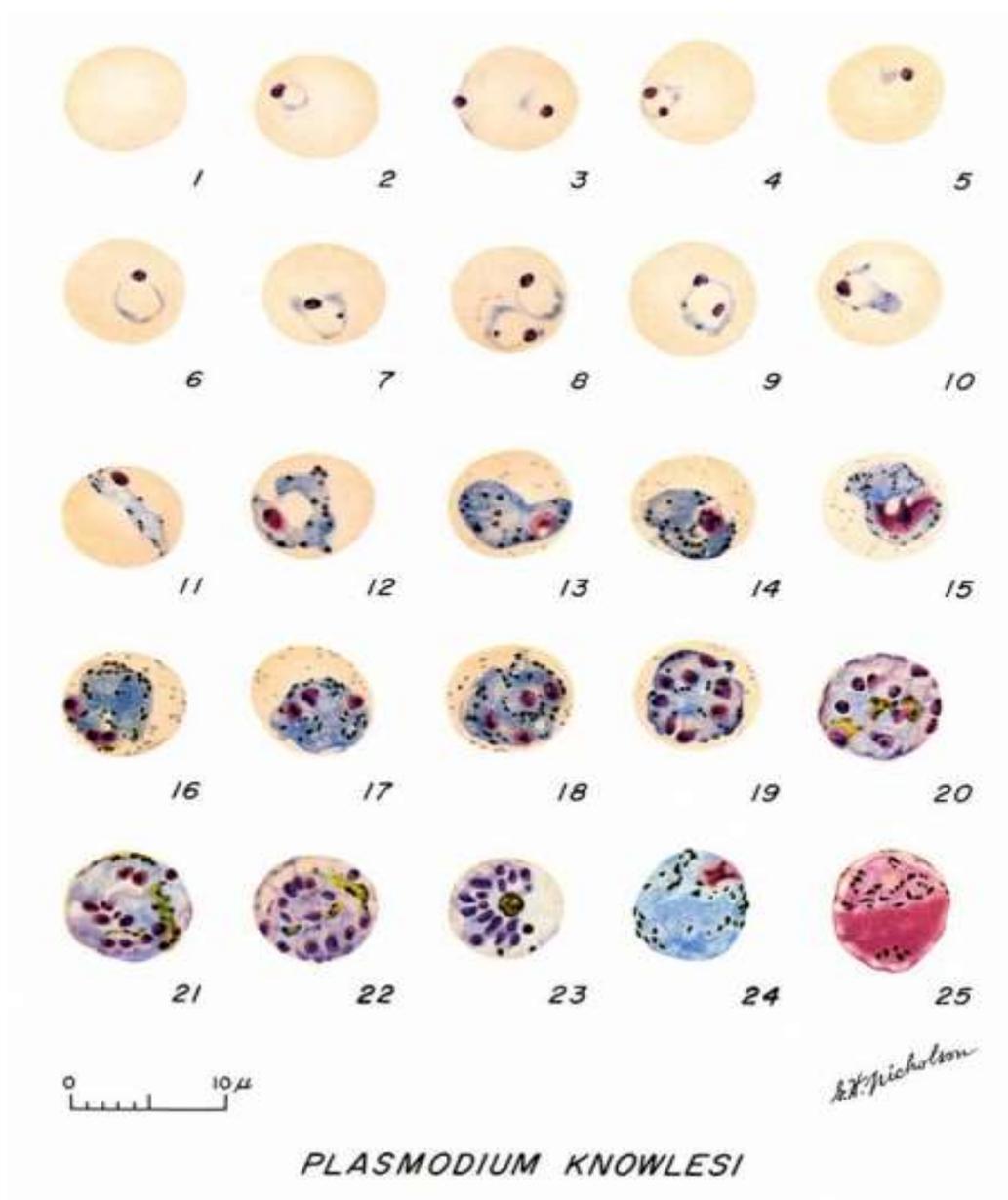
Ainsi *P. knowlesi* n'a émergé qu'en 2004 (Borneo). Pk cause, chez les hommes exposés au milieu forestier, des accès de paludisme à cycle court (24h), fièvre quotidienne, pas de récurrences. Pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance ; des formes létales sont observées [7; 59]. Les sujets Duffy(-) sont protégés vis-à-vis de *Plasmodium knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (Duffy Antigen Receptor of Chemokine), récepteurs naturels à des agents du paludisme : *P. vivax* et *P. knowlesi*.

Les critères de diagnostic sont :

- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée ;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique ;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte) ;
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2 voire 3 noyaux à l'intérieur ;

- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé ;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse ;
- le gamétocyte arrondi, compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [59].

En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*, et tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae* ; ce qui a occasionné des erreurs diagnostiques notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [7 ; 50;59].



1: Hématie normale ; 2 à 6 : Jeunes trophozoïtes (bagues) ; 7 à 11: Trophozoïtes ; 12 à 23: Schizontes ; 24 : Macrogamète (gamète femelle) ; 25 : Microgamète (gamète mâle)

Figure 6 : *Plasmodium knowlesi* à différents stades d'évolution [30]

III.5. Vecteur et modes de transmission

III.5.1. Taxonomie [52]

Ce sont des arthropodes de 5 à 10 mm de long appartenant :

- Au règne Animal;
- Au sous-règne des *Métazoaires*;
- Au phylum des *Arthropoda* (Arthropodes);
- Au sous-phylum des *Tracheata*;
- A la classe des Insectes;
- A la sous-classe des Ptérygotes;
- A l'ordre des *Diptera* (Diptères);
- Au sous-ordre des Nématocères;
- A la famille des *Culicidae*;
- A la sous-famille des *Anophelinae*;
- Au genre *Anopheles*.

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont :

- *Anopheles funestus* ;
- *Anopheles gambiae* ;
- *Anopheles arabiensis*.

En Côte d'Ivoire, le principal vecteur est *Anopheles gambiae* [4].



Figure 7: Anophèle femelle prenant son repas sanguin [56]

III.5.2. Mode de vie et reproduction [8; 39]

Comme chez la plupart des moustiques, le mâle se nourrit exclusivement de nectar de fleurs et de sucres de fruits ; il ne pique jamais. Quant à la femelle, elle pique la nuit, du crépuscule à l'aube.

Sa vitesse de vol est de l'ordre de 8 à 9 m/min, et son rayon d'action est variable selon l'espèce et les conditions climatiques. De plus, les moustiques peuvent utiliser différents moyens de transport (bateaux, avions) et être à l'origine de cas de paludisme importé. Ils peuvent également provoquer de grandes flambées épidémiques. La femelle doit absorber du sang pour la maturation de ses œufs. Elle vit de deux semaines à un mois, en fonction des conditions climatiques, et

ne s'accouple qu'une seule fois pour toute sa vie. Le stock de spermatozoïdes déposé dans son corps (spermathèque) par le mâle lui permet d'assurer la fécondation de tous les œufs des pontes successives. Elle pond une fois tous les deux à trois jours, 30 à 150 œufs, et doit absorber un repas de sang avant chaque ponte. Les œufs sont pondus dans l'eau (stagnante ou mouvante selon les espèces) ; une petite flaque peut suffire. Les larves qui en sortent sont aquatiques. Elles restent à la surface de l'eau, horizontalement à celle-ci, et se nourrissent d'algues unicellulaires. Leur développement les conduit au stade de nymphe, duquel sortiront les insectes adultes, aériens.

Selon les conditions climatiques, il s'écoule une à trois semaines entre le stade œuf et le stade adulte [39].

III.5.3. Morphologie et anatomie [4]

➤ Œufs

Les œufs ont une forme incurvée d'environ 0,5 mm de longueur. Latéralement, ils sont pourvus de flotteurs de taille variable selon les espèces et sont remplis d'air. Les œufs éclosent généralement après un à deux jours et chez les anophèles ; ils résistent mal à la dessiccation.

➤ Larves

Ce sont des éléments vermiformes, mesurant 1 mm à environ 1 cm de long (stade 4). Ces larves présentent trois parties distinctes : tête, thorax, abdomen.

➤ Nymphes

Elles sont en forme de virgule, avec une masse antérieure portant les cornets respiratoires.

A la fin de son évolution, la nymphe se positionne à la surface de l'eau, et son enveloppe chitineuse se fend longitudinalement, libérant l'adulte.

Cette éclosion inaugurale dure quelques minutes et représente une phase très délicate dans la vie de l'insecte.

Le développement pré-imaginal dure une à trois semaines, selon les conditions biotiques (alimentation, compétition intra et interspécifique) et abiotiques (température, pH) du gîte larvaire.

➤ **Adulte ou imago**

Il comprend trois parties bien distinctes : la tête, le thorax et l'abdomen (voir photo, page 32). Au repos, la position des anophèles est caractéristique. Le corps fait un angle aigu avec le support sur lequel l'insecte est posé (au contraire, le corps des *Culex* est parallèle au support).

III.5.4. Cycle évolutif du *Plasmodium* [11; 37; 46]

Ce cycle évolutif comporte deux parties distinctes :

- un cycle **schizogonique** ou asexué qui a lieu chez l'homme ;
- un cycle **sporogonique** ou sexué qui a lieu chez l'anophèle.

III.5.4.1. Cycle schizogonique ou asexué chez l'homme

Le cycle du parasite fait suite à l'inoculation par l'anophèle femelle de formes infestantes (sporozoïtes) lors de son repas sanguin. Il comporte deux phases :

- la phase tissulaire ou **schizogonie exo-érythrocytaire** qui a lieu dans le foie ;

- et la phase sanguine ou **schizogonie endo-érythrocytaire** qui se déroule dans le sang.

✓ **Schizogonie exo-érythrocytaire**

Cette phase a lieu dans le foie et est asymptomatique. Elle débute après la piqûre de l'anophèle femelle infestée qui inocule à l'homme sain des sporozoïtes au cours d'un repas sanguin.

Ce sont des éléments arqués de petite taille, mobiles, qui restent très peu de temps dans la circulation sanguine (30 minutes environ).

Ils pénètrent dans les cellules hépatiques où ils prennent le nom de cryptozoïtes. Ces cryptozoïtes se multiplient par division nucléaire pour donner les schizontes exo-érythrocytaires. Le schizonte mûr prend le nom de « corps bleu » à l'intérieur duquel s'individualise chaque noyau en s'entourant d'un fragment de cytoplasme pour donner des mérozoïtes. Le corps bleu à maturité éclate et libère les mérozoïtes qui gagnent la circulation sanguine pour entamer la phase endo-érythrocytaire.

Lorsqu'il s'agit de *Plasmodium ovale* ou de *Plasmodium vivax*, une partie des cryptozoïtes se transforment en éléments quiescents (endormis) appelés hypnozoïtes. Ces hypnozoïtes restent à ce stade pendant un temps variable selon l'espèce plasmodiale et peuvent être à l'origine des rechutes à distance appelées « accès de reviviscence ».

✓ **Schizogonie endo-érythrocytaire**

Les mérozoïtes libérés dans le sang circulant pénètrent à l'intérieur des hématies et se transforment en trophozoïtes. Après plusieurs divisions nucléaires, le

trophozoïte se transforme en schizonte endo-érythrocytaire. Le schizonte mûr, appelé corps en rosace, contient des mérozoïtes et le pigment malarique appelé hémozoïne. L'hémozoïne est une substance pyrogène qui est à l'origine de la fièvre du paludisme. Les signes cliniques, dans le paludisme, sont synchrones à l'éclatement des rosaces. Les mérozoïtes libérés vont envahir d'autres globules rouges pour donner des trophozoïtes, des schizontes et des rosaces. Ainsi, après plusieurs cycles, certains mérozoïtes qui ont pénétré dans les hématies saines se transforment en des éléments à potentiel sexuel, les gamétocytes mâles et femelles.

Chaque cycle dure 48 heures pour *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium falciparum* ; 72 heures pour *Plasmodium malariae* et 24 heures pour *Plasmodium knowlesi*.

III.5.4.2. Cycle sporogonique ou sexué chez l'anophèle femelle

Ce cycle a lieu chez le vecteur et dure 10 à 40 jours selon la température et l'espèce plasmodiale. L'anophèle, au cours de son repas sanguin chez un sujet impaludé, ingère des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces et des gamétocytes. Seuls les gamétocytes survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment ensuite en gamètes mâles et en gamètes femelles dont la fusion donne naissance à un œuf mobile appelé ookinète. Celui-ci traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste sur la face externe de la paroi formant ainsi l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mûr prend le nom de sporocyste et éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle.

A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqûre les sporozoïtes, et le cycle reprend.

Ce cycle sexué s'arrête lorsque la température moyenne est inférieure à 16°C, pour *Plasmodium vivax* et de 18°C, pour *Plasmodium falciparum*.

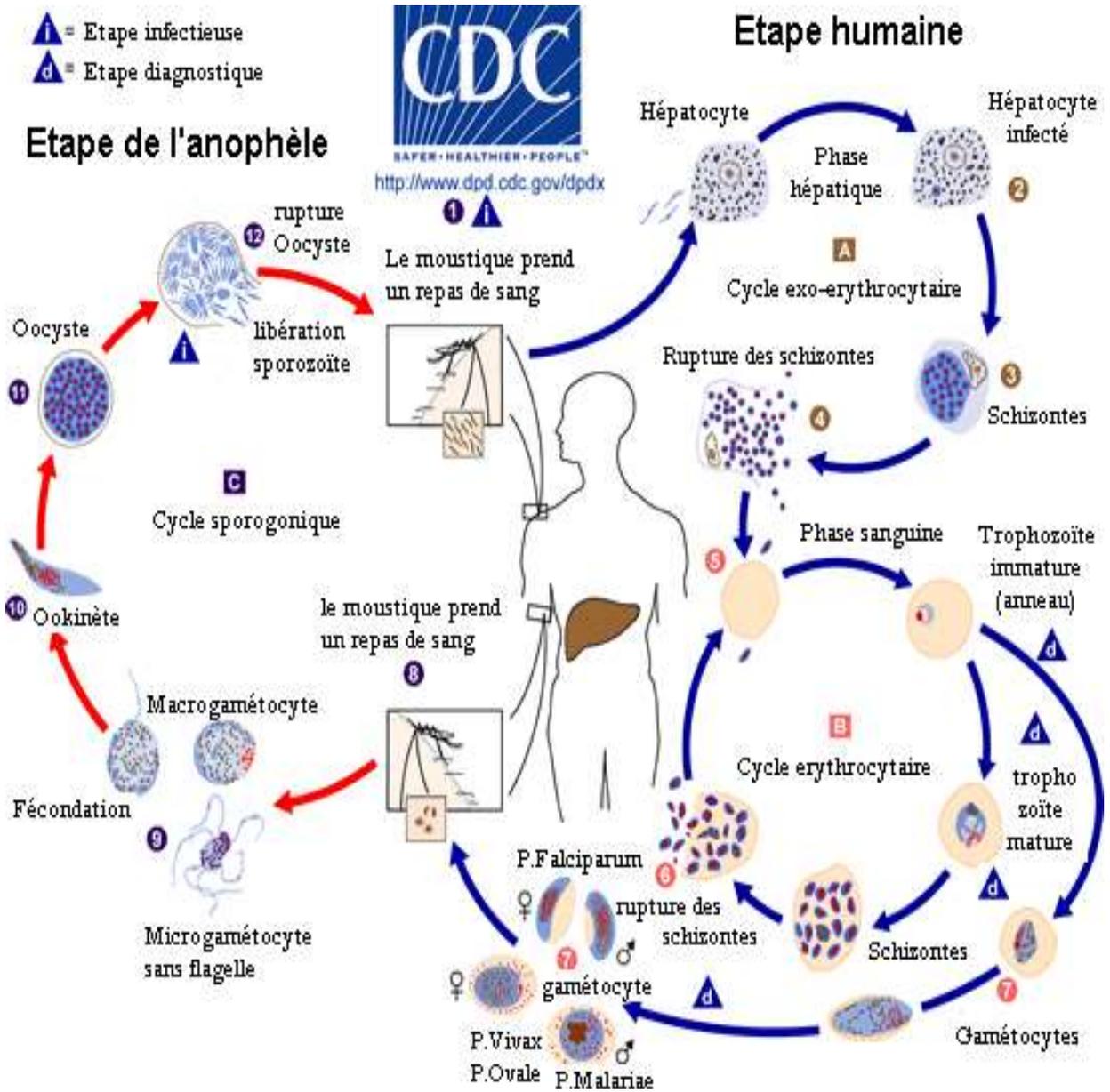


Figure 8 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [18]

IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

Bien que le paludisme atteigne plusieurs dizaines de milliers de personnes, sa physiopathologie est très mal connue.

La symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés :

- soit au malade (niveau d'immunité) ;
- soit au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'incubation, phase de développement parasitaire).

IV.1. Accès simple [3; 12]

Le facteur déclenchant de la fièvre est la libération au moment de l'éclatement des hématies parasitées, de pigment malarique (hémozoïne) qui agit sur les centres bulbaires de la thermorégulation.

L'anémie résulte, avant tout, de la lyse des hématies parasitées, mais également des hématies saines par phagocytose.

La thrombopénie est due à une séquestration des plaquettes ; des antigènes solubles induiraient la fixation d'IgG antiplaquettaires.

L'hépatomégalie et surtout la splénomégalie sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage chargé de débarrasser l'organisme du pigment malarique et des débris d'hématies.

La transformation de l'hémoglobine libérée en bilirubine libre par le foie est à l'origine d'un subictère.

IV.2. Paludisme grave [16; 20; 37]

Il s'observe exclusivement dans le cas du paludisme à *Plasmodium falciparum* pour lequel la schizogonie érythrocytaire s'effectue dans les capillaires viscéraux profonds (reins, rate, foie, poumons, cœur, cerveau).

Cette multiplication de *Plasmodium falciparum* dans les capillaires profonds entraîne une anoxie de ces viscères.

V. SIGNES CLINIQUES DU PALUDISME [28; 36]

Les manifestations cliniques du paludisme sont variables, mais fonction essentiellement du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire du sujet).

L'incubation dure 7 à 12 jours, pour *Plasmodium falciparum*, plus de 15 jours, pour les autres espèces.

V.1. Paludisme simple [10]

Les signes les plus fréquents sont : la fièvre, les frissons, les sueurs, les céphalées, les courbatures, une anorexie et des nausées. Chez l'enfant, les douleurs peuvent être prédominantes.

V.2. Paludisme grave [17; 36; 63]

Il survient au cours de l'infection à *P. falciparum*, et correspond à la présence de schizontes érythrocytaires dans les capillaires viscéraux et plus précisément cérébraux.

La clinique est dominée par :

- une fièvre qui peut atteindre 40 à 41°C ;
- des manifestations neurologiques et viscérales ;

- des troubles psychiques et une anémie hémolytique.

C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.

Le paludisme grave se définit comme étant un paludisme à *P. falciparum*, avec au moins un des signes suivants [22]:

- troubles de la conscience, léthargie (agitation, somnolence, délire, coma, confusion, obnubilation) ;
 - convulsions répétées ;
 - anémie sévère (taux d'hémoglobine < 5g/dl) ;
 - prostration (incapable de manger, boire et de s'asseoir) ;
 - détresse respiratoire : respiration lente, profonde, rapide et difficile ;
 - choc (collapsus cardiovasculaire : extrémités froides, pouls faible, temps de recoloration cutanée lent, cyanose) ;
 - hémoglobinurie : urines rouge foncées ;
 - ictère : à rechercher au niveau de la muqueuse buccale, des conjonctivites et des paumes des mains ;
 - hémorragies spontanées (rare chez l'enfant) au niveau de la peau (pétéchie), des conjonctives, du nez, des gencives, du tractus digestif ;
 - hypoglycémie (< 2,2 mol/l ou < 0,4 g/l) : fréquente chez l'enfant et chez la femme enceinte, à suspecter en cas de trouble de la conscience ou de convulsions, à rechercher systématiquement (bandelette réactive) ;
 - troubles rénaux (rares chez l'enfant) : diurèse < 12 ml/kg/jour chez l'enfant et < 400 ml/jour chez l'adulte, en l'absence de signes de déshydratation.
- Non traité, le neuropaludisme est mortel en 2 à 3 jours. Dans le cas contraire, selon la rapidité du traitement, la guérison a lieu. Cependant, des séquelles neurologiques peuvent apparaître chez l'enfant.

VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME [28; 31; 37]

Le diagnostic du paludisme repose sur la mise en évidence d'hématozoaires dans le sang circulant. Il est réalisé avec plusieurs méthodes, et son but est d'apporter une certitude biologique. Deux groupes de méthodes sont utilisées :

- le diagnostic de présomption ;
- le diagnostic de certitude.

VI.1. Diagnostic de présomption

C'est le diagnostic du paludisme sur la base d'arguments biologiques qui ne lui sont pas spécifiques. Ce sont l'hémogramme et d'autres examens.

VI.1.1. Hémogramme

Il met en évidence :

- une anémie hémolytique associée à une baisse de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, avec *P. falciparum* en général ;
- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et à monocytes dans l'accès palustre grave à *P. falciparum* chez l'enfant ;
- une leucopénie dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif ;
- une thrombopénie.

VI.1.2. Autres examens

Ils montrent :

- une hypercholestérolémie et une hypertriglycériémie à la phase aiguë des accès palustres ;
- une atteinte hépatique, avec une élévation du lactate déshydrogénase (LDH) ;
- un rapport albumine / globuline abaissé.

VI.2. Diagnostic de certitude [20]

VI.2.1. Diagnostic direct

Il repose sur la recherche des plasmodies dans le sang. Cette recherche peut être réalisée par plusieurs techniques :

- ❖ la goutte épaisse ;
- ❖ le frottis sanguin ;
- ❖ le QBC ;
- ❖ le test immuno-chromatographique ou test de diagnostic rapide ;
- ❖ la technique de PCR.

VI.2.1.1. Goutte épaisse [1 ; 60]

▪ Principe

Elle consiste à concentrer une grande quantité de parasites sur une petite surface ; la lecture est réalisée après coloration. Elle permet la numération parasitaire.

VI.2.1.2. Frottis sanguin

▪ Principe

Cet examen permet la recherche de parasites dans un étalement en couche mince d'une goutte de sang après coloration. Il permet d'identifier l'espèce plasmodiale.

VI.2.1.3. QBC test : Quantitative Buffy Coat

▪ Principe

Cette technique consiste à concentrer les hématies parasitées par centrifugation à haute vitesse dans un tube à hémocrite contenant de l'acridine orange et un anticoagulant (EDTA). Ce colorant permet de colorer l'ADN des plasmodies.

VI.2.1.4. Tests immuno-chromatographiques ou tests rapides

Ces tests faisant l'objet de notre étude, nous vous proposons dans le chapitre suivant (**chapitre VII**), une revue de la littérature sur les tests rapides de diagnostic du paludisme.

VI.2.1.5. Technique de PCR ou biologie moléculaire [29]

C'est une méthode très sensible qui détecte des séquences d'acides nucléiques spécifiques du *Plasmodium*. C'est une technique de biologie moléculaire très pointue.

En aucun cas, elle ne peut être utilisée pour un diagnostic d'urgence. Elle est très coûteuse, et est réservée aux laboratoires de recherche, en particulier, pour la recherche fondamentale sur la mutation des gènes du parasite impliqués dans l'apparition des résistances aux antipaludiques de synthèse.

VI.2.2. Diagnostic indirect [29]

Il est basé sur la formation et la mise en évidence *in vitro* des complexes antigènes-anticorps. Il peut être réalisé par des tests sérologiques.

Tests sérologiques [31]

Ce sont des tests de mise en évidence indirecte de la présence du *Plasmodium* dans un organisme. Ils permettent de poser le diagnostic du paludisme, non par la recherche directe du parasite, mais par la mise en évidence des anticorps antiplasmodiaux fabriqués par l'organisme infesté par le parasite.

Les anticorps, fabriqués par le corps humain contre les antigènes d'un *Plasmodium*, apparaissent à partir du 20^{ème} jour après l'infestation. Ils augmentent vers le 3^{ème} mois, puis diminuent progressivement jusqu'à disparaître en 1 an, si l'organisme n'est plus en contact avec le parasite.

Quand les accès palustres sont nombreux, les anticorps sont nombreux.

Pour ce qui concerne le paludisme, la présence d'anticorps ne signifie pas que la personne concernée est immunisée contre cette maladie.

Les tests sérologiques sont plus volontiers utilisés pour la sécurité transfusionnelle dans les pays non endémiques et dans le cadre d'études épidémiologiques, mais pas pour faire un diagnostic d'urgence.

➤ Immunofluorescence Indirecte (IFI)

Elle utilise les antigènes de *Plasmodium* pour faire réagir les anticorps fabriqués par l'organisme infesté par ce parasite.

La liaison entre les antigènes du test et les anticorps du malade est rendue visible par la fluorescéine, et donne une IFI positive.

Une sérologie positive veut donc dire que l'organisme est en contact avec le parasite, et lorsque le test est négatif, cela n'exclut pas un paludisme.

➤ **Technique ELISA**

C'est un test immuno-enzymatique qui met en contact un antigène plasmodial spécifique avec le sérum du malade contenant l'anticorps à tester et un conjugué enzymatique anti globuline humaine.

La réaction positive se traduit par une réaction colorée dont l'intensité de la coloration est proportionnelle au taux d'anticorps plasmodial dans le sérum.

VII. TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR) DU PALUDISME

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence médicale d'importance vitale. L'examen d'étalements minces du sang fixé et coloré demeure la technique de référence, mais il exige une expérience personnelle dont ne disposent pas tous les biologistes praticiens. Pour ces raisons, l'on a recours à d'autres méthodes plus simples qui n'exigent pas de compétences particulières, tels le QBC TEST et les tests à la bandelette de détection d'antigènes plasmodiaux [13].

C'est en 1992 que l'OMS a déclaré prioritaire, la recherche et la mise au point de techniques diagnostiques rapides, simples et peu coûteuses permettant un diagnostic et un traitement précoce du paludisme, notamment dans des dispensaires de soins de santé primaires en zones d'endémie. De nouvelles méthodes de diagnostic ont donc été développées [13].

Un test de diagnostic rapide (TDR) permet d'aboutir à un diagnostic biologique de certitude ou de quasi-certitude dans un délai plus court que la

technique de référence, généralement de quelques minutes. La plupart des tests rapides sont conçus pour être employés sur le terrain dans l’urgence avec des moyens réduits [19].

Il s’agit des trousse de détection prêtes à l’emploi qui permettent, en quelques minutes et sans matériel particulier, de mettre en évidence la présence de *Plasmodium* [40]. La simplicité de mise en œuvre, la conservation à la température ambiante, la réduction du nombre de réactifs au strict nécessaire, l’absence d’équipements lourds pour la lecture et l’interprétation et le faible encombrement sont les principaux critères exigés d’un test rapide [19].

Les tests de diagnostic rapide du paludisme, parfois appelés “bandelettes réactives” ou “système de diagnostic rapide”, sont des tests immunochromatographiques qui détectent les antigènes spécifiques (protéines) produits par les parasites du paludisme. Ces antigènes sont présents dans le sang des personnes infectées, que l’infection soit récente ou non. Le test de diagnostic rapide signale leur présence par un changement de couleur sur une bandelette de nitrocellulose. Certains de ces tests ne peuvent détecter qu’une seule espèce (*Plasmodium falciparum*), habituellement en repérant la protéine riche en histidine II (HRPII) ou la lactate déshydrogénase (pLDH), spécifique au parasite ou l’Aldolase. D’autres détectent une ou plusieurs des trois autres espèces de parasites du *Plasmodium* qui infectent l’homme, en décelant divers autres antigènes (HRPII, pLDH pan spécifique et l’Aldolase) [47].

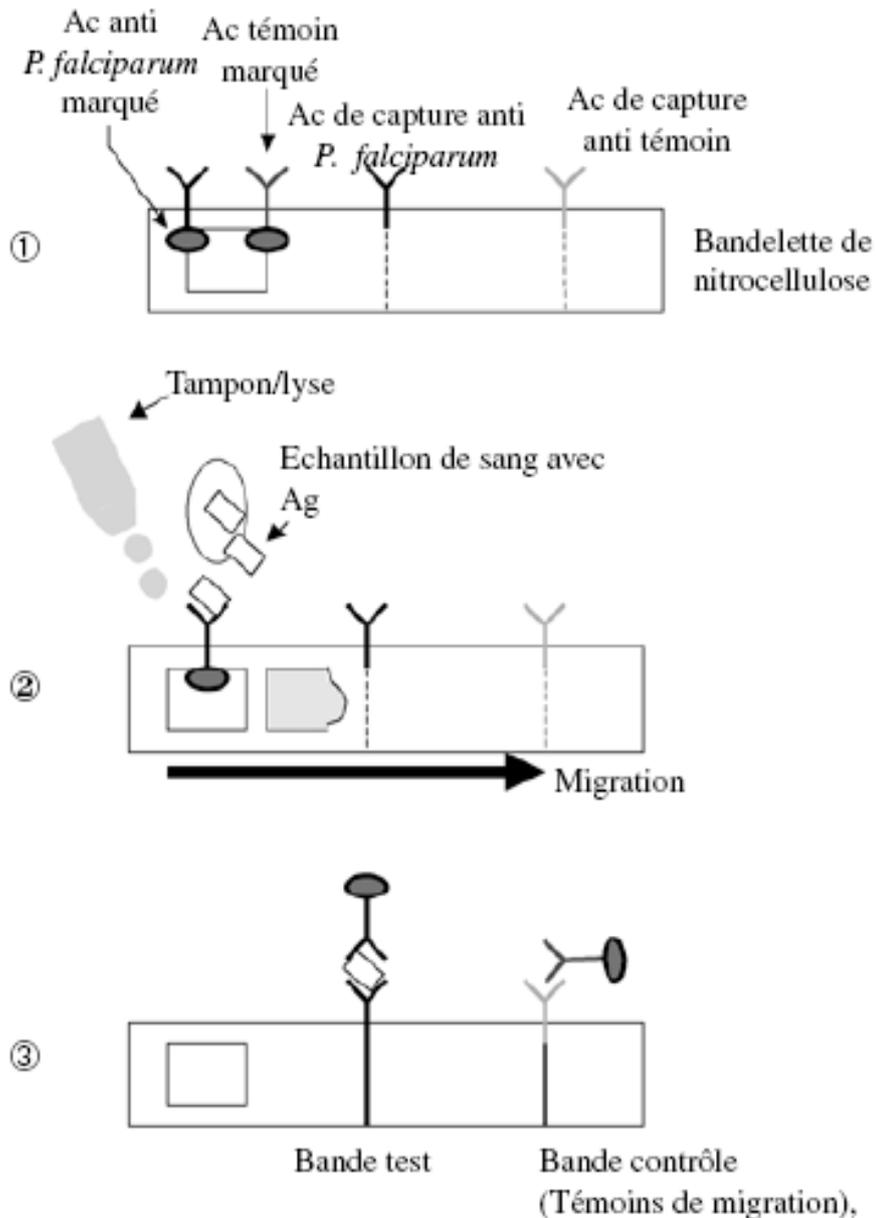
VII.1. Principe [70]

Le principe des différents tests est globalement superposable et repose sur l'immuno-chromatographie : l'échantillon à tester (quelques microlitres de sang total obtenu à partir de sang capillaire ou de sang veineux) est déposé à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique ou en carton. Si l'antigène recherché est présent (HRP II, pLDH, Aldolase), il va se lier avec un anticorps marqué le plus souvent à l'or colloïdal. Afin de faciliter la lyse des globules rouges ainsi que la migration de l'échantillon sur la bandelette, quelques gouttes de solution tampon /lyse sont déposées.

Les complexes antigènes-anticorps vont alors migrer par chromatographie, et l'antigène sera capturé en "sandwich" par un anticorps de capture fixé sur la membrane. Cette capture va alors se traduire par l'apparition d'une ligne mauve. L'excès de conjugué va continuer à migrer et va être immobilisé par un anticorps qui peut être anti-lapin ou anti-souris. L'accumulation de complexes colorés va là aussi entraîner l'apparition d'une ligne mauve : cette seconde ligne ou ligne de contrôle valide le bon fonctionnement de la réaction.

En cas de réaction négative, seule la ligne contrôle doit être positive.

En règle générale, en cas de positivité des tests, l'apparition des bandes est rapide, de l'ordre de 1 à 2 minutes. Pour la plupart des tests, la réaction doit être lue dans les 15 minutes. Les tests, dont la bande réactive s'est positivée plusieurs heures après la réaction, sont considérés comme négatifs [64].



Légende :

- ① Présentation de la bandelette réactive.
- ② Dépôt de l'échantillon sanguin, de la solution de tampon/lyse puis migration.
- ③ Capture du complexe conjugué-or colloïdal/antigène par l'anticorps de capture fixé et capture de l'anticorps témoin par un anticorps anti-témoin immobilisé.

Figure 9: Principe d'un test de détection d'antigène [40]

VII.2. Antigènes détectés [48]

Il existe trois types d'antigènes décelés par les TDR disponibles dans le commerce :

- la protéine HRPII (Histidin-rich protein II), spécifique de *P. falciparum* ;
- la pLDH (*Plasmodium* Lactate Déshydrogénase), utilisée actuellement dans les tests qui incluent des anticorps anti-pLDH spécifiques de *P. falciparum*, anti-pLDH spécifiques de *P. vivax* et anti-pLDH commune à toutes les espèces de *Plasmodium* (pan spécifique) ;
- l'Aldolase (pan spécifique).

VII.2.1. Antigène HRP II [13; 41]

L'HRP II est un antigène plasmodial glycoprotéique. Il apparaît à la surface des hématies parasitées spécifiquement par *Plasmodium falciparum*, et il est sécrété durant le cycle intra érythrocytaire, avec un pic lors de la rupture des schizontes. Seules les formes asexuées de *P. falciparum* expriment cette glycoprotéine. Les tests permettant sa détection reposent sur le principe d'immuno-chromatographie.

Cette protéine soluble a été la première à être utilisée pour l'élaboration des tests de diagnostic rapide.

Au moins cinq protéines du paludisme (HRP I, HRP II, EMP I, EMP II, et EMP III) ont été identifiées dans la surface ou en association avec le cytosquelette des érythrocytes infectés par *Plasmodium falciparum*. HRPII est une protéine riche en histidine et en alanine, qui est localisée en plusieurs compartiments cellulaires dont le cytoplasme du parasite. La teneur de l'histidine (H), de l'alanine (A) et de l'acide aspartique (D) dans HRPII est

respectivement de 34%, 10% et 10%. Elle est caractérisée par plusieurs répétitions contiguës des ordres AHH et AHHAAD. Les protéines riches en Histidine étaient parmi les premières protéines plasmodiales à être étudiées en détail. Elles ont été isolées la première fois dans les inclusions cytoplasmiques aux étapes asexuelles des *P. lophurae*, un parasite avien de malaria.

La fonction exacte de HRPII, jusqu'ici, n'est pas très bien comprise. La protéine riche en histidine II du *P. falciparum* a été identifiée comme polymérase de l'hème qui détoxifie l'hème libre par sa polymérisation aux hémozoïnes inactifs. Il a été montré qu'il s'agit d'une répétition d'un hexapeptide (Ala-His-His-Ala-Ala-Asp) qui apparaît 33 fois dans Pf HRP II, et qui peut être l'accepteur principal de l'hème.

Actuellement, l'application principale de la connaissance détaillée de l'HRPII est son emploi pour le diagnostic du paludisme par détection d'antigène HRPII du *P. falciparum*.

Il existe une circulation prolongée d'HRPII détectable une quinzaine de jours après la disparition des parasites du sang circulant. Cette clairance plus longue de l'HRPII permet un diagnostic rétrospectif de la présence de *P. falciparum*, mais ne permettra pas de juger de l'efficacité d'un traitement antipaludique. Sa détection par immuno-chromatographie sur du sang total est réalisable en moins de 10 minutes, avec une spécificité voisine de 90%. La sensibilité varie de 83% à 100%, le test pouvant être mis en défaut par les faibles parasitémies, l'association avec un *P. vivax* ou par une forte proportion de gamétocytes.

VII.2.2. Enzymes détectées

VII.2.2.1. pLDH

Le stade intra érythrocytaire de *Plasmodium falciparum* dépend principalement de l'énergie générée par la glycolyse. Le NAD consommé pendant la glycolyse est régénéré par la fermentation du pyruvate dans le cytoplasme des cellules et/ou par la chaîne de transport d'électrons dans les mitochondries. Contrairement aux cellules des mammifères et à la plupart des organismes aérobies, le lactate est le produit final de la voie glycolytique chez le *Plasmodium*. Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction de pyruvate en lactate en présence du NADH. Ceci permet la production rapide d'énergie selon les exigences du parasite. Le pLDH est aujourd'hui identifié, et une inhibition spécifique de cette enzyme constitue une cible potentielle pour des molécules thérapeutiques anti malariques [47].

L'enzyme pLDH est produite par toutes les plasmodies humaines au cours de leur développement intra érythrocytaire. La détection du lactate déshydrogénase du parasite (pLDH) avait initialement été mise au point comme méthode de mesure de la croissance des parasites in vitro au cours de tests de susceptibilité aux médicaments. Le principe du test est que l'enzyme du parasite (pLDH) a des caractères biochimiques différents de la LDH humaine et peut, par conséquent, être mesurée d'une façon différentielle en utilisant un test colorimétrique simple.

VII.2.2.2. Aldolase [5]

D'autres enzymes, intervenant dans la voie glycolytique des *Plasmodium*, ont été reconnues et considérées comme cible de test de diagnostic rapide. L'acide citrique étant absent au cours du métabolisme énergétique de la phase endo-érythrocytaire du *Plasmodium*, la production d'ATP dépend entièrement de la glycolyse ; l'Aldolase est une enzyme clé dans cette voie.

Dans des expérimentations en vue de déterminer le stade de production de l'Aldolase, il a été montré que cette enzyme est constituée de deux iso-enzymes : l'aldo-1, qui est spécifique de *Plasmodium falciparum*, et de l'aldo-2, rencontrée chez les espèces de *Plasmodium* autres que *P. falciparum*. Les anticorps monoclonaux, utilisés pour la détection de l'Aldolase sont pan spécifiques. Utilisés dans les tests rapides, ils sont associés le plus souvent à l'HRP II, en vue de détecter à la fois *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*. On la met en évidence dans la membrane parasitaire et dans le cytoplasme du globule rouge hôte [70].

VII.3. Tests de diagnostic rapide du paludisme présents dans le commerce [41]

La plupart des tests dans le commerce comportent dans anticorps dirigés contre les antigènes suivants :

- HRP II seule (*P. falciparum*) ;
- HRP II et Aldolase (*P. falciparum* ou co-infections à *Plasmodium*) ;
- pLDH spécifique de *P. falciparum* (pLDH-Pf) et pLDH pan spécifique (permettent de distinguer les infections à *P. falciparum* ou co-infections à *Plasmodium*) ;

- HRP II et pLDH pan spécifique ;
- HRP II, pLDH pan spécifique et pLDH spécifique pour *P. vivax* (pLDH-Pv) ;
- Aldolase pan spécifique seule.

Les TDR, qui identifient les antigènes cibles spécifiques de *P. falciparum* ou des autres espèces plasmodiales que *P. falciparum* (pan spécifiques), sont fréquemment appelés tests « combo » (= test combiné).

Ces tests se présentent de différentes manières :

- Bandelette réactive ;
- Cassette en plastique ;
- Carte ;
- Système mixte cassette-bandelette.

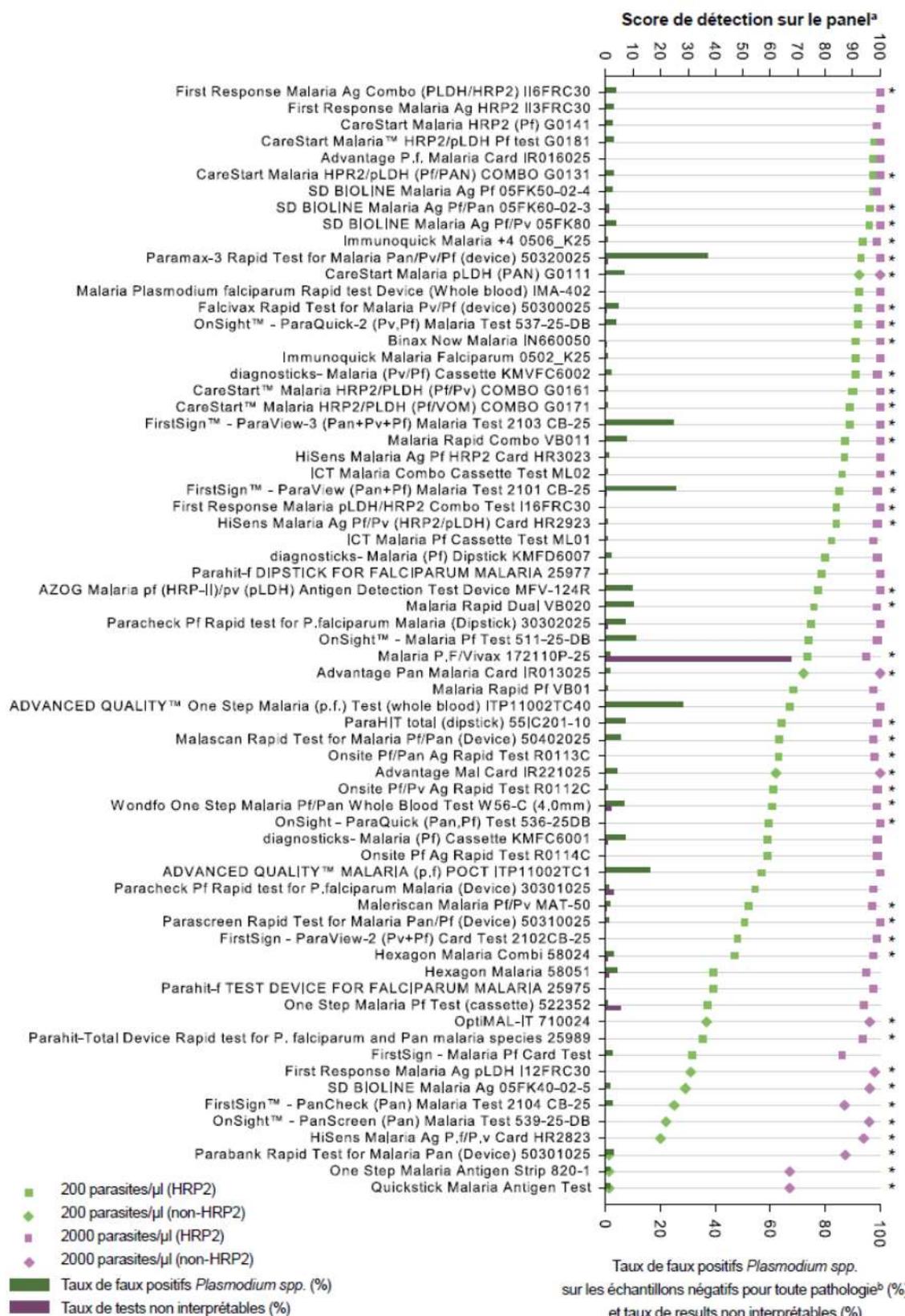


Figure10: Performance des tests diagnostiques rapides du paludisme en phase 2 des séries 1 et 2 [67]

VII.4. Choix d'un test de diagnostic rapide du paludisme

Le choix d'un TDR doit tenir compte de plusieurs éléments importants :

- la sensibilité et la spécificité ;
- la stabilité ;
- la facilité d'utilisation ;
- le coût ;
- des espèces plasmodiales présentes.

VII.4.1. Sensibilité et spécificité [48]

La « sensibilité » d'un TDR pour la recherche d'une parasitémie palustre (ou parasitémie récente) dépend de la concentration en antigènes circulants dans le sang du patient et de la capacité de l'anticorps marqué présent dans le TDR à lier cet antigène et à s'accumuler pour former une bande visible.

Ceci dépend de la relation entre la concentration en antigènes et la densité parasitaire, laquelle est susceptible de varier avec l'hôte (immunité par exemple) et avec le parasite. En général, on recommande une capacité de détection d'au moins 95% des infections à *P. falciparum*, avec une densité égale à 100 parasites/ μ L de sang et supérieure pour les densités parasitaires plus grandes, probablement comparable à un bon examen microscopique.

VII.4.2. Stabilité

Dans des conditions tropicales humides, il est fortement recommandé de conditionner les TDR dans des emballages individuels résistant à l'humidité. Une durée de conservation plus longue réduit, en général, les contraintes pesant sur la chaîne d'approvisionnement et la probabilité de perte de tests périmés. Une durée de conservation minimale de 18 mois (par exemple, 15 mois au minimum après l'achat) est, dès lors, recommandée dans les zones reculées sous-équipées en personnel et en matériel [61].

Les TDR qui détectent la pLDH et l'Aldolase ont tendance à avoir une thermo stabilité inférieure à ceux qui détectent la HRPII et, par conséquent, à perdre leur sensibilité plus rapidement en cas de conservation dans des conditions de stockage non contrôlées pour les variations de température [48].

VII.4.3. Facilité d'utilisation

La réalisation des TDR doit être simple, ne dépassant pas trois étapes et ne nécessitant pas de matériel lourd. La lecture et l'interprétation doivent être simples de sorte qu'un personnel non qualifié puisse le manipuler. Le TDR doit pouvoir être conservé à température ambiante.

VII.4.4. Coût et qualité [48]

Les TDR peuvent être achetés directement auprès de la plupart des fabricants, ce qui permet les achats en grande quantité et donc d'obtenir un bien meilleur coût qu'en passant par un distributeur.

Les TDR présentés en cassette sont habituellement 10-20% plus chers que les TDR en bandelette. Toutefois, avec ces dernières, il faut parfois se procurer également les puits, ce qui revient à un coût total comparable.

Les TDR en cassette sont probablement plus fiables que les TDR en bandelette, lorsqu'ils sont utilisés par les personnels de santé, et l'amélioration du diagnostic ainsi obtenu peut être source d'économie.

Les TDR combinés en cassette peuvent être obtenus chez les fabricants au prix de 0,68 à 0,99 € (450 f à 650 f CFA) et/ou plus, la pièce.

Les prix sont variables dans le temps et avec le nombre d'unités achetées. D'après l'expérience de l'OMS, la qualité n'est pas directement liée au prix. L'OMS recommande que la sensibilité des TDR achetés en grande quantité soit contrôlée avant l'utilisation, et surveillée au moins trois fois par mois. La démonstration que les bonnes pratiques de fabrication ont été respectées, est probablement un meilleur indicateur de la fiabilité des produits.

VII.4.5. Espèces plasmodiales présentes [48]

La pertinence des TDR de *P. falciparum*, pan spécifique et des tests spécifiques d'espèces autres que *P. falciparum*, varie avec la prévalence relative des

différentes espèces de plasmodies humaines dans la zone d'utilisation prévue. Ces zones peuvent être catégorisées de la façon suivante :

❖ Zone 1 : *P. falciparum* seul ou *P. falciparum* presque toujours en co-infection avec d'autres espèces plasmodiales (la plupart des zones d'Afrique subsaharienne et des basses terres de Papouasie-Nouvelle-Guinée).

Dans cette zone, un TDR capable de détecter uniquement *P. falciparum* est en général indiqué, compte tenu de son coût inférieur. Dans cette catégorie, la plupart des TDR du commerce identifient la HRP II.

❖ Zone 2 : Infection par *P. falciparum* ou par d'autres espèces plasmodiales, survenant surtout en mono-infection (la plupart des zones d'endémie en Asie et dans les Amériques, et certaines zones isolées d'Afrique, en particulier les hautes terres d'Ethiopie).

Lorsque les infections par *P. falciparum* et par des espèces autres que *P. falciparum* coexistent et sont mono-spécifiques, les tests combinés, qui détectent toutes les espèces et distinguent les infections par *P. falciparum* des infections par d'autres espèces, sont indiqués.

❖ Zone 3 : Zones à paludisme différent de *P. falciparum* (essentiellement les zones à *P. vivax*, en Asie orientale et centrale, et certaines zones de hautes terres ailleurs).

En l'absence de *P. falciparum*, les TDR qui identifient les infections mono-spécifiques par des espèces autres que *P. falciparum* sont appropriés (*P. vivax*-spécifique ou pan-spécifique).

VII.4.6. Limites des TDR du paludisme [64]

Nous n'entrerons pas, dans cette étude, dans une évaluation des performances des différents tests. En revanche, il est important de connaître leurs limites en fonction de leur condition d'utilisation, que ce soit en pathologie d'importation, en zone d'endémie comme test de diagnostic rapide pour un médecin isolé en dehors de ressource microscopique, en utilisation par le voyageur ou encore en zone d'endémie chez le sujet immun.

VII.4.6.1. Problème des faux négatifs

Le problème des faux négatifs apparaît face à certaines situations :

- lorsque les gamétocytes prédominent ;
- faibles parasitémies ;
- dans les zones où il existe d'autres espèces de *Plasmodium* autre que *P. falciparum* (pLDH).

VII.4.6.2. Problème des faux positifs

Il faut d'emblée classer le « faux positif » lié à :

- la persistance de la circulation de HRP II après disparition des parasites du sang circulant. Cette circulation prolongée a été trouvée jusqu'à 15 jours après négativité des tests microscopiques ;

- la présence de facteurs rhumatoïdes qui a entraîné de rares réactions faussement positives. Celles-ci semblent être liées à la nature Ig G de l'anticorps présent.

VII.5. Avantages et inconvénients

VII.5.1. Avantages [61]

- ❖ Facilité d'emploi et d'interprétation et ne nécessite pas de technique spécialisée ;
- ❖ pas de traitement de l'échantillon (sang total) ;
- ❖ ne nécessite pas d'équipements onéreux ;
- ❖ résultat en un temps inférieur à 30 minutes ;
- ❖ bonnes performances ;
- ❖ utilisation dans les zones où l'on ne dispose pas de microscope ;
- ❖ utilisation dans les zones privées d'électricité ;
- ❖ auto diagnostic par des individus ou des groupes préalablement formés ;
- ❖ permet un usage plus rationnel des antipaludiques.

Les tests de diagnostic rapides peuvent offrir de plus importants avantages dans la prise en charge du paludisme :

1. si un plan d'actions clair est élaboré pour traiter les résultats positifs et négatifs ;
2. si une bonne formation et supervision des agents de santé sont maintenues ;
3. si la fiabilité des TDR est surveillée (contrôle de la qualité) ;
4. s'ils sont protégés des fortes températures ;
5. s'ils sont accessibles financièrement.

VII.5.2. Inconvénients

1. Ne permet pas de déterminer la parasitémie ;
2. coût relativement élevé ;
3. nécessite des contrôles réguliers de la sensibilité ;
4. problème de faux négatifs et de faux positifs.

Le diagnostic de certitude du paludisme est apporté par la mise en évidence du parasite dans le sang.

VIII. THERAPEUTIQUE ANTIPALUDIQUE

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis-à-vis de l'infestation de l'organisme par *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Classés selon leur site et mode d'action, les antipaludiques se distinguent en deux groupes :

- les schizonticides ;
- les gamétocytocides.

VIII.1. Schizonticides

Ces médicaments sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires du cycle schizogonique. Ils regroupent la quasi-totalité des médicaments antipaludiques.

VIII.1.1. Schizonticides d'origine naturelle

➤ La Quinine

Antipaludique naturel extrait d'un alcaloïde de l'écorce de quinquina, la quinine est un schizonticide intra-érythrocytaire d'action rapide, active sur toutes les espèces plasmodiales. Elle a une faible activité gamétocytocide et se présente sous forme de sels dans différentes spécialités :

- Quinimax® comprimés (sels de chlorhydrate de : quinine, quinidine, cinchonine et de cinchonidine) ;
- Quinimax® injectable (sels de gluconate de : quinine, quinidine et de chlorhydrate de : cinchonine, cinchonidine) ;
- Arsiquinoforme® (formiate de quinine et acetarsolate de quinine).

➤ L'Artémisinine ou qinghaosu [33]

Le qinghaosu a été extrait des feuilles d'une armoise : *Artémisia annua* L. (*Asteraceae*), en Chine, en 1971. C'est un sesquiterpène lactone peroxyde. Il possède une activité schizonticide, et est actif sur les stades intra-érythrocytaires.

Dans le but d'améliorer la solubilité de l'artémisinine, des dérivés ont été synthétisés.

Les dérivés en traitement curatif sont :

- Artémether (Paluther®) ;
- Artésunate (Arsucam®) ;

- Dihydro-artémisinine (Duo-cotecxin[®]): qui constitue le métabolite actif dans l'artémisinine et ses dérivés.

VIII.1.2. Schizonticides synthétiques

➤ Les 4-amino-quinoléines

Ce sont des antipaludiques de synthèse. Ils constituent le groupe le plus largement utilisé, du fait de leur bonne tolérance, de leur efficacité et de leur faible coût. Cependant, ils souffrent de l'existence de phénomènes de résistance. Ce sont :

▪ La Chloroquine

C'est un schizonticide d'action rapide et prolongée, actif sur les formes intra-érythrocytaires. Il existe des souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine [14]. Le PNLN ne recommande plus l'usage de ce médicament.

▪ L'Amodiaquine

C'est un schizonticide intra-érythrocytaire qui possède une bonne et rapide absorption digestive. L'amodiaquine est utilisée en combinaison avec l'artésunate dans des spécialités.

▪ La Pipéraquline

Sous forme phosphate, la pipéraquline, en association avec la dihydro-artémisinine, est active sur les schizontes et les gamétocytes.

Cette association est retrouvée dans la spécialité : Duo-cotecxin[®].

➤ **Les Aryl-amino-alcools**

Ce sont des antimalariques de synthèse dont la structure est proche de la quinine. Un grand nombre a été testé sur les souches résistantes, mais la méfloquine et la luméfantine sont les plus performantes et les mieux connues actuellement [16].

▪ **La Méfloquine**

Elle est active sur *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant ou non, ainsi que sur les autres souches résistantes aux autres antimalariques.

▪ **La Luméfantine**

C'est un schizonticide utilisé en association avec les dérivés de l'artémisinine (l'artémether) dans la spécialité Coartem®.

▪ **L'Halofantrine**

C'est un schizonticide puissant actif sur toutes les quatre espèces plasmodiales, y compris *P. falciparum*.

➤ **Les antifoliques[14]**

Ils regroupent des sulfamides ; ce sont des schizonticides d'action lente. Ces médicaments empêchent l'hématozoaire de transformer l'acide para-aminobenzoïque en acide folique. Ils possèdent une activité antipaludique modeste et sont généralement utilisés en association avec d'autres molécules antipaludiques. Comme antifoliques, on citera :

▪ Les Sulfamides

○ La Sulfadoxine

La sulfadoxine seule n'est pas suffisamment efficace contre les parasites du paludisme. Elle est utilisée comme potentialisateur de la pyriméthamine dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant[3].

○ La Sulfaméthoxazole

Les antipaludiques issus de l'association des antifoliques et de la pyriméthamine :

- Fansidar[®] (sulfadoxine/pyriméthamine) ;
- Methakelfin[®] (sulfaméthopyrazine/pyriméthamine).

▪ Les sulfones

Les sulfones sont surtout utilisés seuls comme médicaments antilépreux.

- Dapsone,
- Acédapsone.

➤ Les Antifoliques [12]

Les antifoliques regroupent le proguanil et la pyriméthamine qui possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques et un mécanisme d'action identique. Ce sont des schizonticides intra érythrocytaires.

Ils ont une action lente et déploient cette action par inhibition de la dihydrofolate réductase de l'hématozoaire.

▪ **La Pyriméthamine**

C'est un schizonticide intra-érythrocytaire dérivé de la diamino-pyrimidine.

Elle possède une action prolongée. On l'utilise en traitement curatif d'une prise dans des associations synergiques :

Sulfadoxine- Pyriméthamine (Fansidar[®]), Maloxine[®]).

Certaines spécialités sont utilisées seules en traitement préventif à la posologie d'un comprimé par semaine.

▪ **Le Proguanil**

Le proguanil est une prodrogue dont l'absorption digestive est importante et rapide. Sa métabolisation hépatique libère le cycloguanil qui est la forme active. Il est essentiellement utilisé en prophylaxie à la dose journalière de 200mg chez l'adulte.

➤ **Les Associations thérapeutiques à base d'artémisinine**

En réponse à l'augmentation de la résistance aux monothérapies classiques, telles la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, l'OMS recommande aux pays d'utiliser des associations thérapeutiques, de préférence celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine (CTA), contre le paludisme à *P. falciparum*. Ce sont :

- Artémether-Luméfantine (Coartem[®]) ;
- Artésunate-Amodiaquine (Co-spherunat[®]) ;
- Artésunate-Méfloquine (Artequin[®]) ;
- Dihydroartémisinine-Pipéraquine (Duo-cotecxin[®]);

-Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (Co-arinat FDC).

VIII.2. Les Gamétocytocides

Ce sont les amino-8-quinoléines. Ils agissent en inhibant la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez le moustique. Ils entravent le cycle sporogonique et bloquent la transmission de l'espèce plasmodiale. Ces antipaludiques présentent de nombreux effets secondaires d'où la restriction de leur usage. Comme molécules, nous avons : la primaquine et la tafénoquine. La primaquine est retrouvée dans les spécialités :

- Primaquine[®] ;
- Pamaquine[®] .

IX. POLITIQUE NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME [24 ; 21]

Afin de mieux lutter contre le paludisme et compte tenu de l'importance de la chloroquinorésistance en Côte d'Ivoire, le PNLN a élaboré un nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge du paludisme.

IX.1. Politique de prise en charge s'appliquant à tous les niveaux de la pyramide sanitaire

IX.1.1. En cas de paludisme simple

Le médicament antipaludique de première intention est :

Chez toute personne en général, le traitement du paludisme simple se fera en première intention avec l'une des combinaisons fixes suivantes en 3 jours consécutifs par voie orale :

- Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4mg/kg/jour d'artésunate + 10mg/kg/jour d'amodiaquine,
- Artémether + Luméfantrine à la posologie de 4mg/ kg/jour d'artémether + 24 mg/kg/ jour de luméfantrine.

En cas d'échec ou de contre-indication ou de non disponibilité de l'une ou l'autre de ces combinaisons, l'alternative est la quinine orale qui devient ainsi le médicament de deuxième intention à la dose de 25mg/kg/jour de quinine base fractionnée en 3 prises pendant 5 à 7 jours.

Cas particulier

Chez la femme enceinte, il faut utiliser la quinine base par voie orale, quel que soit l'âge gestationnel, à la posologie de 25 mg/kg/j en 3 prises, pendant 5 à 7 jours.

En cas de non disponibilité de la quinine orale et uniquement au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse :

Artésunate + Amodiaquine ou Artémether + Luméfantrine par voie orale.

IX.1.2. En cas de paludisme grave

Le schéma thérapeutique en cas de paludisme grave repose sur l'utilisation de l'un des antipaludiques suivants : Artésunate injectable par voie intra veineuse ou Artémether injectable par voie intra musculaire ou Quinine injectable par voie intra veineuse.

- l'artésunate injectable sera administrée à la posologie de 2,4 mg/kg en intraveineuse à H0, H12, H24, H48, et H72.
- L'artémether injectable sera administrée à la posologie de :
 - chez l'enfant : 3,2 mg/kg de poids en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6 mg/kg par jour pendant 5 jours ;
 - chez l'adulte : 160mg en IM le 1er jour puis 80mg les jours suivants pendant 5 jours.
- La quinine injectable sera administrée à la posologie de 24 mg/kg de quinine base par jour répartie dans 3 perfusions le premier jour, soit 8 mg/kg de quinine base par perfusion ; puis à partir du 2^{ème} jour poursuivre par 2 perfusions par jour soit 12mg/kg de quinine base par perfusion pendant 4 à 6 jours

Cas particulier

En cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'antipaludique à utiliser est l'artémether en injection intramusculaire à la posologie de 4 mg par jour pendant 3 jours consécutifs.

IX.1.3. En cas de formes chroniques du paludisme

En cas de paludisme viscéral évolutif ou de splénomégalie palustre hyperactif, le traitement va reposer sur l'utilisation de la combinaison Artésunate + Amodiaquine ou Artémether + Luméfantine en une cure, puis l'utilisation de la Sulfadoxine – Pyriméthamine en une dose tous les 15 jours pendant 6 mois par voie orale.

IX.1.4. Référence

Dans les établissements sanitaires de premier contact (ESPC), tout enfant de moins de 5 ans doit être référé si possible. Auparavant, faire :

- une lame de goutte épaisse et de frottis sanguin ;
- un traitement comprenant de préférence : un antipyrétique et un dérivé de l'artémisinine par voie rectale (suppositoire), puis référer.

En cas de difficulté de référence, il faut administrer les sels de quinine en intramusculaire ou en intra rectale et du paracétamol à la posologie de 60 mg/kg/jour ou à défaut, utiliser l'acide acétylsalicylique à la posologie de 50 mg/kg/jour répartie en 4 à 6 prises.

IX.2. Politique de prise en charge au niveau communautaire

Le schéma thérapeutique au niveau communautaire pour la prise en charge du paludisme simple, en dehors de toute contre-indication (allergie, 1^{er} trimestre de grossesse) est le suivant : la combinaison Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/jour d'Artésunate et 10 mg/kg/jour d'Amodiaquine ou la combinaison artémether + luméfantrine à la posologie de 4 mg/kg/jour d'Artémether et 24mg/kg/jour pendant 3 jours.

En cas d'apparition de signes de gravité (hyperthermie, vomissements répétés, convulsions, troubles neurologiques), il faut se référer au centre de santé le plus proche.

Chez l'enfant de moins de 5 ans, avant de référer :

- Envelopper l'enfant avec une serviette ou un drap humide ;
- Administrer de l'eau sucrée par voie orale, si possible.

- Administrer dérivé de l'artémisinine par voie rectale (suppositoire).

IX.3. Politique de prévention chez les groupes particuliers

En plus de l'utilisation régulière de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, le schéma de prévention du paludisme chez les groupes particuliers en dehors de toute contre-indication est le suivant :

IX.3.1. Chez la femme enceinte

Le régime retenu est le traitement préventif intermittent (TPI) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) administrée par voie orale à partir du 2^e trimestre de la grossesse en trois doses séparées d'au moins un mois.

Chez la séropositive (VIH) ne prenant pas de Cotrimoxazole en régime de prophylaxie primaire des infections opportunistes, utiliser le traitement préventif intermittent (TPI) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) administrée par voie orale à partir du 2^e trimestre de la grossesse en trois doses séparées d'au moins un mois.

Chez la séropositive sous Cotrimoxazole, pour des raisons de toxicité on n'administrera pas la sulfadoxine-pyriméthamine (l'association de deux sulfamides entraînant une potentialisation de leurs toxicités).

IX.3.2. Chez les personnes transfusées

Toute personne ayant subi une transfusion doit bénéficier d'un traitement antipaludique suivi d'un contrôle.

IX.3.3. Chez les personnes venant des zones non impaludées

Il faut administrer, trois semaines avant de quitter son pays de résidence, un traitement préventif à base de méfloquine ou atovaquone-proguanil ou encore la doxycycline à raison d'un comprimé par jour. Ce traitement sera poursuivi dans le pays de résidence pendant 6 semaines maximum.

IX.3.4. Chez tous les enfants

Aucun traitement préventif n'est recommandé chez les enfants âgés de moins de 5 ans, tout comme chez l'adulte.

L'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII), des grillages imprégnés aux portes et aux fenêtres doit être préconisée à tous, en particulier à la femme enceinte dès le premier contact avec un centre de santé, aux enfants et aux personnes provenant des zones impaludées.

Deuxième partie :
ETUDE EXPERIMENTALE

I. MATERIEL

I.1. Cadre de l'étude

Notre étude a été initiée par le laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny.

L'Hôpital Général d'Abobo, le centre de santé d'Anonkoi-Kouté, la formation sanitaire d'Abobo Sagbé et le centre médical El Rapha dans la commune d'Abobo, et la FSU COM du Toit Rouge dans la commune de Yopougon ont servi de cadre pour les prélèvements. Ces prélèvements ont été acheminés au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres pathologies infectieuses (CeDReS) pour la réalisation des examens biologiques.

Cette étude s'est déroulée de Juin à Juillet 2014.

I.2. Choix et présentation de la zone d'étude

➤ Commune d'Abobo

La commune d'Abobo, à l'instar des autres communes d'Abidjan, connaît de nombreux problèmes d'assainissement dont :

- une insalubrité grandissante ;
- une insuffisance de canalisations pour drainer les eaux usées et les eaux de pluie. C'est la raison pour laquelle on y rencontre de façon quasi-permanente de nombreux points d'eaux stagnantes.

Ces deux facteurs, auxquels nous nous limitons, favorisent le développement des anophèles femelles et, de ce fait, la transmission permanente du paludisme. D'où le choix de cette localité pour notre étude.

La commune d'Abobo fait partie des dix communes d'Abidjan.

Elle est limitée :

- au nord, par la commune d'Anyama ;
- au sud, par la commune d'Adjamé et par la forêt du Banco ;
- à l'est, par la commune de Cocody ;
- à l'ouest, par la commune de Yopougon.

La population de la commune d'Abobo a été estimée à 1.500.000 habitants [65]. Ce qui représente 34,47 % de la population d'Abidjan estimée, elle, à 4.351.086 habitants, selon le rapport des dernières estimations de la population réalisées en 2013 [42].

➤ **Commune de Yopougon [66]**

Yopougon s'étend sur une superficie de 153,06 km² selon sa mairie, avec une population d'environ 2.000.000 d'habitants. Ainsi, Yopougon demeure la plus vaste commune d'Abidjan. La commune est située tout à l'ouest de la ville d'Abidjan, délimitée au nord par la commune d'Abobo et la ville d'Anyama ; au sud par l'Océan Atlantique ; à l'est par Attécoubé et à l'ouest par Songon.

Appelée « cité dortoir », Yopougon est en majorité composée d'habitations groupées construites par les sociétés immobilières parapubliques et privées ainsi que par les grandes entreprises de la place, d'immeubles collectifs, de cours communes, des villages et leurs extensions.

Les quartiers précaires sont en grand nombre et disséminés dans la commune, « Yao Séhi », « Sicoboïs » (quartier formé de maisons construites en bois), « Sicogi », « Mon mari m'a laissé », « Doucouré », « Wassakara », « Gesco », « Port-Bouet 2 » dans lesquels on a :

- une insalubrité grandissante ;

- une insuffisance de canalisation pour drainer les eaux usées et les eaux de pluie. C'est la raison pour laquelle on y rencontre de façon quasi-permanente de nombreux points d'eaux stagnantes.

Du fait de ces facteurs, le paludisme est l'une des affections les plus fréquemment rencontrées dans le centre de santé.

Le climat dans ces deux communes est de type attiéen, avec deux saisons sèches et deux saisons de pluie. L'activité économique est essentiellement commerciale, avec un secteur informel très développé.

I.3. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de type transversal portant sur l'évaluation d'un TDR du paludisme : cinq sites ont servi pour le recrutement des malades à savoir :

- l'Hôpital Général d'Abobo ;
- le centre de santé d'Abobo-Sagbé ;
- le centre de santé El-Rapha d'Abobo ;
- le centre de santé d'Anonkoi-kouté ;
- La formation sanitaire urbaine à base communautaire (FSU COM) Yopougon Toit Rouge.

Une équipe de six (6) personnes (des étudiants dont nous faisons partie) a été formée pour sillonner les centres de prélèvement.

I.4. Population d'étude

- **Critères de sélection**

Les patients dont les prélèvements ont été adressés aux laboratoires des différents centres de santé pour suspicion de paludisme, donc pour la réalisation d'une goutte épaisse ou d'un TDR, ont été inclus dans notre étude sans distinction d'âge ni de sexe.

- **Taille de l'échantillon**

Au total, 300 sujets (consentants pour l'étude) repartis en 50% de sujets positifs à la goutte épaisse (soit 150) contre 50% de sujets négatifs (150) constituaient l'échantillon de notre étude.

I.5. Matériel de travail

I.5.1. Fiche d'enquête

Des fiches d'enquête ont été établies pour recueillir des informations sur la situation thérapeutique et les signes cliniques de chaque patient (**voir annexe**).

1.5.2. Appareillage

- Pour le QBC :

- un microscope optique (type OLYMPUS BH-2) muni d'un dispositif Paralens à épi- fluorescence UV (type BECTON DICKINSON) ;
- une centrifugeuse à grande vitesse (type BECTON DICKINSON).

- Pour la goutte épaisse et le frottis sanguin

-un microscope optique type OLYMPUS BH-2 ;

I.5.3. Petits matériels

Le petit matériel est composé :

- des tubes de prélèvement sous vide ;
- des pipettes ;
- des lames porte-objet ;
- un chronomètre ;
- des aiguilles stériles à prélever ;
- un corps vacutainer ;
- du coton hydrophile ;
- de l'huile à immersion ;
- de l'alcool à 90° ;
- des embouts jaunes et bleus ;
- de l'eau distillée ;
- des gants propres ;
- des tubes à hémolyse ;
- des micropipettes ;
- Des tubes à hématocrite pour le QBC.

I.5.4. Réactifs

- Pour le QBC : acridine orange.
- Pour le FS/GE : GIEMSA dilué au 1/10^e.
- Pour le FS : le méthanol
- Pour le TDR : un kit contenant :
 - la solution tampon/ lyse (albumine de sérum bovin) ;
 - une cassette contenant la bandelette imprégnée d'anticorps monoclonaux de souris spécifiques à la protéine HRP II (**voir annexe**).
- Pour les dilutions : solution de PBS (Phosphate Buffered Saline), solution tampon.

II. METHODOLOGIE

II.1. Procédure

Chaque patient a subi successivement :

- Un interrogatoire pour le remplissage de la fiche d'enquête
- Un prélèvement veineux pour la réalisation :
 - d'une goutte épaisse ;
 - d'un frottis sanguin ;
 - d'un QBC ;
 - du TDR à évaluer.

L'interrogatoire a consisté à préciser l'identité du patient, les signes cliniques et une éventuelle prise antérieure d'antipaludiques.

Après les prélèvements, tous les tubes de sang ont été acheminés au CeDReS pour la réalisation de la goutte épaisse, du frottis sanguin, du QBC et l'évaluation du TDR.

Pour chaque examen, le temps de réalisation a été noté et pour minimiser les risques d'erreurs, les lectures ont été effectuées par au moins deux personnes. Ont été considérés comme négatifs, tous les prélèvements dans lesquels aucun parasite n'a été détecté après un temps de lecture bien défini:

- Pour le frottis sanguin et la goutte épaisse : 30 minutes de lecture ;
- Pour le QBC : 15 minutes de lecture ;
- Pour le test rapide, selon les recommandations du fabricant, après au moins 20 minutes de lecture.

II.2. Différents examens réalisés

II.2.1. Le frottis sanguin et la goutte épaisse

II.2.1.1. Préparation du frottis mixte:

Frottis sanguin : Après le prélèvement veineux, on recueille une petite goutte de sang sur une lame porte-objet bien dégraissée L1 ; une seconde lame L2, placée à 45° par rapport à L1, permet l'étalage du sang par capillarité. D'un mouvement uniforme, le sang est étalé sur la première moitié de la lame L1. L'étalement doit être d'une épaisseur à travers laquelle il soit possible de voir les caractères d'un journal. Le frottis est rapidement séché par agitation pour ne pas que les hématies soient crénelées. La lame est ensuite numérotée et fixée par du méthanol pendant 5 minutes.

Goutte épaisse : Une goutte de sang est déposée à l'extrémité de la lame L1 et, à l'aide de la pointe de L2, on procède à la lyse des hématies par des

mouvements circulaires jusqu'à obtenir un diamètre de 10 à 15 mm pendant 2 minutes. On laisse sécher les étalements à la température du laboratoire.

II.2.1.2. Coloration

Le frottis sanguin et la goutte épaisse sont réalisés sur la même lame pour chaque patient (frottis mixte). La coloration est faite par une solution de GIEMSA diluée au 1/10^e (9volumes d'eau pour 1 volume de solution-mère de GIEMSA). La lame L1, posée horizontalement, est entièrement recouverte du GIEMSA dilué pendant 10 minutes. La lame est ensuite rincée à l'eau de robinet, puis séchée à la température du laboratoire.

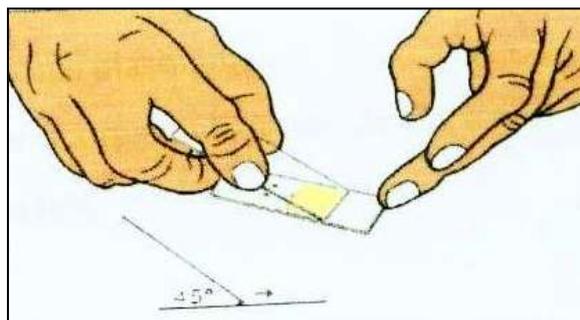
La lecture se fait au microscope à immersion (Grossissement X100).

II.2.1.3. Détermination de la parasitémie

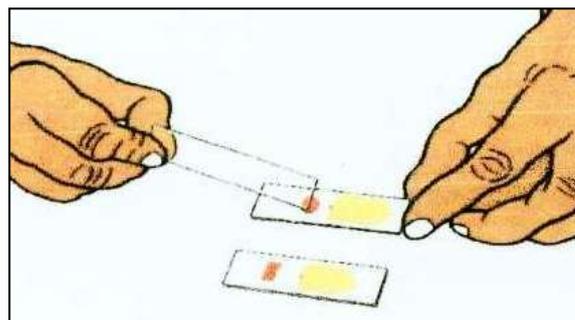
La goutte épaisse permet le diagnostic du paludisme et de déterminer la parasitémie. Celle-ci consiste à parcourir la lame tout en comptant simultanément le nombre de trophozoïtes et de leucocytes rencontrés. Soit N le nombre de trophozoïtes trouvés pour 200 leucocytes comptés, la parasitémie P est calculée comme suit :

$P = (N \times 8.000)/200$ pour les enfants (avec une moyenne de 8.000 leucocytes/ μ l de sang)

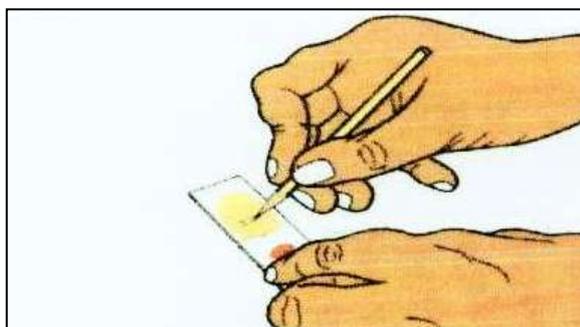
$P = (N \times 6.000)/200$ pour les adultes (avec une moyenne de 6.000 leucocytes/ μ l de sang)



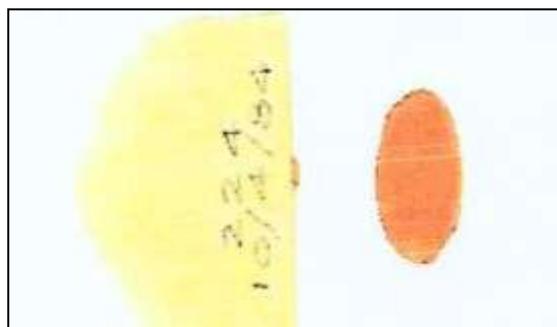
a) Étalement de la goutte de sang pour le FS



b) Étalement de la goutte de sang pour la GE



c) Identification de la lame



d) Aspect de la lame après les deux étalements

Figure 11: Réalisation du frottis mixte [64]

II.2.2. Le QBC test: Quantitative Buffy Coat

Principe

C'est une technique rapide de centrifugation différentielle à haute vitesse et en tube capillaire, basée sur la coloration de l'ADN par l'acridine orange.

Préparation et centrifugation

Le tube de 75mm de longueur est rempli de sang par capillarité à partir de l'extrémité qui contient l'anticoagulant, jusqu'à un niveau situé entre les deux traits bleus. Par retournement, on mélange le sang avec l'acridine contenu dans

le tube. Ensuite, on obture le tube du côté de l'acridine et, au niveau de l'autre extrémité, on introduit un flotteur cylindrique de 20mm de longueur.

On procède à la centrifugation qui est de 10.000 tr/min pendant 5minutes.

Lecture

La lecture se fait au microscope à immersion (Grossissement X100) relié à une fibre optique alimentée par un UV.

Les trophozoïtes se concentrent à l'interphase érythrocytes/granulocytes, tandis que les gamétocytes se localisent dans la couche lympho-monocytaire ou à l'interphase granulocytes/lymphocytes/monocytes.

II.2.3. Le test de diagnostic rapide (TDR): SD BIOLINE *Malaria*

***Antigen P.f* (HRP2 / pLDH)**

❖ Présentation du test

Contenu du kit

Chaque kit comprenait :

- Une notice d'utilisation en français (en anglais, en espagnol et en portugais) ;
- 25 sachets scellés renfermant une cassette prête à l'emploi. Le sachet contient un dessicant ;
- Un outil de prélèvement d'échantillon à usage unique (lancette, pipette capillaire et tampon d'alcool) ;
- Un flacon de diluant.

Principe du test

Le test SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2 / pLDH) utilise une réaction d'immuno-chromatographie. Il se présente sous forme de cassette contenant une bandelette de test recouverte d'une membrane enduite d'anticorps monoclonaux de souris spécifiques de la protéine riche en histidine II (HRP2) et de la lactate-déshydrogénase de *Plasmodium falciparum* au niveau de la ligne test.

Cette cassette test comporte les lettres T1, T2, et C, qui désignent respectivement les deux lignes de test et la ligne de contrôle.

L'échantillon est introduit au niveau du puits échantillon et migre par capillarité le long de la membrane. Si l'échantillon contient des antigènes HRP2 et pLDH de l'espèce *Plasmodium falciparum*, ceux-ci forment un complexe avec les anticorps monoclonaux spécifiques. Les complexes immuns migrent et se fixent aux anticorps monoclonaux spécifiques immobilisés au niveau de la zone test « T » de la membrane de nitrocellulose induisant l'apparition d'une ligne colorée. Cela signe un résultat positif si le test est valide.

Les lignes de test et la ligne de contrôle de la fenêtre de résultat ne sont pas visibles avant l'application d'un échantillon. La ligne de contrôle est utilisée à des fins de contrôle de la méthode. L'apparition de la ligne de contrôle garantit que la procédure de test a été correctement effectuée et que les réactifs de test de la ligne de contrôle fonctionnent.

Mode opératoire

Retirer la cassette du sachet scellé et l'utiliser extemporanément

Placer la cassette sur une surface plane et propre

Avec la pipette capillaire, aspirer le sang le transférer dans la fenêtre ronde

Ajouter 4 gouttes de diluant dans le puits carré de diluant

Déclencher le chronomètre et faire la lecture entre 15 et 30 minutes après.



Figure 12 : Mode opératoire du test SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2 / pLDH)

❖ **Interprétation des résultats**

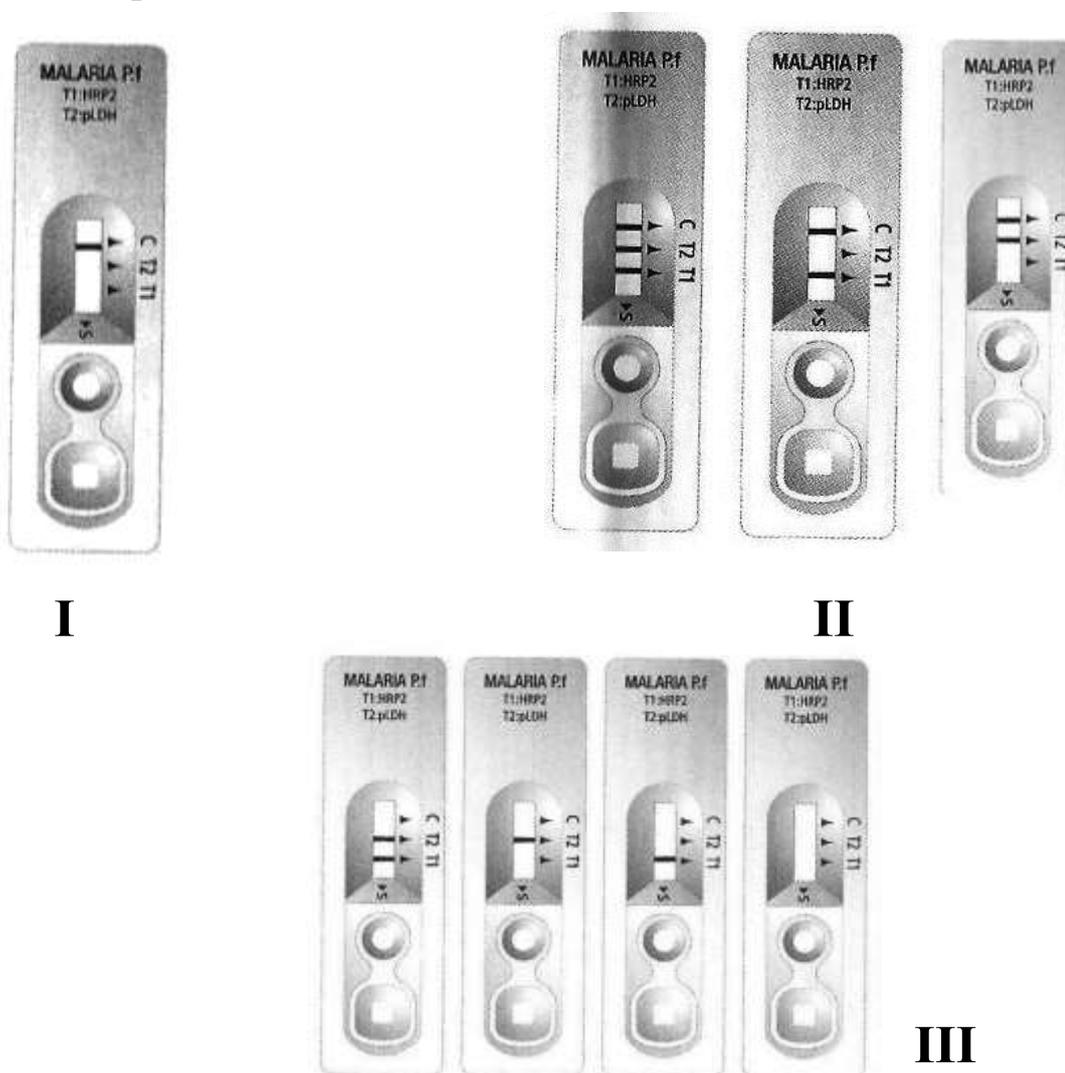


Figure 13 : Lecture du test SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2 / pLDH)

Réaction négative (I) : un seul trait apparaît dans la région du contrôle (C)

Réaction positive (II) : la présence de deux traits colorés l'un dans la région du contrôle (C) et l'autre dans la région du test (*Pf*) signe une infection à *Plasmodium falciparum*.

NB : l'intensité de la coloration des traits varie en fonction de la densité parasitaire. La présence d'un trait coloré en C montre la validité du test.

Réaction invalidée (III) : absence de trait coloré dans la zone de contrôle.

II.3. Les dilutions

Dans le cadre de notre étude, nous avons procédé à des dilutions des échantillons positifs à la goutte épaisse pour obtenir de faibles densités parasitaires. Tous les prélèvements, dont la parasitémie est supérieure à 200 Tpz/ μ l, ont fait l'objet d'une dilution avec du PBS afin d'obtenir une parasitémie de 200 Tpz/ μ l.

❖ Mode opératoire

Après avoir déterminé les parasitémies des échantillons de sang issus de nos prélèvements positifs à la goutte épaisse, nous procédons à leur dilution qui consiste à ramener toutes ces parasitémies à 200 Tpz/ μ l à l'aide du tampon PBS.

Par exemple, pour une parasitémie de 2.500 Tpz/ μ l : on utilise le facteur de dilution qui est de $200/2.500 = 10/125$ pour obtenir la quantité de tampon à ajouter.

Dans le tube à hémolyse, on puise à l'aide de la micropipette 10 μ l de sang pour (125-10), soit 115 μ l de tampon PBS.

Le mélange obtenu est bien homogénéisé, et on procède ensuite à l'analyse par le TDR.

TABLEAU I: Données sur le test de diagnostic rapide évalué

Distributeur	Standard Diagnostics, Inc
Numéro de lot	RDT13005
Antigènes détectés	HRPII / pLDH
Espèces détectées	<i>Plasmodium falciparum</i>
Date de péremption	08 / 10 / 2015
Température de stockage	1 à 40°C
Référence	05FK90

P.f: *Plasmodium falciparum*

L'antigène HRPII est spécifique au *P. falciparum*.

II.4. Analyse des données statistiques

II.4.1. Tests statistiques utilisés

Les données collectées ont fait l'objet d'une codification et d'une saisie grâce aux logiciels informatiques **SPSS 16.0**, **Excel 2007** et **Word 2007**. L'analyse a consisté à présenter les données sous forme de pourcentage, effectif et moyenne à l'aide de tableaux et des graphiques (histogramme, diagramme circulaire).

Le test statistique du **Khi-Deux** a été choisi pour le croisement des données au seuil d'erreur de 5%.

Pour $P < 0,05$, la différence trouvée est dite statistiquement significative,

Pour $P \geq 0,05$, la différence trouvée est dite non significative au seuil de 5%.

II.4.2. Évaluation des paramètres d'efficacité des tests

Dans notre étude, nous avons choisi comme méthode de référence la GE, car c'est l'outil de référence de l'OMS [4; 34]. Nous avons associé le QBC Test pour confirmer les résultats de la goutte épaisse et le frottis sanguin pour le diagnostic d'espèces.

La sensibilité, la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) ont été déterminées selon le Tableau II ci-dessous.

TABLEAU II : Données pour le calcul des paramètres d'efficacité des tests de diagnostic rapide

	Malades	sains	Total
Test positif	VP	FP	VP+FP
Test négatif	FN	VN	VN+FN
Total	VP+FN	VN+FP	VP+FP+VN+FN

VP = vrais positifs

FP = faux positifs

VN = vrais négatifs

FN = faux négatifs

Sensibilité (Se) = $VP / \sum \text{MALADES}$

C'est le pouvoir du test (du facteur de risque) de reconnaître comme malades (à risque) les individus qui le sont vraiment.

Spécificité (Sp) = $VN / \sum \text{NON MALADES}$

C'est le pouvoir du test (du facteur de risque) de reconnaître comme sains (non à risque) les individus qui le sont vraiment.

Rapport de vraisemblance positif (RVP) = Se/1-Sp

Il rend crédible le résultat positif du TDR. Plus il est élevé, plus il nous permet de confirmer la maladie.

Rapport de vraisemblance négatif (RVN) = 1-Se/Sp

Il crédibilise le résultat négatif du TDR. Plus il est petit, plus il nous permet d'exclure la maladie.

Valeur prédictive positive (VPP) = VP/ (VP+FP)

C'est la probabilité pour un individu classifié comme malade (à risque), de l'être vraiment. Elle indique le degré de confiance que l'on peut avoir dans un résultat positif.

Valeur prédictive négative (VPN) = VN/ (VN+FN)

C'est la probabilité pour un individu classifié comme sain (non à risque), de l'être vraiment. Elle indique le degré de confiance que l'on peut avoir dans un résultat négatif.

Spécificité corrigée : Elle est déterminée dans le cas spécifique des TDR basés sur la détection de l'antigène HRPII. La spécificité corrigée est obtenue en considérant le fait que certains sujets sont déclarés faux positifs du fait que l'antigène HRPII est encore détectable par le TDR plusieurs jours après négativité des examens microscopiques. Ainsi, le TDR peut réaliser chez des sujets ayant pris un traitement antipaludique quelque temps avant les examens, un diagnostic rétrospectif de la présence de *P. falciparum*. L'on obtiendra la spécificité corrigée en extrayant ces sujets déclarés faux positifs mais ayant pris un antipaludique antérieurement. On peut l'exprimer comme suit :

Spécificité corrigée = $VN / (\sum \text{NON MALADES} - \text{FP ayant pris un traitement antipaludique avant les examens})$.

II.4.3. Critères d'efficacité d'un test de diagnostic rapide du paludisme selon l'OMS

Le tableau III ci-dessous donne le récapitulatif des critères d'efficacité d'un test de diagnostic rapide du paludisme.

TABLEAU III: Critères d'efficacité d'un test de diagnostic rapide selon l'OMS [61]

Critères d'efficacité d'un test rapide		Points obtenus	
		Oui	Non
Sensibilité [70]	$\geq 95\%$	1	0
Spécificité [70]	$\geq 90\%$	1	0

Critères de praticabilité		Points Obtenus	
		Oui	Non
Simplicité d'emploi	Nombre d'étape ≤ 3	1	0
	Pas de reconstitution	1	0
Présentation	≤ 25 /boîte	1	0
Stockage [65]	$> 6^{\circ}\text{C}$ (Hors réfrigérateur)	1	0
Rapidité d'exécution[40]	$\leq 15\text{mn}$	1	0
Facilité de lecture	Agglutination ou colorimétrie	1	0

Le test est dit fiable pour un score de 2/2 pour les performances diagnostiques et supérieur à 4/6 pour les critères de praticabilité.

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

I.1. Répartition des patients selon le sexe

La figure 14 présente la répartition des patients selon le sexe. Notre étude a enregistré 154 sujets de sexe masculin contre 146 sujets de sexe féminin, soit un sex-ratio de 1,05.

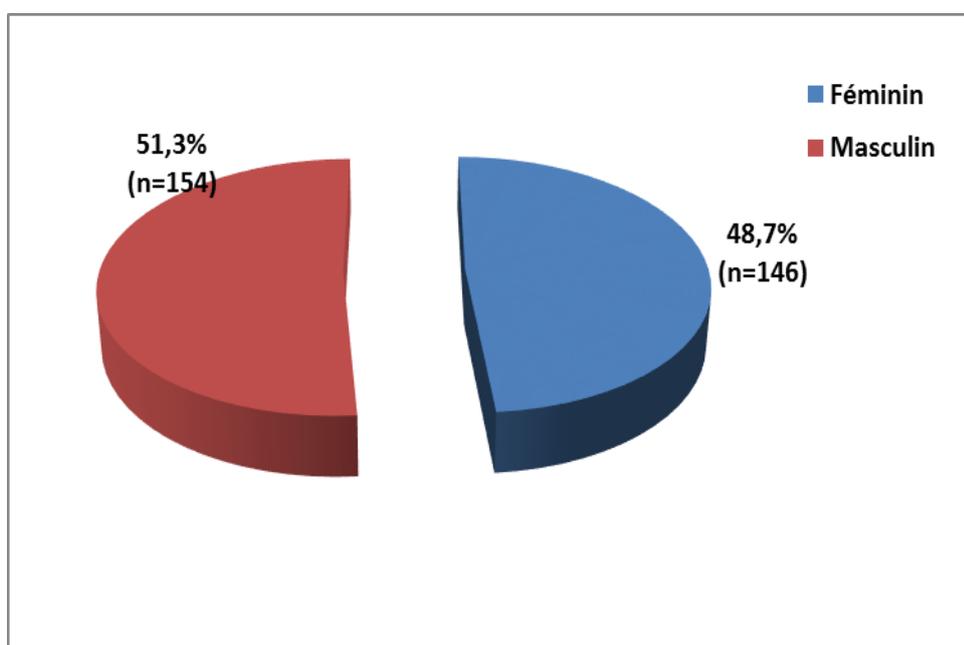


Figure14: Répartition des patients selon le sexe

I.2. Répartition des patients selon l'âge

Le tableau IV présente la répartition de nos patients selon l'âge.

Tableau IV : Répartitions des patients selon l'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage(%)
[0-5]	81	27,0
[6-10]	35	11,7
[11-15]	20	6,7
[16-20]	30	10,0
[21-25]	26	8,7
[26-30]	36	12,0
[31-35]	26	8,7
[36-40]	17	5,7
[41-45]	7	2,3
[46-50]	5	1,7
[51-55]	6	2,0
[56-60]	2	0,7
>60	9	3,0
Total	300	100

Age moyen = $19,91 \pm 16,18$ Mini = 1 mois Maxi= 69 ans

26% des patients étaient âgés de 0 à 5 ans. La moyenne d'âge est de $19,91 \pm 16,18$, avec une limite d'âge allant de 1 mois à 69 ans.

II. DONNEES CLINIQUES

II.1. Répartition des patients en fonction de la température

La figure 15 présente les différentes températures enregistrées chez nos patients à l'inclusion.

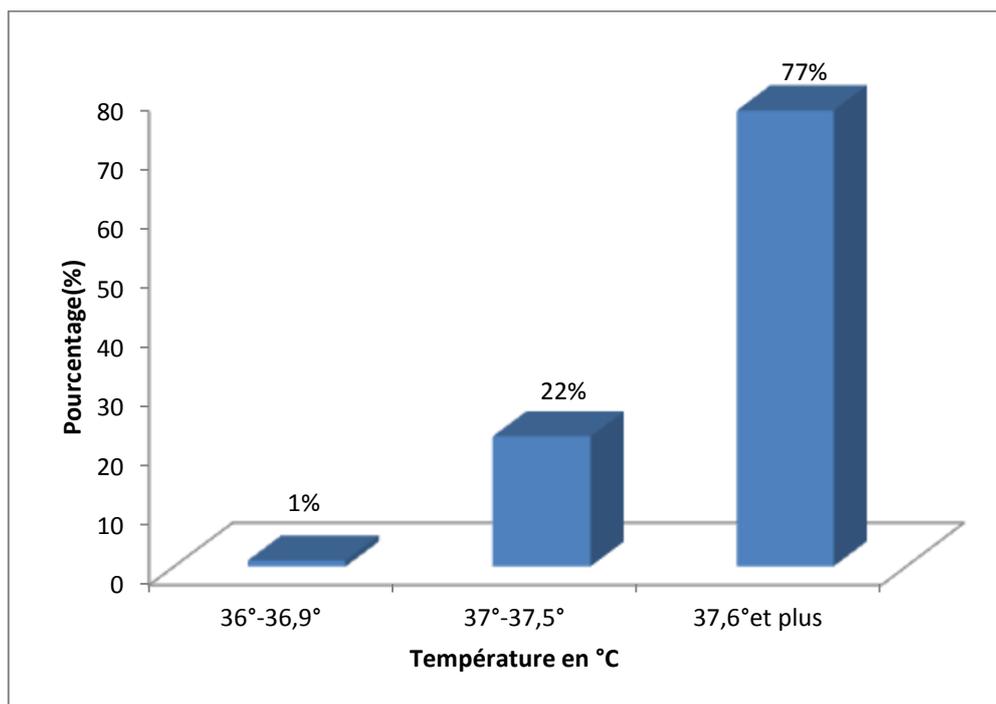


Figure15: Répartition des patients en fonction de la température

Température moyenne : 38,10°C ; mini = 36,4°C maxi = 41°C

77% des patients avaient une température supérieure à 37,5°C

II.2. Répartition des patients en fonction des symptômes

Le tableau V montre les différents signes cliniques présentés par nos patients.

Tableau V: Répartition des patients en fonction des signes cliniques

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage (%)
Fièvre	296	98,7
Asthénie	102	34,0
Courbature	110	36,7
Céphalées	217	72,3
Anémie	3	1,0
Autres	66	22,0

La fièvre constitue le principal signe clinique (98,7%) présenté par l'ensemble de nos patients.

Le cumul des pourcentages est supérieur à 100%, car la plupart des patients présentaient plusieurs signes cliniques à la fois.

III. DONNEES THERAPEUTIQUES

III.1. Répartition des patients en fonction de la prise antérieure d'antipaludique

La figure 16 présente l'ensemble des patients ayant reçu ou non un traitement antipaludique.

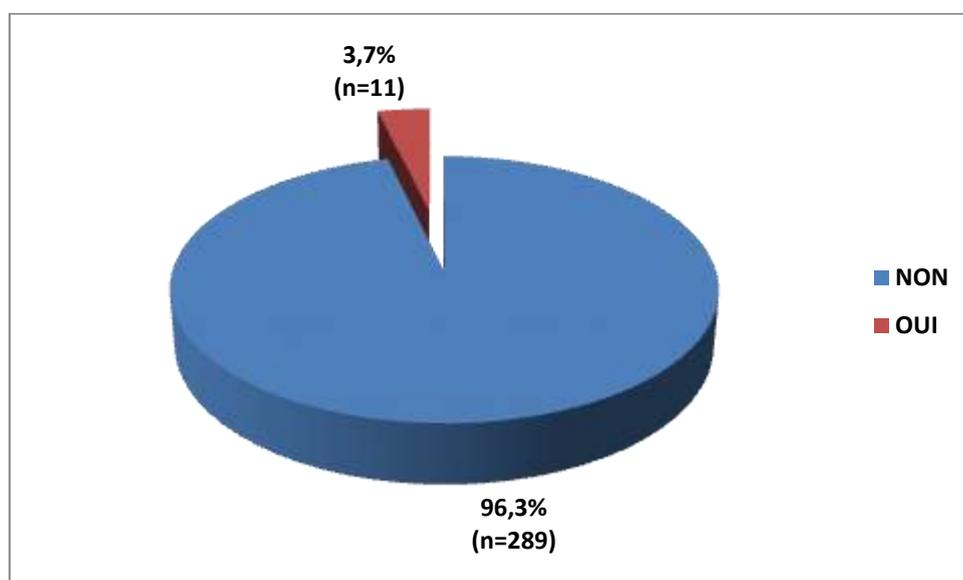


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la prise antérieure d'antipaludique

La majorité des patients (96,3%) n'avaient reçu aucun traitement antipaludique avant les examens.

III.2. Répartition des patients suivant l'antipaludique utilisé et la posologie

Tableau VI: Répartition des patients suivant l'antipaludique utilisé et la posologie

Le tableau VI présente les antipaludiques utilisés par les patients.

Antipaludique	Effectif	Pourcentage (%)	Posologie utilisée		
			correcte	incorrecte	inconnue
Sulfadoxine + pyriméthamine	4	33,34	4	0	0
Artésunate + Amodiaquine	1	8,33	1	0	0
Artémether + luméfantrine	3	25	3	0	0
Artémether inj	3	25	3	0	0
Quinine	1	8,33	0	1	0

Plusieurs patients ayant reçu un traitement antérieur ont utilisé une sulfadoxine + pyriméthamine (SP) en première intention (33,34%).

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine(CTA) étaient utilisées en seconde intention (33,33%) avec une posologie correcte.

IV. DONNEES BIOLOGIQUES

IV.1. Résultat de la goutte épaisse et du QBC

Tableau VII : Résultat du QBC en fonction de la goutte épaisse

		Tests de référence GE		
		Positifs	Négatifs	Total
QBC test	Positifs	150	0	150
	Négatifs	0	150	150
	Total	150	150	300

50% de nos sujets (soit 150 patients) étaient positifs à la goutte épaisse selon le protocole d'étude.

IV.2. Résultat de goutte épaisse et du frottis sanguin

TABLEAU VIII : Résultat du frottis sanguin par rapport à la goutte épaisse

		Test de référence GE		
		Positifs	Négatifs	Total
Frottis sanguin	Positifs	148	0	148
	Négatifs	2	150	152
	Total	150	150	300

Tableau IX: Répartition des espèces parasitaires selon les résultats du frottis sanguin

Espèces parasitaires rencontrées	Effectif	Pourcentage (%)
<i>P. falciparum</i>	148	100
<i>P. v, P. m, P. o</i>	0	0
Total	148	100

P. falciparum est la seule espèce parasitaire observée après la lecture du frottis sanguin.

IV.3. Résultat de la goutte épaisse en fonction du sexe

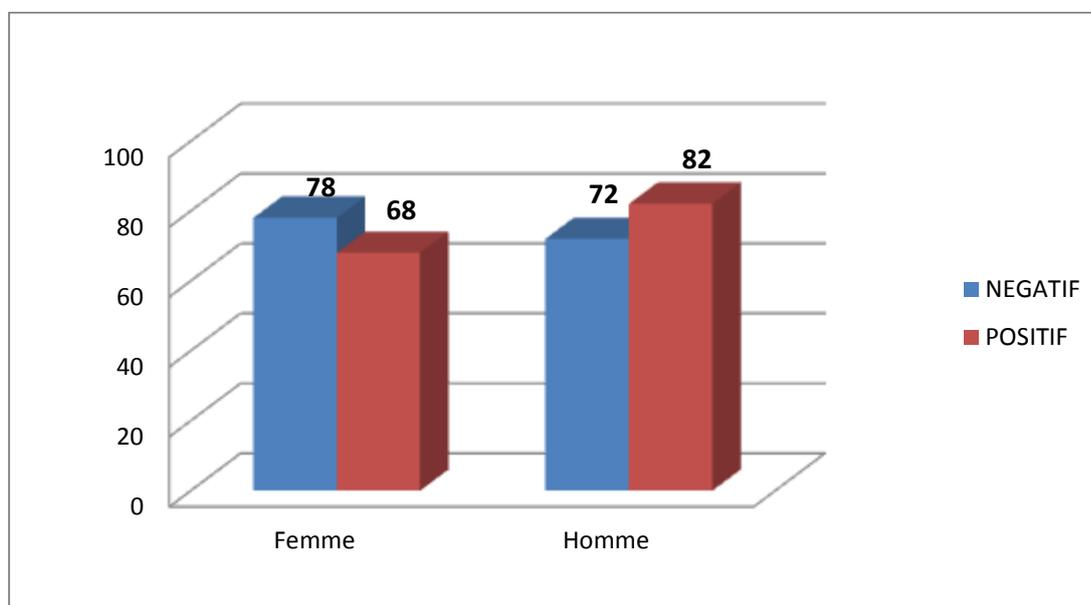


Figure 17: Répartition de la goutte épaisse en fonction du sexe

p=0,24

Il n'y a pas de différence significative au risque 5%; la survenue de la maladie n'est donc pas liée au sexe.

IV.4. Répartition des patients suivant la classe d'âge et le résultat de la goutte épaisse

La figure 18 résume les résultats de la goutte épaisse selon les tranches d'âge.

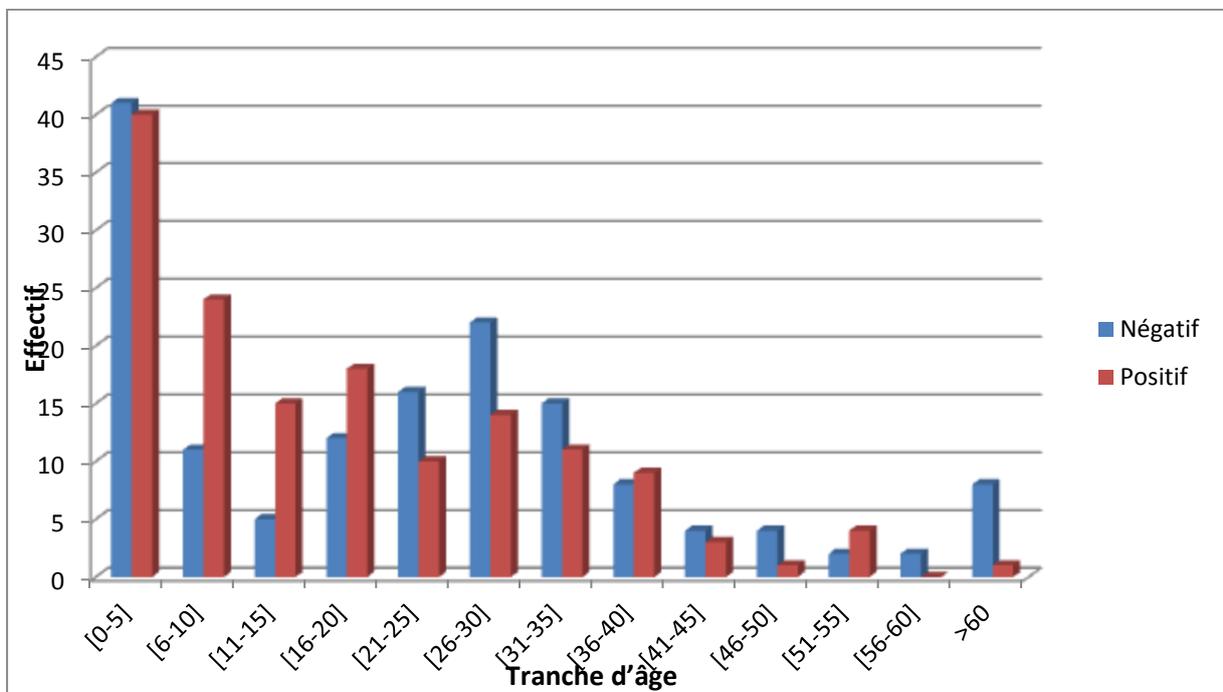


Figure 18: Répartition de la goutte épaisse en fonction des classes d'âge

p=0,15

Il n'y a pas de différence statistique entre les proportions au risque 5% quelle que soit la tranche d'âge.

IV.5. Résultat de la goutte épaisse en fonction de la température

La figure 19 résume les résultats de la goutte épaisse en fonction de la température.

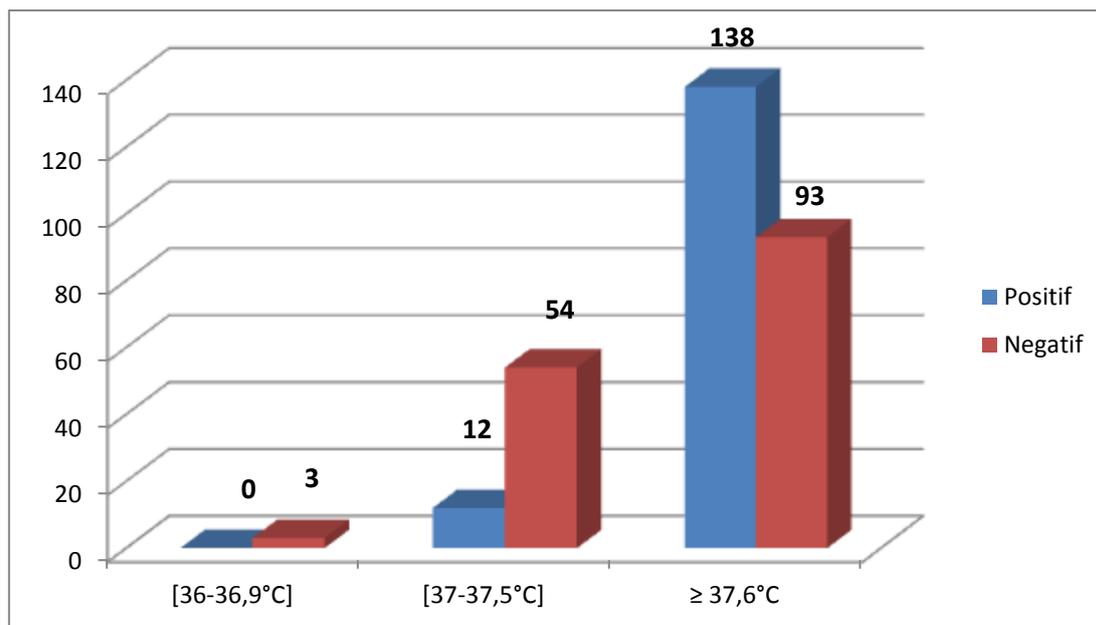


Figure 19: Répartition des patients en fonction de la goutte épaisse et de la température

p=0,00001

Il y a une différence significative au risque 5%.

La fièvre est l'un des principaux signes d'appel du paludisme.

IV.6. La Parasitémie

La figure 20 présente les différents pourcentages des patients en fonction des parasitémies retrouvées.

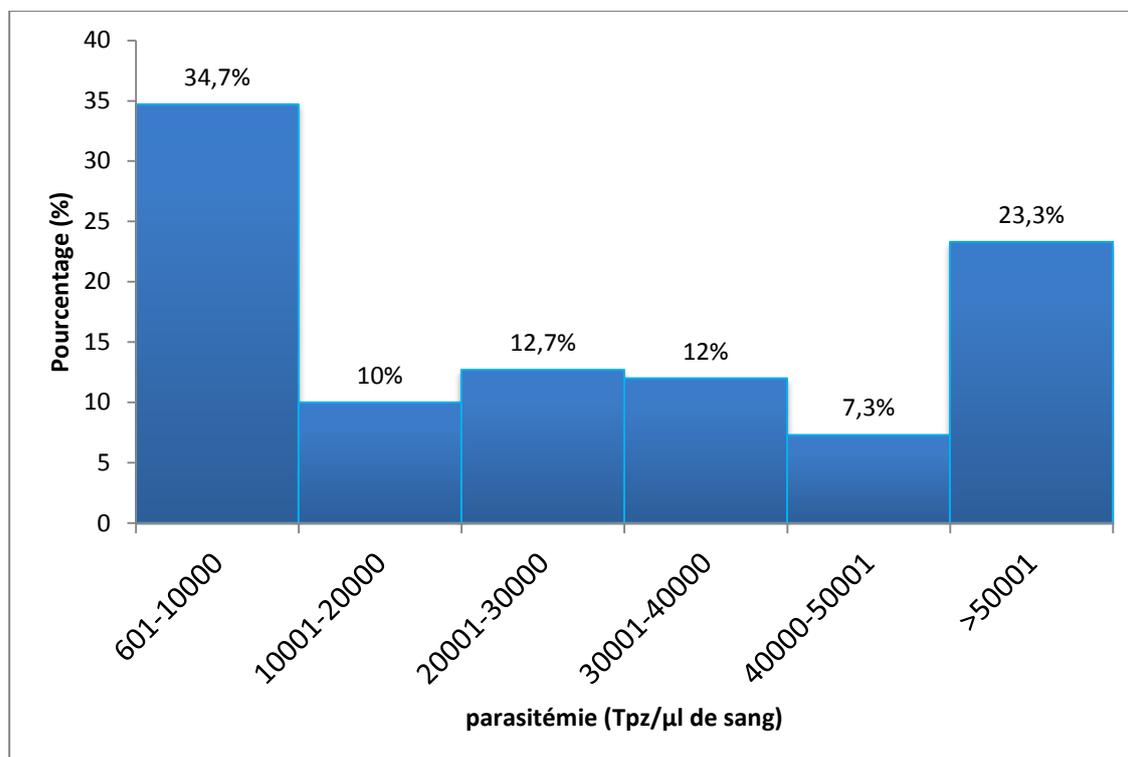


Figure20: Répartition des patients en fonction de la parasitémie

Parasitémie moyenne: **39.678,84Tpz/μl de sang**

Ecart type: **59.892,98** Mini = **840** Maxi = **451.360**

IV.7. Parasitémie et classe d'âge

Le tableau X présente la classification des parasitémies en fonction des classes d'âge.

Tableau X: Répartition de la parasitémie selon les classes d'âge

Age	Parasitémie						Total
	601-10.000	10.001-20.000	20.001-30.000	30.001-40.000	40.000-50.001	>50.001	
[0-5]	13	4	6	4	1	12	40
[6-10]	6	2	5	1	3	7	24
[11-15]	3	2	0	2	1	7	15
[16-20]	9	2	1	2	2	2	18
[21-25]	4	1	2	1	3	0	11
[26-30]	5	1	1	3	0	3	13
[31-35]	4	0	1	3	1	2	11
[36-40]	3	3	0	1	0	2	9
[41-45]	2	0	0	1	0	0	3
[46-50]	1	0	0	0	0	0	1
[51-55]	1	0	3	0	0	0	4
>60	1	0	0	0	0	0	1
Total	52	15	19	18	11	35	150

La plupart de nos patients ont une parasitémie comprise entre 601 et 10.000 Tpz/ μ l de sang, et les plus fortes densités parasitaires se retrouvent chez les jeunes enfants.

V.PERFORMANCES DU SD BIOLINE MALARIA ANTIGEN P.f (HRP2/pLDH)

V.1.Performances du TDR aux fortes parasitémies

Tableau XI : Sensibilité aux parasitémies supérieures à 200 parasites/µl de sang et spécificité du test SD BIOLINE Malaria Antigen P.f (HRP2/pLDH)

		Tests de référence GE		
		Positifs	Négatifs	Total
SD BIOLINE Malaria Antigen P.f (HRP2/pLDH)	Positifs	147	1	148
	Négatifs	3	149	152
	Total	150	150	300

Sensibilité : $147/150 = 98\%$

Spécificité : $149/150 = 99,33\%$

Valeur prédictive positive : $147/148 = 99,32\%$

Valeur prédictive négative : $149 /152 = 98,03\%$

Rapport de vraisemblance positif : $Se/1-Sp = 146,27$

Rapport de vraisemblance négatif : $1-Se/Sp = 0,02$

V.2. Performances du TDR aux faibles parasitémiés (après dilution)

Tableau XII : Sensibilité aux parasitémiés de 200 parasites/ μ l de sang du test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2/pLDH)

		Tests de référence GE et QBC
		Positifs
SDBIOLINE <i>Malaria Antigen P.f</i> (HRP2/pLDH)	Positifs	129
	Négatifs	21
	Total	150

Sensibilité : $129/150 = 86\%$

V.3. Critères d'efficacité du TDR

Tableau XIII : Efficacité du test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2/pLDH)

Critères de performance diagnostique d'un test rapide		SDBIOLINE <i>Malaria Antigen P.f</i> (HRP2/pLDH)	
Sensibilité	≥ 95%	98%	1
Spécificité	≥ 90%	99,33%	1
Score	2		2

Critères de praticabilité d'un test rapide		SD BIOLINE <i>Malaria Antigen P.f</i> (HRP2/pLDH)	
Simplicité d'emploi	Nombre d'étape ≤ 3	3	1
	Pas de reconstitution	Non	1
Présentation	≤ 25 /boîte	25/boîte	1
Stockage	> 6°C (Hors réfrigérateur)	1-40°C	1
Rapidité d'exécution	≤ 15mn	Oui	1
Facilité de lecture	Agglutination ou colorimétrie	Colorimétrie	1
Score	6		6

Le test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2/pLDH) a obtenu un score de **2/2** pour les critères de performance diagnostique et de **6/6** pour les critères de praticabilité.

Rappelons que le test rapide est dit efficace lorsqu'il obtient un score de 2/2 pour les performances diagnostiques et ≥ 4/6 pour les critères de praticabilité.

VI. TEMPS MOYEN DE RÉALISATION DES DIFFÉRENTS

EXAMENS

Tableau XIV : Temps de réalisation des différents examens

Tests évalués	Temps de réalisation	
	Test positif	Test négatif
Goutte épaisse	17 min 42s (15 min-28 min)	30 min
Frottis sanguin	23 min 35s (16 min-35 min)	30 min
QBC test	13 min 05s (12 min 10s-24 min 05s)	10 min
SDBIOLINE Malaria Antigen P.f (HRP2/pLDH)	5 min 28s (3 min 15 s -15 min)	15 min

DISCUSSION

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

I.1. Répartition des patients en fonction du sexe

Au cours de notre étude, nous avons reçu 146 patients de sexe féminin et 154 patients de sexe masculin ; soit un sex-ratio de 1,05 en faveur du sexe masculin (**Figure 14**).

Notre valeur est proche de celle de BOSSE K. [9] et SAKO W. [57] qui ont rapporté de leurs études respectives un sex-ratio de 1,08 et 1,19 en faveur du sexe masculin. Par contre VABOU [62] a enregistré, au cours de ses travaux, un sex-ratio de 0,89 en faveur du sexe féminin.

Au vu de ces résultats, nous pouvons affirmer que le paludisme est une affection qui n'est pas liée au sexe.

I.2. Répartition des patients par tranche d'âge

Parmi les patients reçus au laboratoire pour suspicion de paludisme, 27% (81/300) étaient âgés de 0 à 5 ans (**Tableau IV**). Parmi cette population, le paludisme a été confirmé par la biologie chez 49,38% (40/81) ; ce qui représente 26,67 % (40/150) des patients ayant eu une goutte épaisse positive.

Cette prédominance du paludisme chez les enfants âgés de 0 à 5 ans confirme les différents rapports de l'OMS [72] et du PNLP [26] qui révèlent que les enfants de moins de 5 ans sont les plus touchés par le paludisme et qu'ils en paient le plus lourd tribut.

Notre étude a également enregistré les plus grandes charges parasitaires dans cette même tranche d'âge.

Tout ceci pourrait s'expliquer par la faible, voire l'absence d'immunité chez les enfants de moins de 5 ans.

II. ASPECTS CLINIQUES

II.1. Répartition des patients en fonction de la température

77% de nos patients présentaient une température supérieure à 37,5°C avant l'examen biologique et 55% de ces patients avaient une température supérieure ou égale à 38°C (**Figure 15**).

Ce taux de sujets fébriles se rapproche de ceux de YAO [73] et BOSSE [9] qui sont respectivement de 77,6% et de 72,5%. Il ressort de notre étude que 92% des patients ayant une goutte épaisse positive ont présenté une hyperthermie (**Figure 17**). Nos résultats montrent qu'il existe une corrélation entre la fièvre et le développement d'un accès palustre.

Ceci confirme que la fièvre est bien l'un des principaux signes d'appel du paludisme.

Cependant, le paludisme ne doit pas être écarté en l'absence de fièvre lors de la consultation, car le cycle parasitaire comporte une phase d'apyrexie, et le malade peut avoir antérieurement pris un antipyrétique.

II.2. Répartition des patients selon les signes cliniques développés

La fièvre constitue le principal signe clinique, avec 98,7% présenté par l'ensemble des patients adressés au laboratoire pour suspicion de paludisme ; viennent ensuite les céphalées (72,3%), les courbatures (36,7%) et l'asthénie (34%) (**Tableau V**).

Ces résultats sont proches de ceux de BOSSE K. [9] qui a relevé une fièvre dans 89,1% des cas.

Au vu de ces résultats, nous pouvons affirmer que la fièvre représente le principal signe d'appel du paludisme ; mais en son absence, l'interrogatoire et la présence d'autres signes cliniques devraient orienter le médecin vers la demande d'un examen biologique pour confirmer la maladie.

III. ASPECTS THERAPEUTIQUES

Seulement 3,7 % des patients reçus pour suspicion de paludisme avaient pris un traitement antipaludique avant la consultation médicale (**Figure 16**). Cette fréquence est inférieure à celle de BOSSE K. [9] et KOUAKOU [45] qui ont rapporté des taux de 26,59% et 30% des patients traités avant l'examen.

VABOU [62] a rapporté que 6% des patients reçus pour suspicion de paludisme avaient reçu un traitement antipaludique avant la consultation médicale.

Parmi les antipaludiques utilisés antérieurement à la consultation, l'association sulfadoxine + pyriméthamine arrive en première position (33,34%).

Cette prédominance de l'association sulfadoxine + pyriméthamine peut s'expliquer par la faiblesse de son coût et l'utilisation abusive d'antipaludiques sans consultation préalable (automédication).

Le classement obtenu est superposable à celui obtenu par SAKO W. [57] avec l'association sulfadoxine + pyriméthamine (41,1%).

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) arrivent en deuxième position (33,33%).

De notre étude, il ressort que 91,67% de ceux qui ont utilisé un antipaludique, l'ont pris à une posologie correcte (**Tableau VI**).

IV. DONNEES BIOLOGIQUES

IV.1. Indice plasmodique

Notre étude a révélé 150 porteurs de *Plasmodium* à la goutte épaisse, soit un indice plasmodique de 50%. Cet indice a été choisi aussi pour les besoins de l'étude puisque nous avons au préalable prédéfini pour notre échantillon, 150 sujets positifs et 150 sujets négatifs à la goutte épaisse.

YAO [73], GBANGBO [35] et KOKO [44] ont noté des indices plasmodiques, respectivement de 35%, 60,1% et 38,4 %

Ces différents indices plasmodiques montrent le caractère hétérogène de la prévalence du paludisme tant au niveau de l'espace que du temps.

IV.2 Espèces plasmodiales

La seule espèce retrouvée au cours de notre étude était *Plasmodium falciparum*, avec un indice d'infestation de 100 % (**Tableau IX**).

ADJI [2] et VABOU [62] à Abidjan ont aussi identifié uniquement *Plasmodium falciparum* au cours de leurs études.

YAO [74] a rapporté un taux d'infestation à *Plasmodium falciparum* de 98,43% et à 1,57% de *Plasmodium ovale*.

Dans le sud-ouest forestier, N'ZEYMANA et coll. [54] ont obtenu des taux de 84%, 14% et 2%, respectivement pour *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Ces résultats confirment que *P. falciparum*, agent responsable de la forme mortelle du paludisme, est l'espèce la plus rencontrée en Côte d'Ivoire.

IV.3. Densité parasitaire

La densité parasitaire moyenne est de 39.678,84 trophozoïtes de sang, avec un écart type de 59.892,98 (**Figure 20**).

Des parasitémies supérieures ont été rapportés chez YAPI [75] avec 48.963 Tpz/ μ l de sang en 2005 et BOSSE [9] en 2007 avec 68.138 trophozoïtes/ μ l de sang.

Les patients ayant une parasitémie comprise entre 601 et 10.000 trophozoïtes/ μ l de sang prédominaient avec un pourcentage de 34,7%.

Les parasitémies les plus élevées se situent chez les patients dont la tranche d'âge varie entre 0 et 5 ans (**Tableau X**). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que chez les enfants de moins de 5 ans la prémunition n'est pas encore totalement acquise ou que le système immunitaire n'est pas suffisamment mature.

V. PERFORMANCES DES TESTS DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1. Temps de réalisation des différents examens

La durée moyenne de réalisation du test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2/PLDH) est de 5 mn 28 s tandis que celles de la goutte épaisse, du frottis sanguin et du QBC sont respectivement de 17 mn 42 s, 23 mn 35 s et 23 mn 05 s (**Tableau XIV**).

VABOU [62] en 2013 a rapporté 5 mn 09 s pour la réalisation du test SD BIOLINE Malaria Ag *P.f*. Notre test a été déclaré négatif après 30 mn de lecture, selon les instructions du fabricant. Et toujours selon le fabricant de ce test, il faut observer un temps de migration de 15 mn avant de procéder à la lecture. Cependant, pour certains sujets positifs surtout aux fortes parasitémies, le résultat était lisible en moins de 15 mn (3 mn 15 s).

V.2. Performance et praticabilité des différents examens

L'analyse du tableau de performance du frottis sanguin par rapport à la goutte épaisse (**Tableau VIII**) fait apparaître deux (2) faux négatifs, ce qui correspond à une valeur prédictive négative de 98,68%. Aucun faux positif n'a été enregistré, ce qui correspond à une valeur prédictive positive de 100% par rapport à la goutte épaisse. La sensibilité et la spécificité du frottis sanguin par rapport à la goutte épaisse sont respectivement de 98,67% et de 100%.

VABOU [62] rapporte de ses résultats comparatifs frottis sanguin par rapport à la goutte épaisse, une sensibilité de 95,33% et une spécificité de 100%, de même que YAO A. [73] qui rapporte une sensibilité de 96,20% et une spécificité de 100%.

L'analyse du tableau de performance du TDR (**Tableau XI**) nous montre une sensibilité de 98%, une spécificité de 99,33%, une valeur prédictive positive de 99,32% et une valeur prédictive négative de 98,03% avec le test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2 / pLDH) aux parasitémies supérieures. Nos résultats

sont comparables à ceux de VABOU [62] qui a obtenu pour le test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* une sensibilité de 97,33%, une spécificité de 96%, une valeur prédictive négative de 97,29% et une valeur prédictive positive de 96,05%.

Ces résultats satisfont aux critères de performance diagnostique de l'OMS qui exigent une sensibilité $\geq 95\%$ et une spécificité $\geq 90\%$.

Aux faibles parasitémies (200 Tpz/ μ l de sang), nous avons trouvé une sensibilité de 86% (**Tableau XII**), ce qui ne respecte pas les normes prescrites par l'OMS [56]. Ce résultat est inférieur à celui de VABOU [62] qui a obtenu un taux de 90,66% aux faibles parasitémies.

Concernant sa praticabilité, la réalisation de test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2 / pLDH) est faite en trois étapes et présente un bon délai d'exécution, avec des températures de stockage adaptées aux zones tropicales : cas de la Côte d'Ivoire.

Le test est facile à utiliser. Le kit contient tous les éléments nécessaires à la réalisation du test y compris le matériel de prélèvement.

La notice d'utilisation du test comporte un volet en français, la langue officielle de la République de Côte d'Ivoire (**Tableau XII**).

Avec un score de 8/8, le test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2 / pLDH) satisfait aux recommandations de l'OMS.

V.3 Rapport de vraisemblance

Le rapport de vraisemblance positif est de 146,27 (>10). La probabilité pour le test positif de SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2/ pLDH) de confirmer le paludisme chez un patient est donc très élevée.

Le rapport de vraisemblance négatif est de 0,02 ($<0,1$). La probabilité pour le test négatif de SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2 / pLDH) d'exclure le paludisme chez un patient est donc très élevée.

CONCLUSION

Le paludisme constitue, pour la plupart des pays en voie de développement, un problème de santé publique.

En Côte d'Ivoire, depuis 2005, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en collaboration avec l'OMS a préconisé un certain nombre de mesures pour une meilleure prise en charge de cette maladie. Parmi ces mesures, l'introduction des tests rapides dans l'arsenal du diagnostic biologique du paludisme.

C'est dans le cadre de l'obtention d'une nouvelle Autorisation de Mise sur le Marché qu'il a été entrepris d'évaluer, au CeDReS, les performances du test SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2 / pLDH) dans notre étude.

Au total, 300 patients vivant en zone d'endémie palustre ont fait l'objet de notre étude. Parmi eux, 50% étaient positifs à la goutte épaisse. L'examen clinique a révélé aussi que des températures de plus de 37,5°C ont été observées chez 77% et 3,7% ont reçu un traitement antipaludique avant le prélèvement. *Plasmodium falciparum* a été la seule espèce parasitaire identifiée. Concernant le temps de réalisation des différents examens, celui du SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2 / pLDH) est apparu plus court que celui de la goutte épaisse lorsque le résultat était positif.

Au vu de la sensibilité (98%), de la spécificité (99,33%), de la valeur prédictive positive (99,32%), de la valeur prédictive négative (98,03%), du rapport de vraisemblance positif (146,27) et du rapport de vraisemblance négatif (0,02) et en comparaison avec les critères de qualité définis par l'OMS pour le TDR, nous pouvons affirmer que SD BIOLINE *Malaria Antigen P.f* (HRP2/pLDH) est performant et d'un intérêt clinique.

Ce test serait très utile et pourrait permettre de lutter efficacement contre le paludisme dans un pays très endémique comme la Côte d'Ivoire disposant de

peu de laboratoires capables de réaliser les techniques classiques de diagnostic biologique à savoir la goutte épaisse et le frottis sanguin en routine.

Ainsi, avec sa bonne sensibilité et sa bonne facilité d'utilisation, le test SD BIOLINE Malaria Antigen *P.f* (HRP2 / pLDH) semble être un bon test rapide de diagnostic du paludisme utilisable en Côte d'Ivoire.

La valeur importante des rapports de vraisemblance du SD BIOLINE Malaria Antigen *P.f* (HRP2/pLDH), (positif et négatif) confirme notre conclusion.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous voudrions formuler les recommandations suivantes :

❖ **Aux autorités politiques et administratives :**

- Veiller à accroître l'offre des services de santé et les rendre accessibles à tous ;

❖ **Aux autorités sanitaires**

- Assurer le suivi et l'évaluation des TDR après leur introduction effective dans notre système de santé;

❖ **Au personnel de la santé**

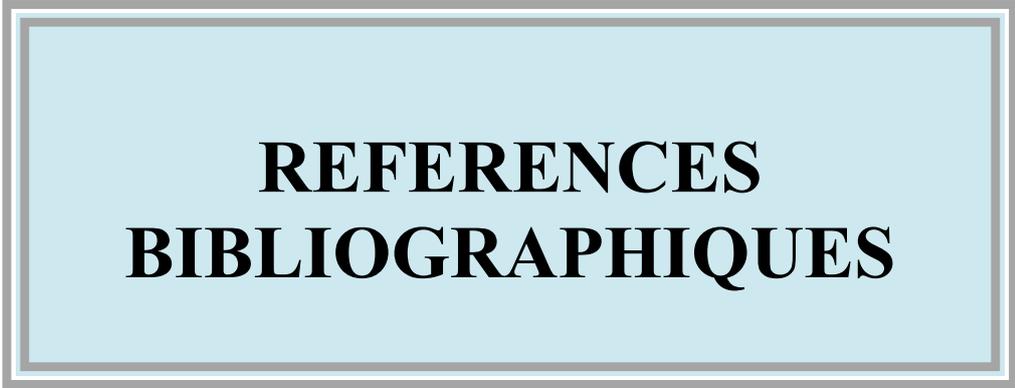
- Organiser des formations continues du personnel de laboratoire sur les nouvelles méthodes de diagnostic telles que les tests de diagnostic rapide du paludisme.

❖ **Aux populations**

- Se rendre à la formation sanitaire la plus proche dès l'apparition de fièvre afin de bénéficier d'une prise en charge rapide et adéquate.

❖ **Aux fabricants des tests rapides**

- Améliorer les performances des tests rapides.



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1- ADIMI. Laboratoire de Biomathématiques, Statistiques Médicales et Epidémiologiques, Informatique.

Paludisme et OMS : risque de Paludisme (selon l'OMS). (Consulté le 02/06/2014)

<<http://edisan.timone.univ-mrs.fr/edisanlGuide/CarteOMS.html>>

2- ADJI B.G.

Evaluation d'un test de diagnostic rapide du paludisme : le SD BIOLINE Malaria Antigen Pf/Pan, 2010

Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2010

3- AMBROISE-THOMAS P.

Physiopathologie, réceptivité, résistance innée du paludisme.

Cahier Santé. 1991. P 60-62

4- AMBROISE-THOMAS P., PINEL C. et al.

Diagnostic du paludisme : actualités et perspectives.

Cahier Santé. 1993, 3: 280-290

5- ANTHONY MOODY

Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites.

Clinical Microbiology Review, January 1, 2002, 15 (1): 66 – 78

6- AUBRY P.

Test de diagnostic rapide en contexte épidémique : actualités 2009.

Méd. Trop. 2009, 69 : 107-207

7-BARDER BE, WILLIAM T, GRIQQ Mg et al.

Limitations of microscopy to differentiate plasmodium species in a region co-endemic for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi*. Malar J. 2013; 12:8.

8- BERGAL S., NORES J.M., ROSENHEIM M.

Paludisme. Paris: Edition speciale, 1987. P 11-42

9- BOSSE-KEHIN D.

Evaluation du « BERI COS PHARM MALARIA pLDH » test rapide pour le diagnostic biologique du paludisme à Abidjan. 133 p.

Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2008, 1309

10- BOUGNOUX M. E., ANCELLE T.

Place de l'artéméther parmi les dérivés du quinghaosu

Cahier Santé. 1993, 3(4): 308-313

11-BOUREE P.

Paludisme: maladie tropicale.

Paris: Masson, 1987.P 81-92.

12-BOUREE P, TAUGOUDEAU PH, VAN NG-ANH.

Le paludisme. Paris: Edition Dopamine, 1993. 40p.

13- BRENIER-PINCHART MP, PINEL C, GRILLOT R, AMBROISE-THOMAS P.

Le diagnostic du paludisme dans les régions non endémiques : valeur, limites et complémentarité des méthodes actuelles.

Annales de Biologie Clinique. 2000, 58 (3): 310-316

14-BRICAIRE F, DANIS M, GENTILINI M.

Paludisme et grossesse.

Cahier Santé. 1993: 3(4): 289-292

15- BRONNER U. et al.

Swedish traveller with Plasmodium knowlesi after visiting Malaysian Borneo.

Malaria Journal. 2009: 8: 15

16-BRYSKIER A, LABRO MT.

Paludisme et médicaments.

Paris : Arnette , 1988. 272p

17-CARNEVALE P., ROBERT V., MOUDZEO A.

Données entomologiques sur le paludisme urbain en Afrique

Cahier Santé. 1993, 3 (4): 239-245

18- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta

Cycle évolutif du *Plasmodium*, (consulté le 13/05/2014)

<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>>

19-CHAKOUR M.

Diagnostic biologique rapide en contexte épidémique : état des lieux et perspectives.

Médecine et Maladies Infectieuses. 2003, (33): 396-412

20-CHARMOT G., COULAUP J.P

Paludisme.

Cahier santé. 1993, (3): 211-238

21- COTE D'IVOIRE : Ministère de la Santé Publique

Arrêté N° 109/CAB/ MSLS du 14 Juillet 2014 modifiant l'arrêté 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire

22- COTE D'IVOIRE Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan

Directives de prise en charge du paludisme : Février 2008.

Abidjan : PNLP, 2008. P 14-15

23- COTE D'IVOIRE Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan

Directives de prise en charge du paludisme: Septembre 2010

Abidjan: PNLP, 2005.P 1-3.

24- COTE D'IVOIRE Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan

Directives Nationales de prise en charge du paludisme

Version révisée, Mai 2013

25-COTE D'IVOIRE Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan

Rapport d'activité 2000.

Abidjan: PNLP, 2000. 33p.

26- COTE D'IVOIRE Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan

Rapport d'activité 2004

Abidjan: PNLP, 2004. 41p.

27- COX F.

History of human parasitology.

Clin. Microbial Rev. 2001, 15, (4): 594-612

28- DANIS M.

Symptomatologie. In: Danis M., Mouchet J. Paludisme

Paris: Ellipses: 1991. P 87-99

29- DELUOL A. M., LEVILLAYER H., POIROT J. L.

Diagnostic du paludisme, hôpital Saint Antoine, Paris. (Consulté le 02/06/2014).

<<http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10811.htm>>

30-DIAGNOSTIC DU PALUDISME

(Consulté le 25/06/14).

<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Diagnosticprocedures.htm>>

31-DIAGNOSTIC DU PALUDISME

(Consulté le 30/05/14)

<<http://www.royal.perth.hospitalpalu.fr/>>

32- DICTIONNAIRE VIDAL

Paris: O.V.P, 1999. 2145p

33- FIGTREE M., ROGAN L. et al

Plamodium knowlesi, in Human, indonesian Borneo

Emergence Infectious Diseases vol 16, N°4, April 2010

<<http://www.cdc.gov/eid>> consulté le 09/09/14

34- GAY F., TRAORE B., ZANONI J., DANIS M., GENTILINI M.

Evaluation du système QBC pour le diagnostic du paludisme.

Cahier Santé. 1994,4(4): 289-297

35- GBANGBO E.

Efficacité thérapeutique de l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de moins de cinq ans (protocole OMS de 14 jours) dans le district d'Abidjan (Abobo).134 p.

Th. Pharm: Abidjan, Université de Cocody, 2006, 1239

36- GENTILINI M.

Généralités. In : Danis M., Mouchet J. Paludisme

Paris : Ellipses, 1991. P 13-16.

37- GENTILINI M.

Maladies parasitaires: Paludisme. 5^e éd., 2^e tir actualisé.

Paris: Flammarion Med Science, 1995. P 91-122.

38- GENTILINI M., DUFLO B.

Maladies parasitaires : paludisme.4^e éd.

Paris: Flammarion Méd. Sciences, 1986. P 81-144.

39- GENTILINI M., NOZAIS J-P.

Historique du paludisme. In: Danis M. Paludisme.

Paris: Ellipses, 1991. P 17-21.

40- HANCE P., GARNOTEL E., PINA DE J. J., et al.

Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation.

Med Trop. 2005, 65: 389-393.

41- HORWARD RJ, UNI S, AIKAWA M, et al.

Secretion of a malaria histidin rich protein [Pf HRPII] from Plasmodium falciparum infected erythrocytes.

J Cell Biol. 1986, 103: 1269-1277.

42- INSTITUT NATIONAL DE STATISTIQUE. Abidjan

(Consulté le17/02/14)

[populationsdumonde.com/fiches_pays/Cote d'ivoire](http://populationsdumonde.com/fiches_pays/Cote_d'ivoire).

43- KNELL A. J.

Malaria in human story in malaria publication of the Tropical programme of the welcome trust.

Oxford: Oxford University Press, 1973. 93p.

44- KOKO A. L.

Efficacité et tolérance de l'association amodiaquine-artésunate(Arteidiam) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan (protocole OMS 2001).150 p.

Th. Pharm: Abidjan, Université de Cocody, 2007, 1268.

45- KOUAKOU D. O. K.

Evaluation d'un test rapide de diagnostic du paludisme : le Care Start Malaria® pLDH.128 p.

Th. Pharm: Abidjan, Université Cocody, 2006, 1214.

46- LARIVIERE M., BEAUVAIS B., DEROUINE F., TRAORE F.

Parasitologie Médicale.

Paris: Ellipse Edition Marketing, 1987.P 238.

47- LATIFOU L.

Etude phytochimique et activité antipaludique de substances naturelles issues de plantes béninoises. Université Louis Pasteur de Strasbourg/ Université d'Abomey-Calavi, Bénin.

Thèse de Doctorat.(Consulté le 09/06/2010).

<<http://eprints-scd-ulp.u-strasbg.fr:8080/438/02/LAGNIKA2005.pdf>>

48- LE POINT SUR LE CHOIX DU TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE DU PALUDISME EN FONCTION DES ESPECES PARASITAIRES PRESENTES

(Consulté le 14/06/2014).

<www.who.int/malaria/docs/interimnotesRTDS_fr.pdf>

49- MALARIA: HISTORIQUE

Royal Perth Hospital. (Consulté le 25/05/14)

<www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html>.

50-MARTINEZ-SALAZAR E, TOBON-CASTANOA, BLAIR S.

Malaria en humanos por infección natural con *Plasmodium knowlesi*.

Boimédica. 2012 ; 32(Suppl. 1): 121-130.

51- MENARD D., BARNADAS C., BOUCHIER C.et al.

Plasmodium vivax clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people.

PNAS. 2010, March 30, 107 (13): 5967–5971.

52- MOUCHET J., CARNEVALE P.

Les vecteurs et transmission.

In : Danis M., Mouchet J. Paludisme.

Paris: Ed. Ellipses, 1991. P 35-60

53- MOUCHET J, CARNEVALE P, COOSEMANS M. et al.

Biodiversité du paludisme dans le monde.

Paris: John Libery Eurotext, 2004. 428 p.

54- N'ZEYIMANA I., HENRY M-C., DOSSOU-YOVO J et al.

The epidemiology of malaria in the southwestern forests of Ivory Coast (Taï region).

Bull Soc Path Ex. 2002, 95(2): 89-94

55- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève

L'OMS déclare la guerre au paludisme.

Obs de la Santé en Afrique. 2000, 1: 12-13.

56- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève

Efficacité des tests diagnostiques rapides du paludisme ; Résultats de l'évaluation par l'OMS des tests diagnostiques rapides du paludisme: Série 1 (2008). Résumé d'orientation, 4p.

(Consulté le 24 Mai 2014)

http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/ressource-centre/report_brochures/docs/product_testing_summary_French.pdf

57- SAKO W.

Evaluation d'une nouvelle méthode de diagnostic biologique du paludisme le test rapide de «Malaria Partec ». 140p.

Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2008, 1283

58- SIMON I., HAY et al.

The global distribution and population at risque of malaria: past, present and future

Lancet Infectious Diseases. 2004, 4 (6): 327-336.

59- SUBBARAO S.

Plasmodium knowlesi: from macaque monkeys to humans in south-east Asia and the risk of its spread in India.

J Parasit Dis. 2011; 35(2): 87-93.

60- TOUZE J. E., CHARMOT G.

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* : situation actuelle et perspectives.

Cahier Santé. 1993, 3 (4): 217-219.

61- UTILISATION DES TESTS DIAGNOSTICS RAPIDES DU PALUDISME

(Consulté le 17/05/2014).

www.who.int/malaria/docs/RTguidelines.fr.pdf

62- VABOU ANDA NABOUSSE

Evaluation du « SD BIOLINE MALARIA Antigen Pf», test pour le diagnostic rapide du paludisme à Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2013. 135p.

Th. Pharm : Abidjan, Univ FHB, 2014, 1634

63- WARRELL A. D.

Pathologie du paludisme grave.

Cahier Santé. 1993, 3 (4): 276-279.

64- WERY M.

Technique utilisée pour le diagnostic et la recherche de protozoaire du sang et des tissus. In: Protozoologie Médicale.

Paris: Ellipse, 1995. P 231-240.

65- WIKIPEDIA

Population d'abobo estimation juillet 2013

(Consulté le 17/02/14)

en.m.wikipedia.org/wiki/abobo

66- WIKIPEDIA

Population d'e Yopougon

(Consulté le 12/12/14)

fr.m.wikipedia.org/wiki/yopougon

67- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva.

Malaria Rapid Diagnostic, Test Performance; Results of WHO Malaria RTD Product Testing: Summary Rounds 1-2 (2008-2009). (Consulté le 22/07/13).

<<http://www.who.int/tdr/publications/documents/rdt2.pdf>>

68- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva

World Malaria Report 2014.

Geneva: WHO – Global Malaria Program, 2014. 242p

<www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en>

69- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva

World Malaria Report 2014.

Avant-propos du Directeur Général et points essentiels, 2014.20p

<www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/wmr-2014-key-points-fr>

70- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva.

Ministerial conference on Malaria, Amsterdam, The Netherlands, 26-27 October, 1992.

Geneva: World Health Organization, mimeographed document CTD/MEM/92.3.

(Consulté le 14/06/14)

<www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi.cmd=retrieved&db=Pubmed&list>

71- WORLD HEALTH ORGANISATION. Geneva

Countries and areas at risk of malaria transmission, 2011.

(consulté le 24/08/13)

<http://www.who.int/malaria/travellers/en/>

72- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva.

World Malaria Report 2009.

Geneva: WHO – Global Malaria Program, 2010. 163p.

73- YAO A. M.

Evaluation d'un test rapide de diagnostic biologique du paludisme l'«Optimal-IT ». 117 p.

Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2008, 1318

74- YAO K. F.

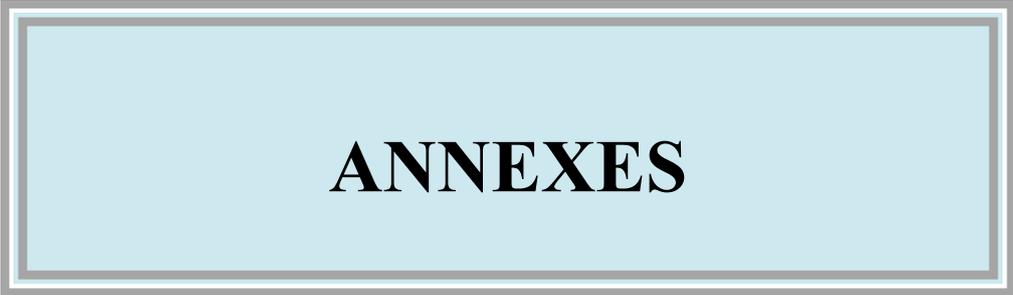
Evaluation de la faisabilité d'un test rapide de diagnostic biologique du paludisme« BERI COS PHARM MALARIA pLDH HRPII »dans la prise en charge du paludisme non compliqué dans un établissement de premier contact. 150 p.

Th Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2008, 1413

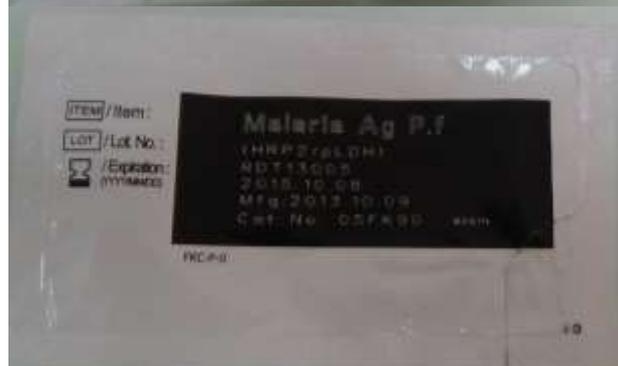
75- YAPI J.

Les nouvelles approches diagnostiques du paludisme : Intérêt du test Optimal. 138 p

Th Med: Abidjan, Université de Cocody, 2006, 4114.



ANNEXES



Annexe 1 :Présentation du test *SD BIOLINE Malaria Antigen P.f(HRP2/pLDH)*

FICHE D'ENQUETE

Date d'enquête : N° d'ordre : N° du dossier :

I- IDENTITE DU PATIENT

Nom et prénoms :

Date de naissance :

II- SITUATION CLINIQUE

Température..... Poids.....

Fièvre Asthénie Courbature Céphalées

Hémoglobinurie Anémie sévère Trouble de la conscience

Convulsions répétées Détresse respiratoire Prostration

Autres.....

III- SITUATION THERAPEUTIQUE

Avez-vous pris un médicament antipaludique ces 2 dernières semaines? O N

Si oui, a quelle date ?.....

Quel est le nom du médicament utilisé ?.....

Posologie :

IV- SITUATION BIOLOGIQUE

1-LA GOUTTE EPAISSE

Positive Négative Temps de Manipulation :

Stade parasitaire : Parasitémie :

2-LE FROTTIS SANGUIN

Positive Négative Temps de Manipulation :

Stade parasitaire : Espèce(s) plasmodiale (s):

3- Le QBC

Positif Négatif Temps de manipulation :

4-TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE

Positif Négatif Temps de manipulation :

Annexe 2 : Fiche d'enquête

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL

Abidjan, le 13 juin 2014

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

UNIVERSITE
FELIX HOUPHOUËT BOIGNY

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

Département de Parasitologie et de Mycologie

**Professeur Titulaire
MENAN Eby Ignace Hervé**

A
**Monsieur le Directeur de l'Hôpital
Général d'Abobo**

Objet : Demande d'accueil d'un étudiant pour travaux de thèse

Monsieur le Directeur,

Dans le cadre de sa thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, Monsieur Gnahoré Ange Brice Patrick, étudiant en 6^{ème} année de pharmacie, travaille sur l'évaluation d'un test rapide de diagnostic du paludisme à *Plasmodium falciparum*. L'étude d'échantillonnage effectuée a montré la nécessité, pour valider notre investigation, d'inclure trois cent patients.

Nous souhaitons recruter des cas positifs et négatifs dans votre établissement sanitaire qui nous a déjà offert un cadre très adéquat de travail pour plusieurs de nos travaux sur le paludisme.

Les patients recrutés bénéficieront gratuitement d'un prélèvement et de 4 tests différents de recherche de paludisme, à savoir la goutte épaisse, le frottis sanguin, le QBC test et les tests rapides à évaluer. Les premiers résultats (goutte épaisse et frottis sanguin) seront communiqués au médecin traitant pour la prise en charge du patient. Les prélèvements seront acheminés au CeDRoS, CHU de Treichville pour la réalisation des autres examens biologiques dont les résultats seront également communiqués au médecin traitant.

Tout en vous remerciant pour votre collaboration toujours parfaite pour la formation de nos étudiants, je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, l'expression de ma très haute considération.

Professeur MENAN Hervé

MENAN Eby Ignace Hervé
Professeur Titulaire
Chef de département de Parasitologie-
Mycologie-Zoologie-Biologie animale
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
BP V3 Abidjan - Tél 22 48 00 70

LE DIRECTEUR
HOPITAL GENERAL ABOBO
14 BP 125 ABIDJAN 14

Annexe 3 : Fiche de demande d'accueil

Résumé

Justification

Aujourd'hui, l'OMS recommande que le paludisme soit confirmé biologiquement avant tout traitement. Les tests de diagnostic rapide (TDR) se présentent comme une alternative intéressante pour la réalisation de cette politique mondiale. Mais, avant son utilisation dans une région donnée, chaque TDR doit être évalué.

Objectif

Evaluer les performances du SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf*(HRP2/pLDH) test de diagnostic rapide du paludisme, par rapport à la goutte épaisse, au frottis sanguin et au QBC, méthodes de référence de l'OMS.

Matériel et méthodes

Des prélèvements ont été effectués dans des centres de santé des communes d'Abobo et de Yopougon, chez des patients adressés au laboratoire pour suspicion de paludisme.

Sur ces prélèvements ont été réalisés la goutte épaisse, le frottis sanguin, le QBC et le TDR : SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf*(HRP2/pLDH).

Des dilutions ont été réalisées pour déterminer la sensibilité du test aux faibles parasitémies.

Résultats

Sur 300 sujets prélevés, 50% étaient positifs à la goutte épaisse. *Plasmodium falciparum* a été la seule espèce identifiée.

En comparaison avec les critères de qualité définis par l'OMS pour un test rapide, le SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2/pLDH) a présenté une bonne sensibilité (98%), une spécificité de 99,33%, une valeur prédictive positive de 99,32%, une valeur prédictive négative de 98,03% et un score de 8/8.

Conclusion

Les résultats de l'étude montrent bien que le SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2/pLDH) est un test pouvant être utilisé en routine dans les zones dépourvues de laboratoires équipés.

Mots clés : Paludisme- test de diagnostic rapide – Côte d'Ivoire –SD BIOLINE *Malaria Antigen Pf* (HRP2/pLDH)-*Plasmodium*.