

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL**



N°1778/16

Année : 2015 – 2016

THESE

**Présentée en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par
M. KONAN BROU François

**EVALUATION DU TEST « FIRST REPOSE[®] *Malaria*
Ag.pLDH/HRP2 *combo Test*», POUR LE DIAGNOSTIC
RAPIDE DU PALUDISME A ABIDJAN EN 2014**

Soutenue publiquement le 21 Octobre 2016

Composition du jury

Président de jury : Madame HAUHOUOT ATTOUNGRE M. L, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Monsieur MENAN EBY HERVE, Professeur Titulaire

Assesseurs : Monsieur YAVO WILLIAM, Maître de conférences agrégé

: Monsieur GBASSI K. Gildas, Maître de conférences agrégé

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

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-AKPRO Marie Josette
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, Bromatologie
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 Analytique, 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
	GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	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 Organique, Chimie Thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---	-------------------	--

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Pharmacie Galénique
	DJOHAN Vincent	Parasitologie - Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie - Mycologie
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie - Mycologie
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie - Virologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques - Statistiques
	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	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie -Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie -Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	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 André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie -Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. ATTACHES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

7. 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

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---	---------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES 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 de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistant

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

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

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline SANGARE Mahawa ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistant Maître-Assistant 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 BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge	Maître-Assistant Assistant Assistant 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	COULIBALY Songuigama KACOU Alain N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant Assistant 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	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	DJOHAN Vincent	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant

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
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
	TUO Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

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

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

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département par intérim
Professeur	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	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-Assistant

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
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	SANGARE-TIGORI B.	Maître-Assistant
	DIAKITE Aïssata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

**A NOS MAITRES
ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Madame le Professeur HAUHOOT ATTOUNGBRE MARIE LAURE

- ✓ *Professeur Titulaire de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,*
- ✓ *Pharmacienne biologiste des hôpitaux,*
- ✓ *Titulaire de plusieurs CES*
- ✓ *Titulaire d'une thèse d'université à L'université Claude Brenard, Lyon I*
- ✓ *Chef du laboratoire de biologie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan,*
- ✓ *Membre de la société française de biologie clinique (SFBC)*
- ✓ *Membre de la société de la pharmacie de la méditerranée latine (SPML)*

Cher maître,

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de présider le jury de notre thèse et ce malgré vos nombreuses préoccupations. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant tout au long de notre cursus universitaire.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- ✓ *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan,*
- ✓ *Chef du Département de Parasitologie- Mycologie- Zoologie-Biologie Animale,*
- ✓ *Docteur en Pharmacie diplômé de l'Université de Cocody,*
- ✓ *Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier I,*
- ✓ *Directeur du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes (CeDReS),*
- ✓ *Biologiste à l'Hôpital militaire d'Abidjan,*
- ✓ *Officier supérieur des Forces Armées Terrestres de Cote d'Ivoire,*
- ✓ *Ancien interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993),*
- ✓ *Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011,*
- ✓ *Président de la société ivoirienne de parasitologie (SIPAM),*
- ✓ *Secrétaire Général adjoint de la Société Africaine de Parasitologie,*
- ✓ *Vice-président du Groupe scientifique d'Appui au PNL, P,*
- ✓ *Membre de la Commission Nationale Permanente de Biologie*
- ✓ *Médicale (CNPBM),*
- ✓ *Membre du groupe français des "Experts de Biologie du VIH " ESTHER.*

Cher Maître,

Je ne sais comment vous dire merci pour tout ce que vous avez fait pour moi toutes ces années et cette année qui vient de s'écouler.

Vous m'avez donné l'envie d'aller de l'avant, en ayant eu confiance en moi.

Vous avez accepté de diriger ce travail en y ajoutant la touche particulière qui lui manquait. Merci pour tout.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM

- ✓ *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),*
- ✓ *Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody*
- ✓ *Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie)*
- ✓ *Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé*
- ✓ *Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique*
- ✓ *Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP*
- ✓ *Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie*
- ✓ *Professeur agrégé de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie*
- ✓ *Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)*
- ✓ *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie*

Cher maître,

C'est avec joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Votre présence est pour nous un honneur, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

Que Dieu vous assiste dans tous vos projets.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur GBASSI KOMENAN GILDAS

- ✓ *Maître de conférences agrégé de Chimie Physique Générale à L'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- ✓ *Chef du service contrôle des aliments du laboratoire national de la santé publique*
- ✓ *Membre de la société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM°)*
- ✓ *Membre du Réseau des chercheurs en Génie des procédés appliqués à l'Agroalimentaire de l'Agence universitaire de la Francophonie (AUF)*
- ✓ *Membre du groupe de recherche sur la Bio-encapsulation (BRG)*

Cher maître,

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez répondu à notre sollicitation.

Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion de vous exprimer notre grand respect et notre admiration profonde, en vous demandant de juger notre travail.

Que DIEU vous comble de bénédictions.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	i
LISTE DES FIGURES.....	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	iii
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
I. DEFINITION.....	6
II. HISTORIQUE.....	6
III. EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME.....	9
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME.....	33
V. SIGNES CLINIQUES DU PALUDISME.....	34
VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME.....	36
VII. TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR) DU PALUDISME.....	41
VIII. THERAPEUTIQUE ANTIBIOTIQUE.....	56
IX. POLITIQUE NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME.....	62
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	67
I. MATERIEL.....	68
II. METHOLOGIE.....	73
RESULTATS.....	86
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	87
II. DONNEES CLINIQUES.....	89
III. DONNEES THERAPEUTIQUES.....	91
IV. DONNEES BIOLOGIQUES.....	93
V. PERFORMANCES DU FIRST REPONSE [®] MALARIA Ag.(pLDH/HRP2).....	99
VI. TEMPS MOYEN DE REALISATION DES DIFFERENTS EXAMENS.....	102
DISCUSSION.....	103

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES.....	104
II. ASPECTS CLINIQUES.....	105
III. ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	106
IV. DONNEES BIOLOGIQUES.....	106
V. PERFORMANCES DES TESTS DE DIAGNOSTIC BILOGIQUE.....	108
CONCLUSION.....	111
RECOMMANDATIONS.....	114
REFERENCES	
BIBLIOGRAPHIQUES.....	116
ANNEXES.....	128

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AHH	: Alanine Histidine Histidine
CeDRes	: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres pathologies infectueuses
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	12
FIGURE 2 : <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades d’évolution	16
FIGURE 3 : <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades d’évolution	18
FIGURE 4 : <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades d’évolution	20
FIGURE 5 : <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades d’évolution	22
FIGURE 6 : <i>Plasmodium knowlesi</i> à différents stades d’évolution.....	25
FIGURE 7 : Anophèle femelle prenant son repas sanguin	27
FIGURE 8 : Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i>	32
FIGURE 9 : Principe d’un test de détection d’antigène.....	44
FIGURE 10 : Performance des tests diagnostiques rapides du paludisme en phase 2 des séries 1 et 2	50
FIGURE 11 : Réalisation du frottis mixte.....	76
FIGURE 12 : Mode opératoire du test FIRST REPONSE <i>Malaria Ag.</i> (HRP2 / pLDH)	79
FIGURE 13 : Lecture du test FIRST REPONSE <i>Malaria Ag.</i> (HRP2 / pLDH)	79
FIGURE 14 : Répartition des patients selon le sexe	87
FIGURE 15 : Répartition des patients en fonction de la température	89
FIGURE 16 : Répartition des patients en fonction de la prise antérieure d’antipaludique	91
FIGURE 17 : Répartition de la goutte épaisse en fonction du sexe.....	94
FIGURE 18 : Répartition de la goutte épaisse en fonction des classes d’âge	95
FIGURE 19 : Répartition des patients en fonction de la goutte épaisse et de la température	96
FIGURE 20 : Répartition des patients en fonction de la parasitémie.....	97

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Données sur le test de diagnostic rapide évalué	81
TABLEAU II: Données pour le calcul des paramètres d’efficacité des tests de diagnostic rapide	82
TABLEAU III: Critères d’efficacité d’un test de diagnostic rapide selon l’OMS	84
TABLEAU IV : Répartition des patients selon l’âge	88
TABLEAU V: Répartition des patients en fonction des signes cliniques	90
TABLEAU VI: Répartition des patients suivant l’antipaludique utilisé et la posologie.....	92
TABLEAU VII: Résultat du QBC en fonction de la goutte épaisse.....	93
TABLEAU VIII: Résultat du frottis sanguin par rapport à la goutte épaisse.....	93
TABLEAU IX: Répartition des espèces parasitaires selon les résultats du frottis sanguin	94
TABLEAU X: Répartition de la parasitémie selon les classes d’âge	98
TABLEAUXI: Sensibilité aux parasitémies supérieures à 200 parasites/ μ l de sang et spécificité du test FIRST REPONSE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2/pLDH).....	99
TABLEAU XII: Sensibilité aux parasitémies de 200 parasites/ μ l de sang du test FIRST REPONSE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2/pLDH)	100
TABLEAU XIII: Efficacité du test FIRST REPONSE <i>Malaria Antigen Pf</i> (HRP2/pLDH)	101
TABLEAU XIV : Temps de réalisation des différents examens.....	102

INTRODUCTION

Le rapport sur le paludisme de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) montre que plus de la moitié (57) des 106 pays où la maladie sévissait en 2000 ont réussi en 2015 à réduire d'au moins 75% les nouveaux cas de paludisme. Dans le même laps de temps, 18 pays ont obtenu une diminution de 50% à 75% du nombre des cas de paludisme.

A l'échelle mondiale, le nombre estimé de cas de paludisme a été ramené de 262 millions en 2000 à 214 millions en 2015 [68].

Aussi, le nombre de décès dus au paludisme est passé, selon les estimations, de 839.000 en 2000 à 438.000 en 2015.

Chez les enfants de moins de 5 ans, la mortalité liée au paludisme a reculé de 723.000 en 2000 à 306.000 en 2015. Cette baisse a été obtenue en majeure partie dans la région africaine de l'organisation mondiale de la santé (OMS) [68].

L'évolution mondiale du paludisme illustre les progrès accomplis dans la lutte contre la maladie au niveau des pays et au niveau régional. Ainsi depuis 2000, l'incidence du paludisme et le taux de mortalité ont baissé de 37% et 60% respectivement. On estime à 6,2 millions le nombre de décès évités depuis l'année 2000 [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) en Côte d'Ivoire 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 à domicile [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 des endroits où le manque de ressources ou la nécessité d'une action urgente limite temporairement son application [56].

Toutefois, l'insuffisance de laboratoires en Côte d'Ivoire et les contraintes liées à la réalisation de la goutte épaisse et du frottis sanguin ont conduit le PNLN, dans le premier volet de ses recommandations et l'OMS à reconnaître les tests de diagnostic rapide (TDR) comme faisant partie des examens permettant la confirmation du paludisme.

Cependant, avant l'utilisation de ces tests dans une région donnée, il convient de les évaluer.

C'est dans ce cadre que le PNLN (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-Mycologie 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 «FIRST REPONSE[®] *Malaria Ag.pLDH/HRP2 combo Test* ».

L'objectif général était donc d'évaluer le test «FIRST REPONSE[®] *Malaria Ag.pLDH/HRP2 combo Test* ».

Les objectifs spécifiques étaient de :

- 1- Déterminer les performances techniques du test « FIRST REPONSE[®] *Malaria Ag.pLDH/HRP2 combo Test* » : 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 « FIRST REPONSE[®] *Malaria Ag.pLDH/HRP2 combo Test* » : 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.

PREMIERE 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 (*Plasmodium knowlesi*) est décrite depuis peu en Asie du sud-est [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 anti plasmodiales 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 anti malarique 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., 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 [63]. 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.

Malaria 2015

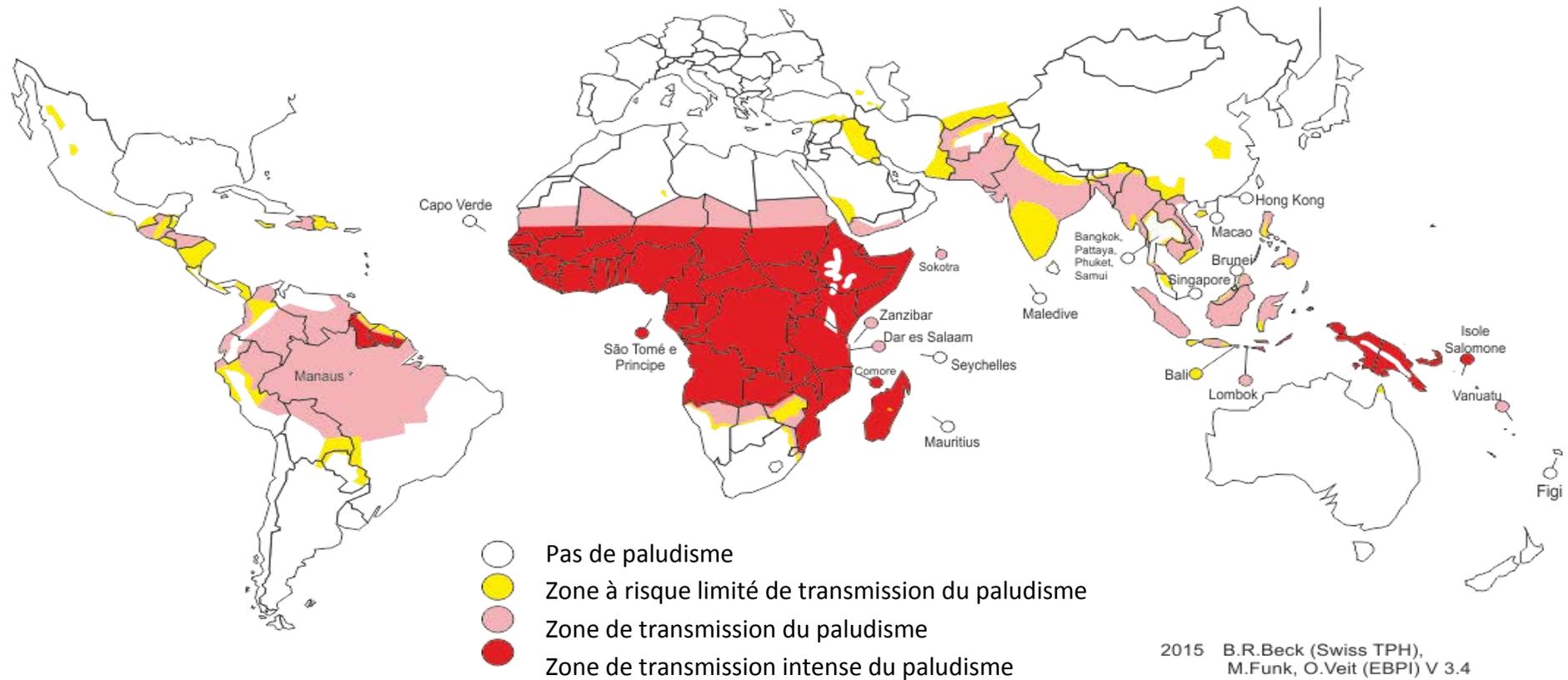


Figure 1 : Répartition géographique du paludisme [71]

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 (IgG) 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'IgG spécifiques des AVS exprimés par les parasites adhérant au placenta (AVS-PAP). A la suite de l'exposition aux AVS-PAP, des IgG 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.

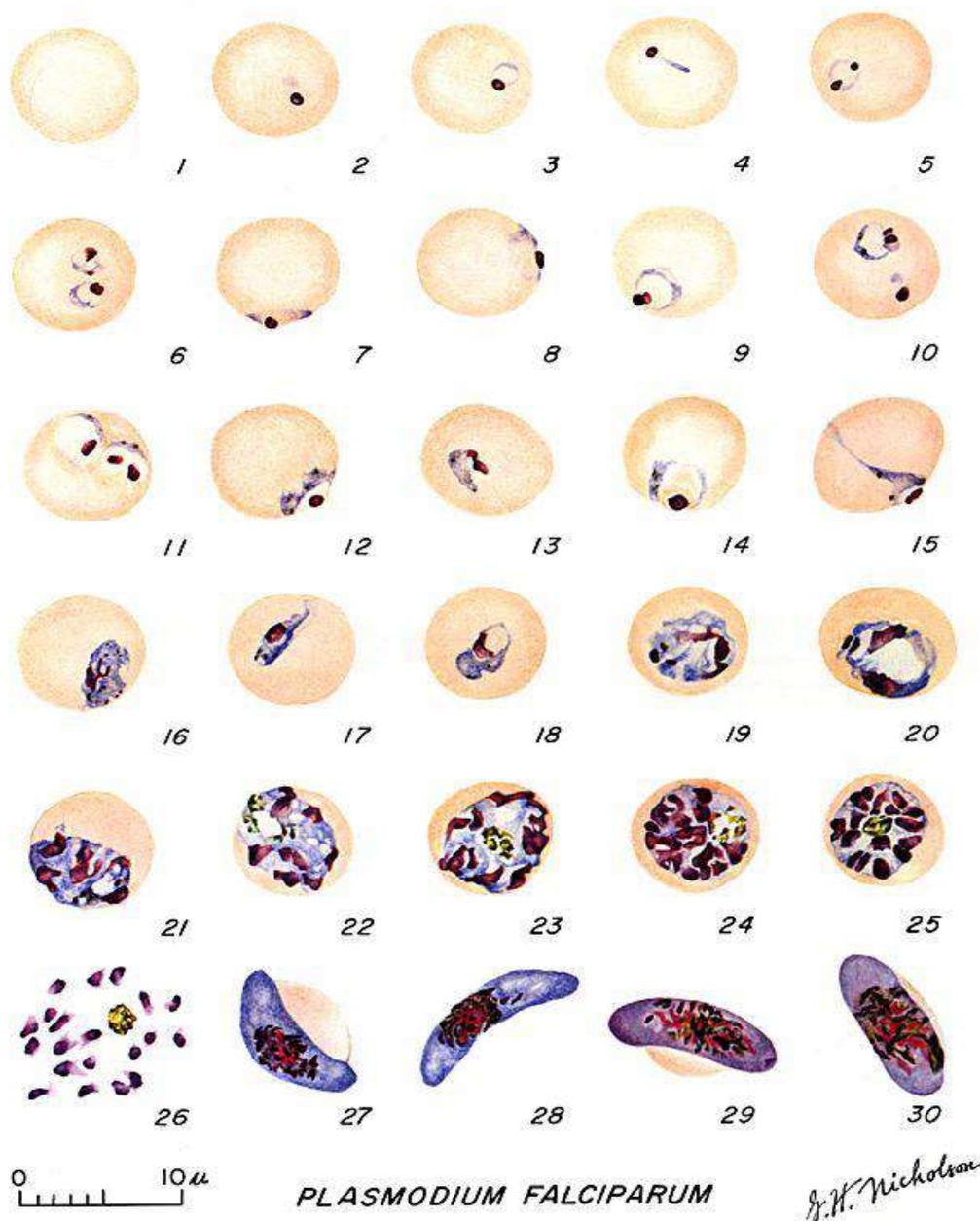
Son cycle exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures, parfois moins, et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux et principalement encéphaliques.

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.

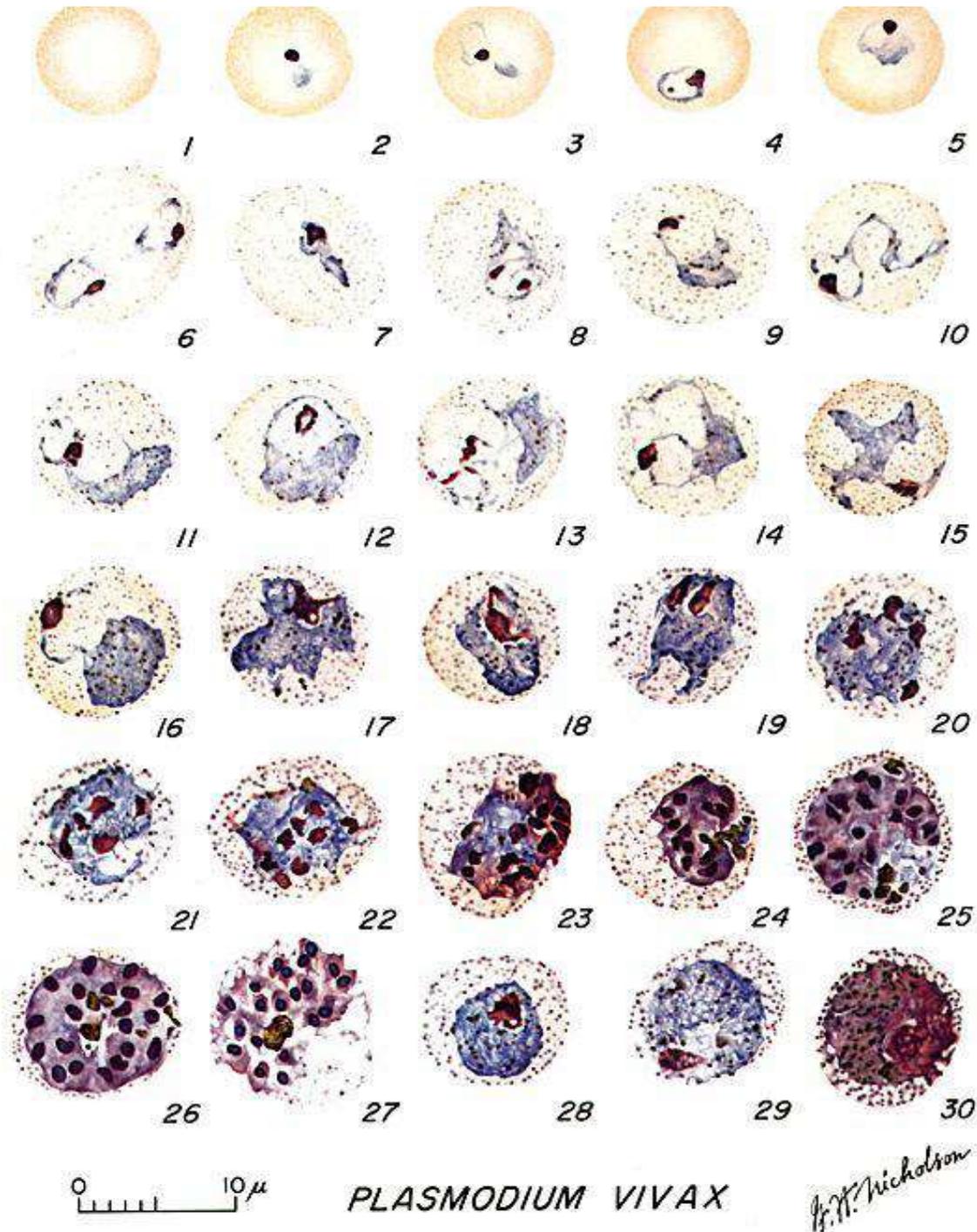
Sa schizogonie érythrocytaire dure 48 heures

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.

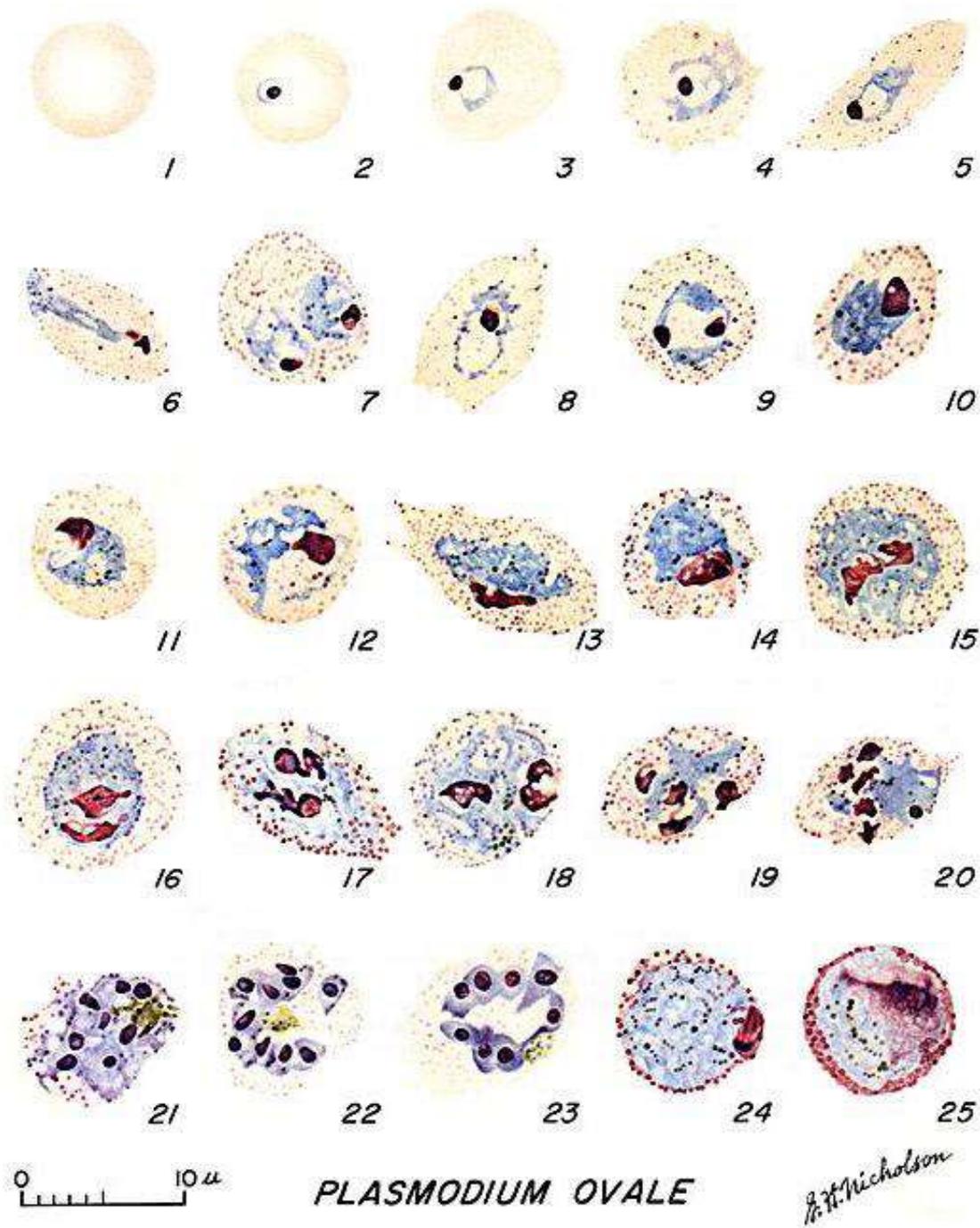
Son cycle exo-érythrocytaire dure de 15 jours à plusieurs mois.

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.

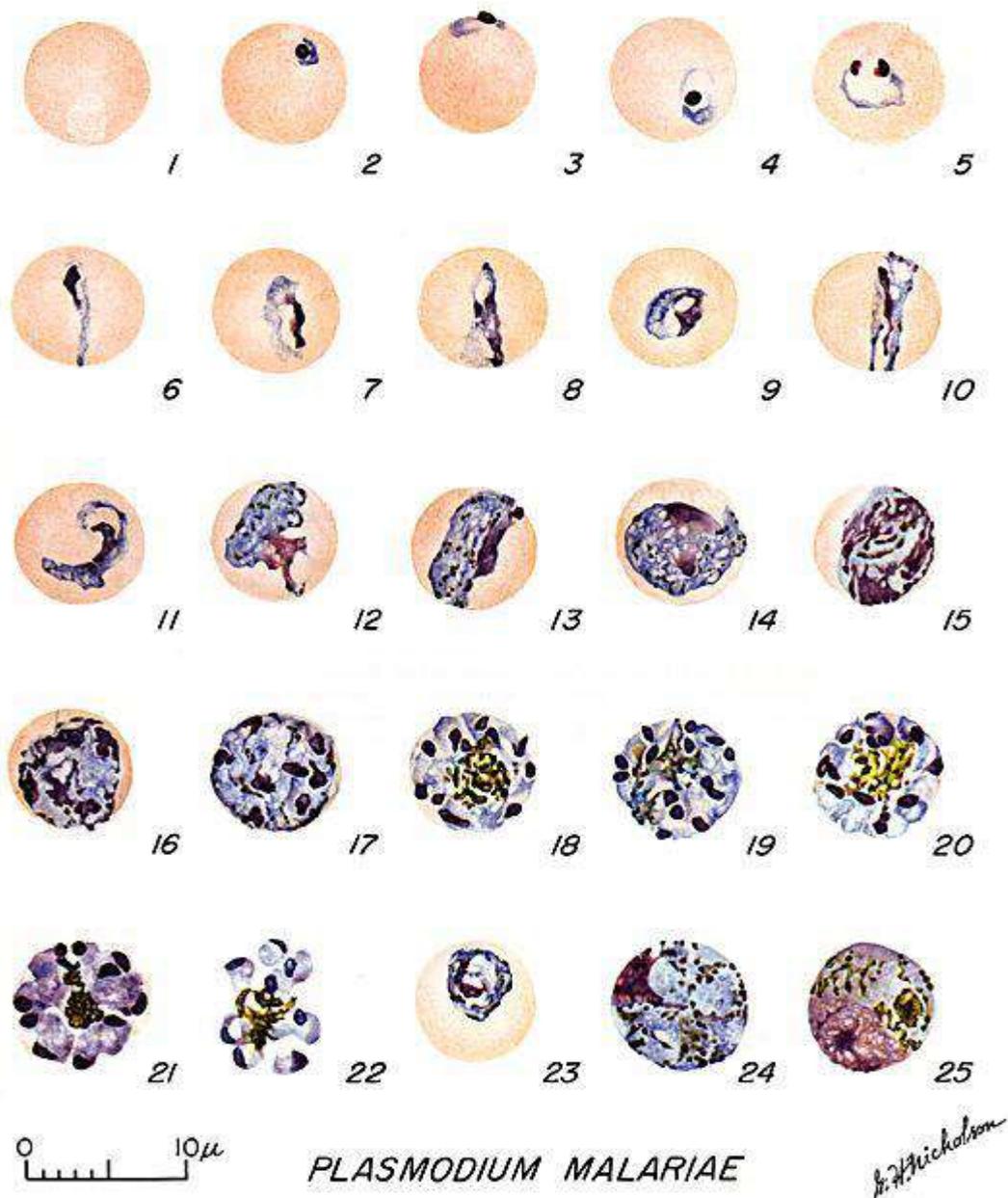
Son cycle exo-érythrocytaire dure 18 à 40 jours.

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 : Gamétocyte 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.

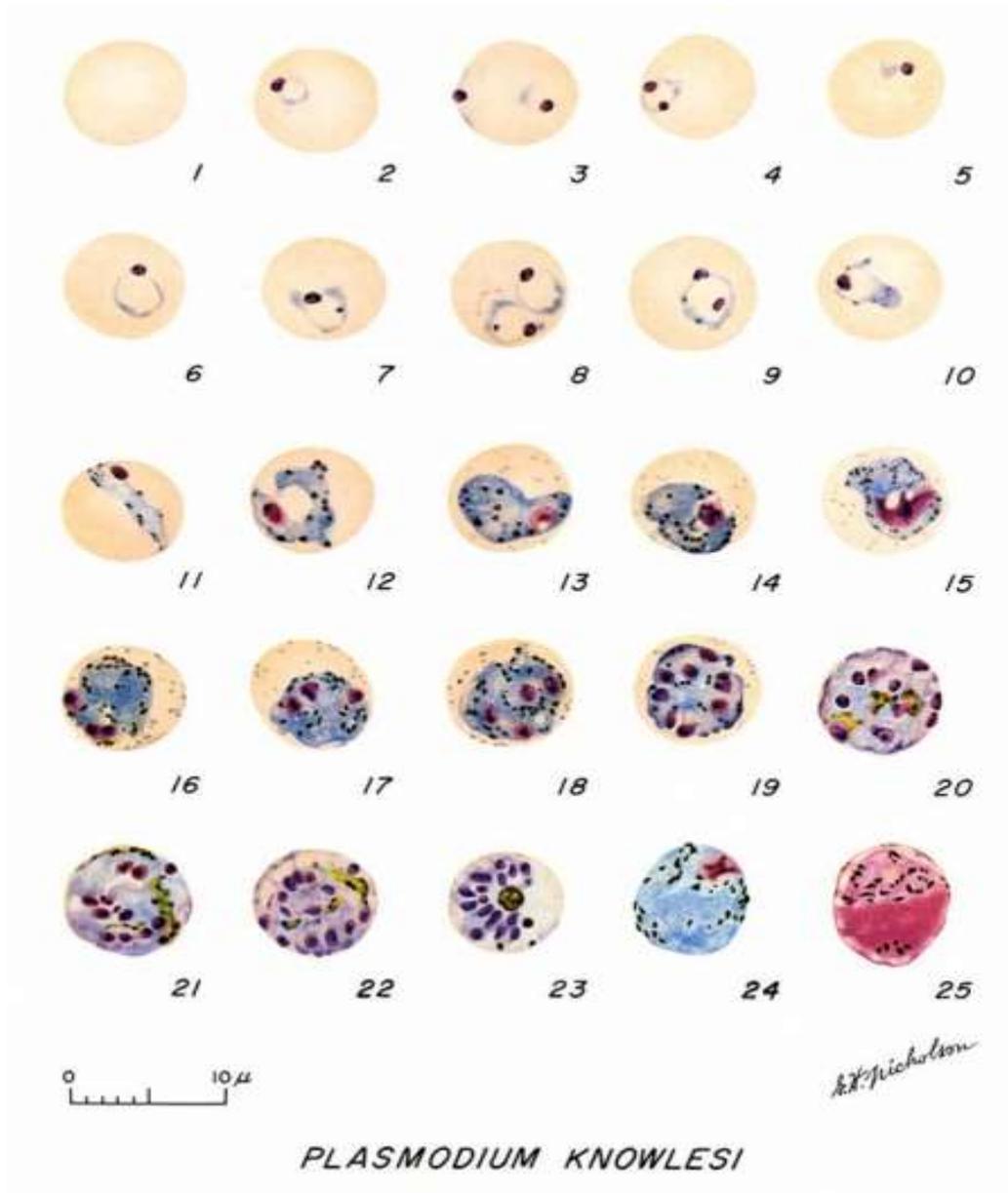
Ainsi *P. knowlesi* n'a émergé qu'en 2004 (Borneo). Pk cause, chez les hommes exposés au milieu forestier, des accès de paludisme à cycle court (24h), fièvre quotidienne, pas de récurrences. Pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance ; des formes létales sont observées [7, 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 gamétoocyte 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 gambiae* ;
- *Anopheles arabiensis* ;
- *Anopheles funestus*.

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



Figure7 : 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 suc 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 la 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 27). 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.5.5. 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.5.6. 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*.

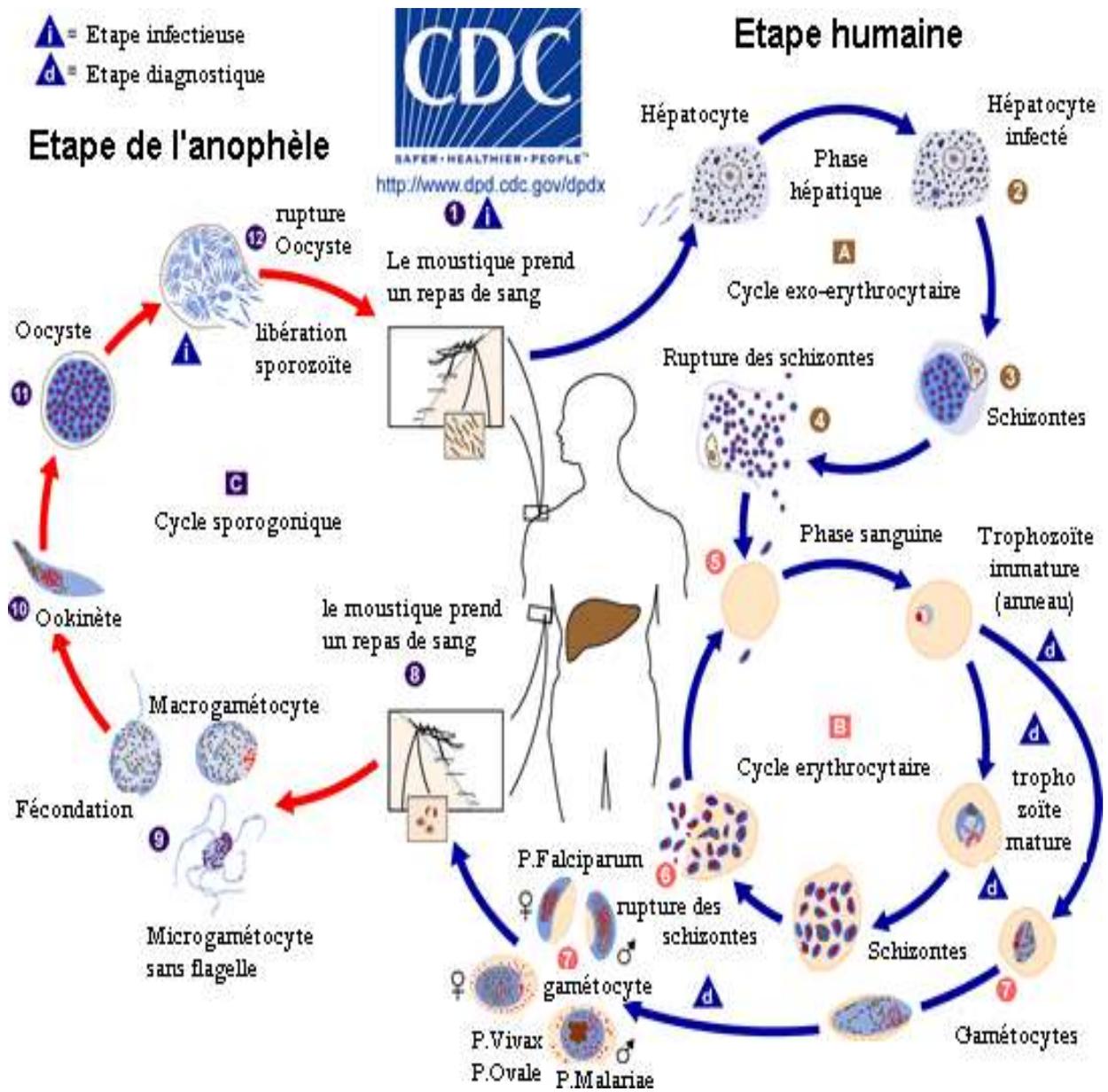


Figure 8 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [18]

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 du *Plasmodium* 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 anoxie 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 hypertriglycémie 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 immunochromatographique ou test 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 hématocrite 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.1.1.5. 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.

Tests sérologiques [31]

Ce sont des tests de mise en évidence indirecte de la présence du *Plasmodium* dans un organisme. Ils permettent de faire le diagnostic du paludisme, non pas 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 immunoenzymatique 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 prioritaires, 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 (HRP2, pLDH pan spécifique et l’Aldolase) [47].

VII.1. Principe [70]

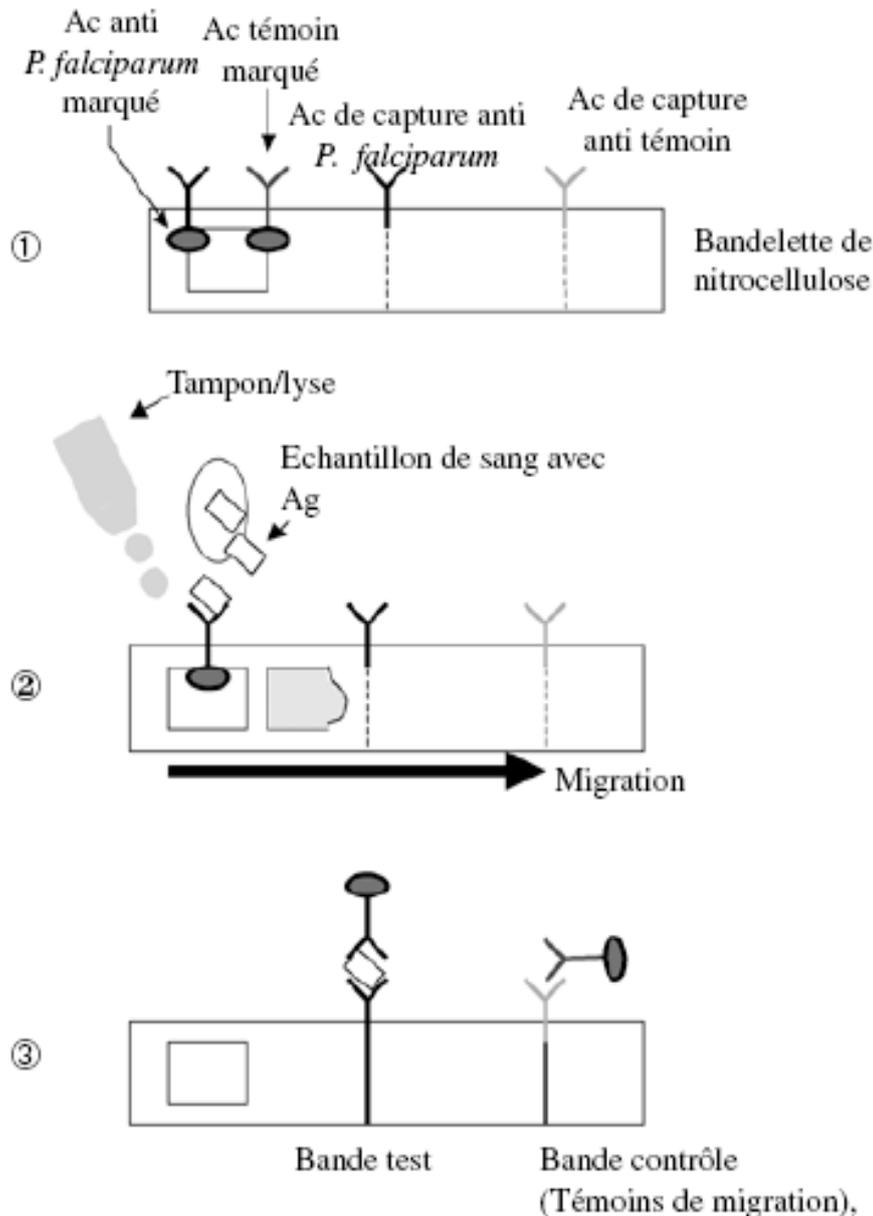
Le principe des différents tests est globalement superposable et repose sur l’immunochromatographie : l’échantillon à tester (quelques microlitres de sang total obtenu à partir de sang capillaire ou de sang veineux) est déposé à l’une des extrémités d’une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique ou en carton. Si l’antigène recherché est présent (HRP2, 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'HRP2 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'immunochromatographie.

Cette protéine soluble a été la première à être utilisée pour l'utilisation 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'électron 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 identifiée, 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 isoenzymes : 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'HRP2, 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 des anticorps dirigés contre les antigènes suivants :

- HRP2 seule (*P. falciparum*) ;
- HRP2 et Aldolase (*P. falciparum* ou coinfections à *Plasmodium*) ;
- pLDH spécifique de *P. falciparum* (pLDH-Pf) et pLDH pan spécifique (permettent de distinguer les infections à *P. falciparum* ou coinfections à *Plasmodium*) ;
- HRP2 et pLDH pan spécifique ;
- HRP2, 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.

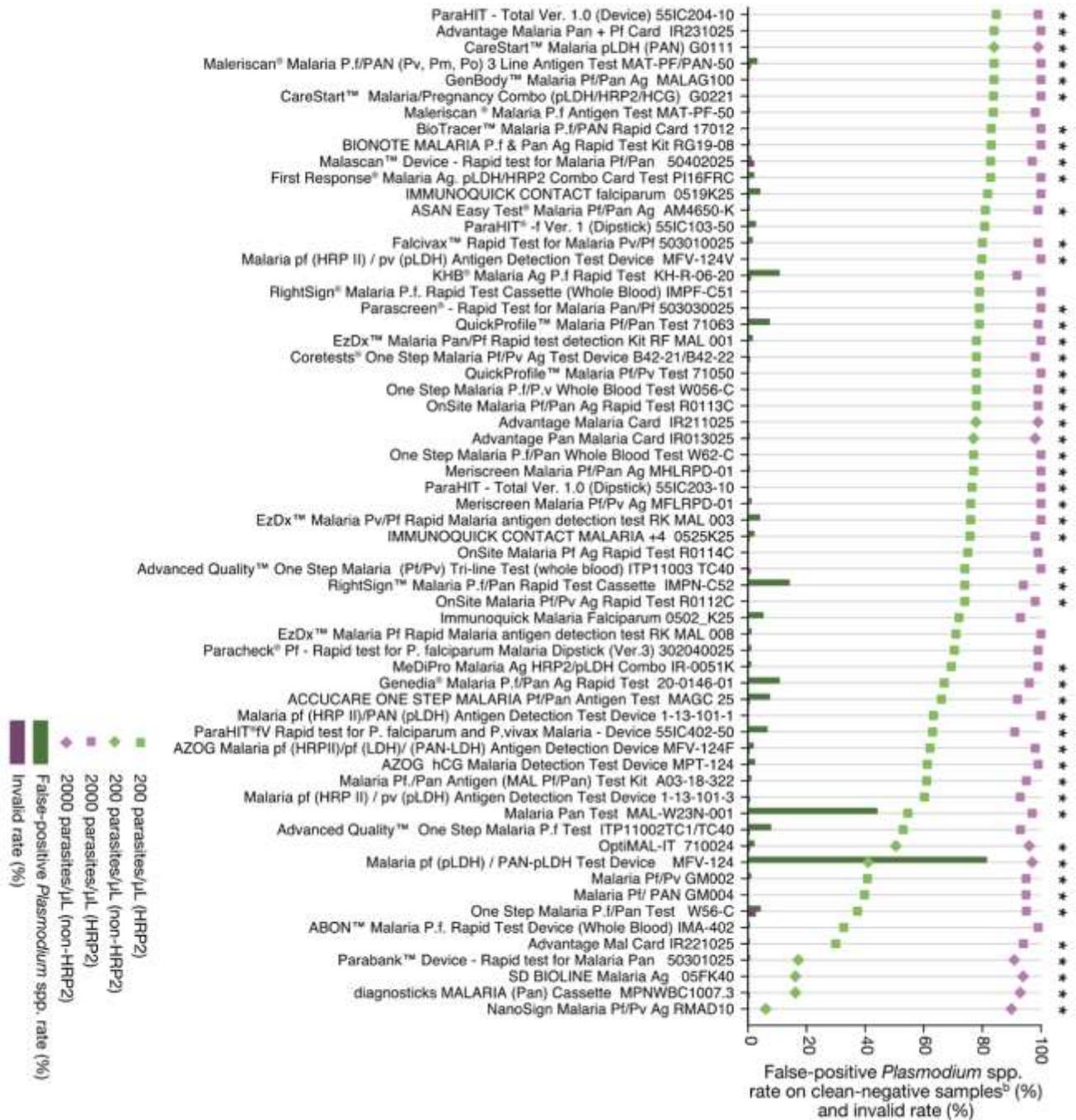


Figure 10 : Performance des tests diagnostiques rapides du paludisme en phase 2 des séries 3-6 [67]

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 dans la zone géographique.

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.

Cela 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 coinfection 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 déceler uniquement *P. falciparum* est en général indiqué, compte tenu de son coût inférieur. Dans cette catégorie, la plupart des TDR du commerce identifient la HRP2.

❖ **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]

Dans cette étude, nous n'entrerons pas 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.

Les tests rapides antigéniques sont simples d'utilisation, rapides et d'un apport précieux en poste isolé. Cependant, les tests rapides ont des limites :

VII.4.6.1. Problème des faux négatifs

Le problème des faux négatifs apparaît face à certaines situations :

- lorsque les gamétocytes prédominent ;
- faible parasitémie ;
- 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 HRP2 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 IgG 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'équipement 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*, *P. ovale* et *P. knowlesi*.

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 (*Artemisia annua*L.), en Chine, en 1971. C'est un sesquiterpène lactone peroxyde. Il possède une activité schizonticide, et est actif sur les stades intra érythrocytaires.

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 intraérythrocytaires. Il existe des souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine [14]. Le PNLP ne recommande plus l'usage de ce médicament.

▪ L'Amodiaquine

C'est un schizonticide intraérythrocytaire qui possède une bonne et rapide absorption digestive. L'amodiaquine est utilisée en combinaison avec l'artésunate dans les 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 luméfántrine 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 Luméfántrine

C'est un schizonticide utilisé en association avec les dérivés de l'artémisinine (l'artéméther) 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 schizontocides d'action lente. Ces médicaments empêchent l'hématozoaire de transformer l'acide para-amino-benzoïque 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* chloro-quinorésistant [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 200 mg 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-Luméfantrine (Coartem[®]) ;
- Artésunate-Amodiaquine (Co-spherunat[®]) ;
- Artésunate-Méfloquine (Artequin[®]) ;
- Dihydroartémisinine-Pipéraquine (Duo-cotecxin[®]);

-Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (Co-artinate 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 PNLP 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 + 10 mg/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 25 mg/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.

Lorsque les traitements de première et deuxième intention ne sont pas disponibles, utiliser l'une des trois combinaisons suivantes recommandées par l'OMS :

- Artésunate + méfloquine ;
- Dihydroartémisinine + pipéraquline ;
- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine.

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 : 160 mg en IM le 1^{er} jour puis 80 mg 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 12 mg/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 hyperactive, le traitement va reposer sur l'utilisation de la combinaison Artésunate + Amodiaquine en une cure, puis l'utilisation de la Sulfadoxine – Pyriméthamine en une dose tous les 15 jours pendant 6 mois.

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

L'antipaludique à utiliser est la combinaison Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/jour d'Artésunate et 10 mg/kg/jour d'Amodiaquine 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.

IX.3. Politique de prévention chez les groupes particuliers

En particulier en plus de l'utilisation régulière de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, le schéma de prévention du paludisme chez les groupes 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 raison de deux doses pendant la grossesse, aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse. Ces doses sont séparées d'au moins un mois.

Chez la séropositive (VIH) ne prenant pas de Cotrimoxazole en régime de prophylaxie primaire des infections opportunistes, une 3^{ème} dose sera donnée, un mois après la 2^{ème} dose.

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 admis 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.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

I. MATERIEL ET METHODES

1. MATERIEL

1.1 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’Anokoi-Kouté, la formation sanitaire d’Abobo Sagbé, le centre médical El Rapha dans la commune d’Abobo et formation sanitaire de Toit Rouge dans la commune de Yopougon ont servi de cadre pour les prélèvements. Ceux-ci ont été acheminés au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) pour la réalisation des examens biologiques.

L’étude de terrain, s’est déroulée de Juin à Juillet 2014.

1.2. Choix et présentation de la zone d’étude

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

- une insalubrité grandissante ;
- une absence 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.

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 ;
- A l'est, par la commune de Cocody ;
- A l'ouest, par la commune de Yopougon.

La population de la commune d'Abobo a été estimée à 1.500.000 habitants [63]. 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 absence 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 attién, avec deux saisons sèches et deux saisons de pluie. L'activité économique est essentiellement commerciale, avec un secteur informel très développé.

1.3. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de type transversale, 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 de Yopugon Toit Rouge ;

Une équipe de six (6) étudiants a été formée pour sillonner les différents centres de prélèvement.

1.4. 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, seront inclus dans notre étude sans distinction d'âge ni de sexe.

- **Taille de l'échantillon**

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

1.5. 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**).

I.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, on dispose d'un microscope optique de 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.

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 (les anticorps dirigés contre les antigènes des plasmodies).
 - une cassette contenant la bandelette imprégnée d'anticorps monoclonaux (**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'antipaludique.

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 un minimum de trois personnes. Ont été considérés comme négatifs :

- Pour le frottis sanguin et la goutte épaisse, après 30 minutes de lecture ;
- Pour le QBC, après 15 minutes de lecture ;
- Pour le test rapide, selon les recommandations du fabricant, après 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 15mm 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 (9 volumes 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.

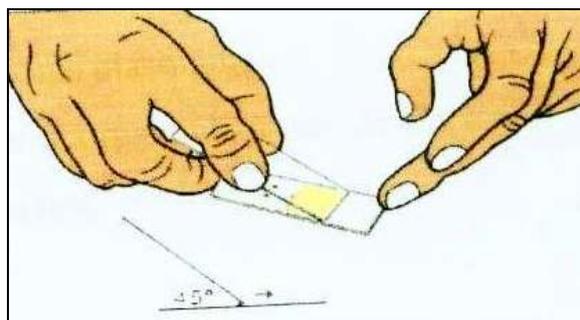
La lecture se fait au microscope à immersion (grossissement x 100).

II.2.1.3. Détermination de la parasitémie

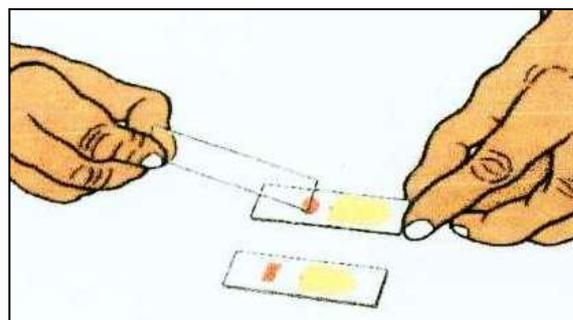
La goutte épaisse permet le diagnostic du paludisme et de déterminer la parasitémie. Celle-ci consiste à parcourir la lame tout en comptant simultanément le nombre de trophozoïtes et de leucocytes rencontrés. Soit N le nombre de trophozoïtes trouvés pour 200 leucocytes comptés, la parasitémie P est calculée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

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

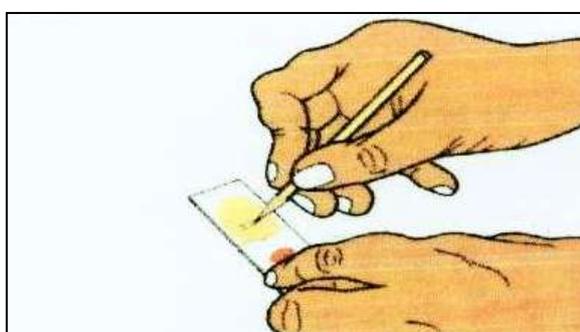
$P = (N \times 6.000)/200$ pour les adultes (avec une moyenne de 6.000 leucocytes/ μ l de sang).



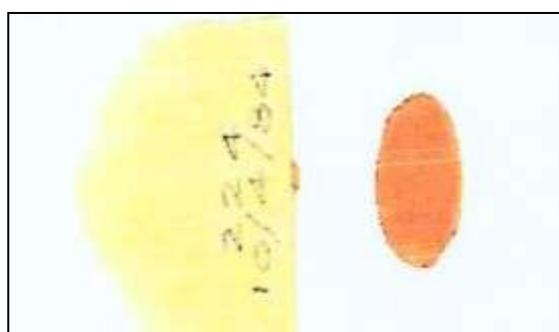
a) Étalement de la goutte de sang pour le FS



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 75 mm 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 20 mm de longueur.

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

Lecture

La lecture se fait au microscope à immersion (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) : FIRST REPONSE[®]

Malaria Ag.pLDH/HRP2

❖ Présentation du test

Contenu du kit

Chaque kit comprenait :

- Une notice d'utilisation en anglais (en espagnol et en portugais) ;
- 30 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 FIRST REPOSNE[®] Malaria Ag.pLDH / HRP2 utilise une réaction d'immuno-chromatographie. Il se présente sous forme de cassette contenant une bande de membrane, qui est pré-revêtu de deux anticorps monoclonaux comme deux lignes distinctes à travers une bande d'essai. Un anticorps monoclonal (ligne de test 2) est pan-spécifique à la lactate déshydrogénase (pLDH) des espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *malariae*, *ovale*), et l'autre ligne (ligne de test 1) se compose d'un anticorps monoclonal spécifique de l'histidine une protéine riche en 2 (HRP2) du *P. les espèces P. falciparum*. Cette cassette test comporte les lettres T1, T2, et C, qui désignent respectivement les deux lignes de test (1 ; 2) 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 FIRST REPONSE® Malaria Ag.(HRP2/pLDH)

❖ **Interprétation des résultats**

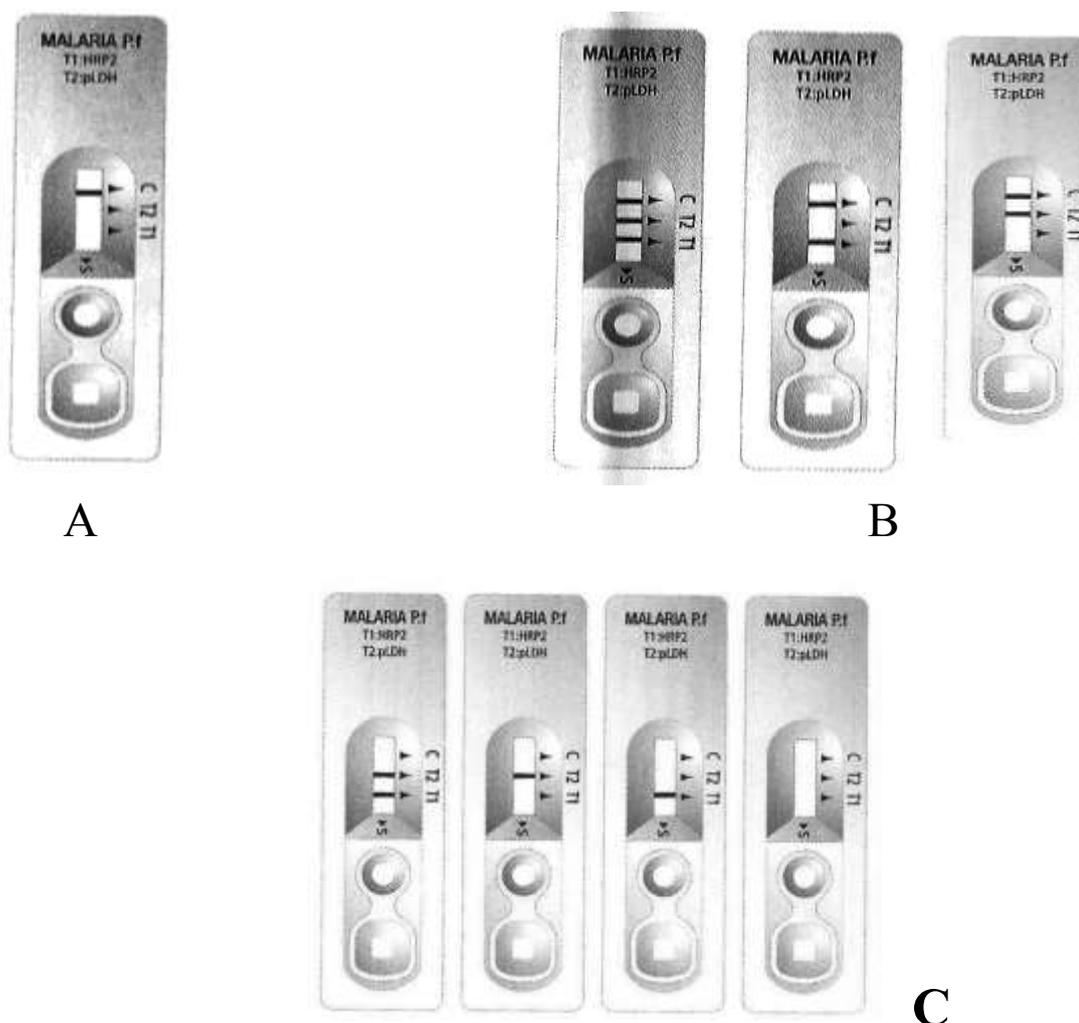


Figure 13 : Lecture du test FIRST REPONSE® Malaria Ag.(HRP2/pLDH)

Réaction négative (A) : une seule bande apparaît dans la région du contrôle (C)

Réaction positive (B) :

-la présence de deux bandes colorées (contrôle C et ligne de test T1) indique un résultat positif pour *P. falciparum* ou (contrôle C et ligne de test T2) indique un résultat positif pour les autres de *Plasmodium non falciparum*.

-la présence de trois bandes (contrôle C, ligne de test T1 et ligne de test T2) indique un résultat positif pour *P. falciparum*, ainsi que d'autres espèces de *Plasmodium non 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 (C) : absence de trait coloré dans la zone de contrôle C.

2.3. 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 200Tpz/ μ l, ont fait l'objet d'une dilution avec du PBS afin d'obtenir une parasitémie de 200Tpz/ 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 la dilution qui consiste à ramener toutes les parasitémies à 200Tpz/ μ l à l'aide du tampon PBS.

Par exemple, pour une parasitémie de 2 500Tpz/ 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 µl de sang pour (125-10), soit 115µl 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	Premier Medical Corporation led.
Numéro de lot	69L1613
Antigènes détectés	pLDH/HRP2
Espèces détectées	<i>P.f/P.v/P.m/P.o.</i>
Date de péremption	03/2016
Température de stockage	4 à 30 °C
Référence	116FRC30

P.f : *Plasmodium falciparum*

L'antigène HRPII est spécifique au *Plasmodium falciparum* et l'antigène pLDH est spécifique du genre *Plasmodium* donc détecte *Plasmodium falciparum* et des autres espèces.

Premier Medical Corporation led est une compagnie indonésienne spécialisée dans les tests de diagnostics médicaux.

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 de 5% d'erreur.

Pour $P < 0,05$, la proportion trouvée est dite statistiquement significative, et pour $P > 0,05$, la proportion est dite non significative au seuil de 5%.

II.4.2. Evaluation 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 III ci-dessous.

TABLEAU II : Données pour le calcul des paramètres d'efficacité des tests diagnostiques

	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 négatif

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 sera 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 de performances diagnostiques		Point obtenu	
		Oui	Non
Sensibilité [70]	$\geq 95\%$	1	0
Spécificité [70]	$\geq 90\%$	1	0
Score		2	2

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

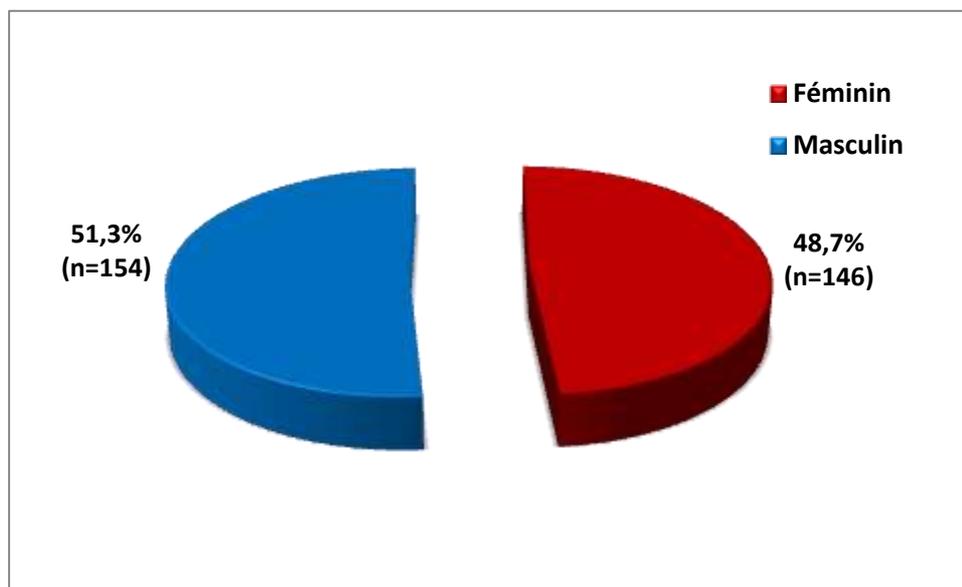


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe

I.2. Répartition de la population selon l'âge

TABLEAU IV : Répartition de la population selon l'âge

Dans notre étude, les patients étaient âgés de 1 mois à 69 ans.

La moyenne d'âge a été de 19 ans et 9 mois.

Les patients de moins de 5 ans ont été les plus nombreux avec une proportion de 27%.

Tranche d'âge (ans)	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±16,18** Mini = **1 mois** Maxi= **69 ans**

27% des patients sont âgés de **0-5 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.

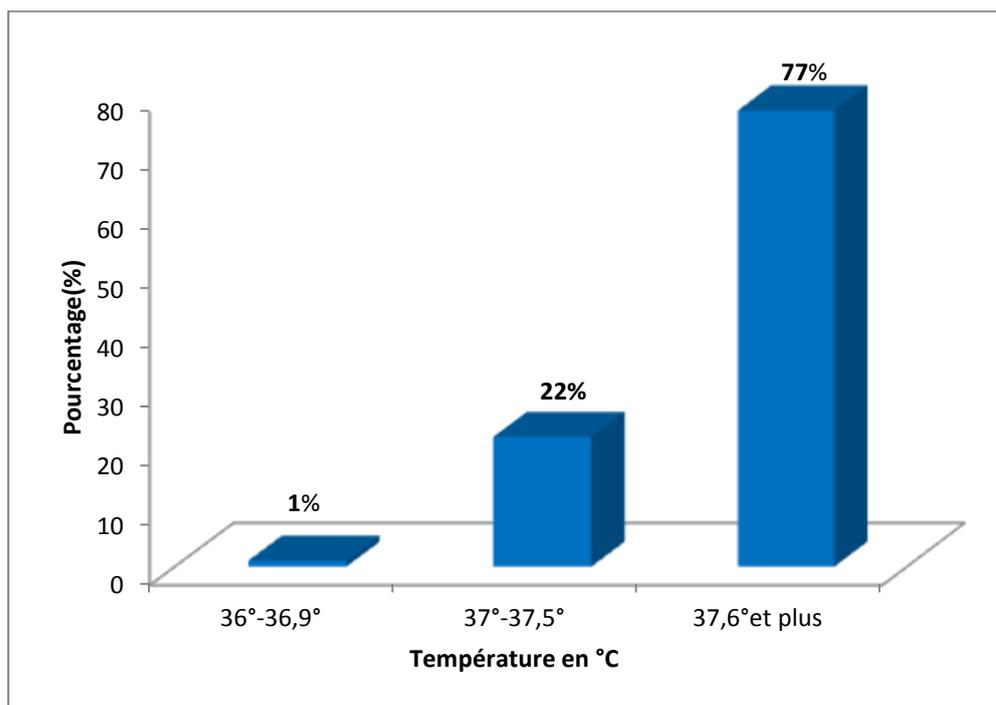


Figure 15 : Répartition des patients en fonction de la température

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 signes cliniques

Le tableau V résume la fréquence des signes cliniques observés dans notre étude.

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 représente l'ensemble des patients ayant reçu ou non un traitement antipaludique.

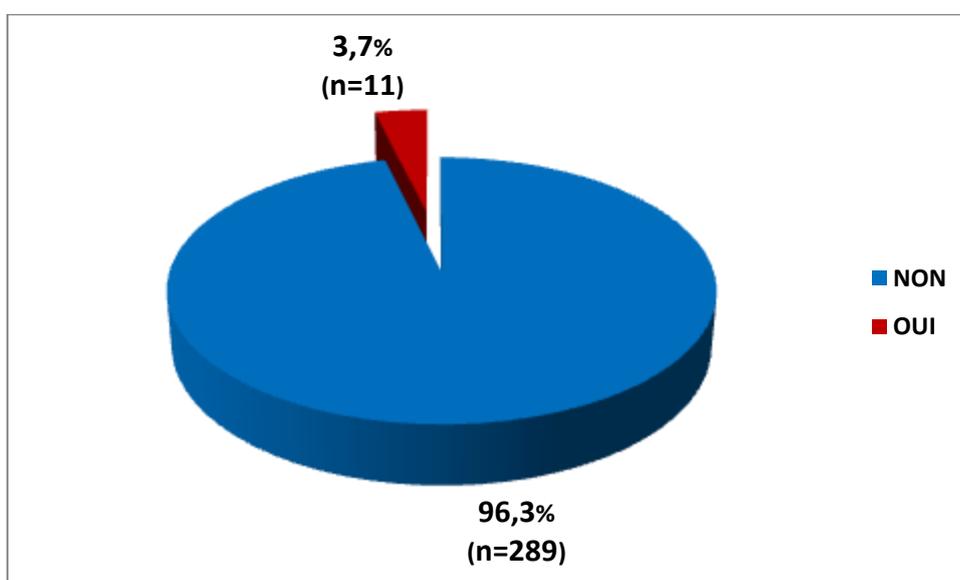


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la prise antérieure

d'antipaludique

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

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

Les différents antipaludiques utilisés par les patients avant la réalisation des tests sont résumés dans le tableau VI

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

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 injectable	3	25	3	0	0
Quinine	1	8,33	0	1	0

Plusieurs patients ayant reçu un traitement antérieur ont utilisé une CTA recommandée (91,66%) avec dans leur ensemble une posologie correcte.

IV. DONNEES BIOLOGIQUES

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

Les données des tests de références sont résumées dans les tableaux VII et VIII.

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 du frottis sanguin

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

		Test de référence GE		
		Positifs	Négatifs	Total
Frottis sanguin	Positifs	150	0	150
	Négatifs	0	150	150
	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>	147	100
<i>P.v, P.m, P.o</i>	0	0
Total	147	100

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

IV.3 : Répartition des espèces parasitaires selon les résultats du frottis sanguin.

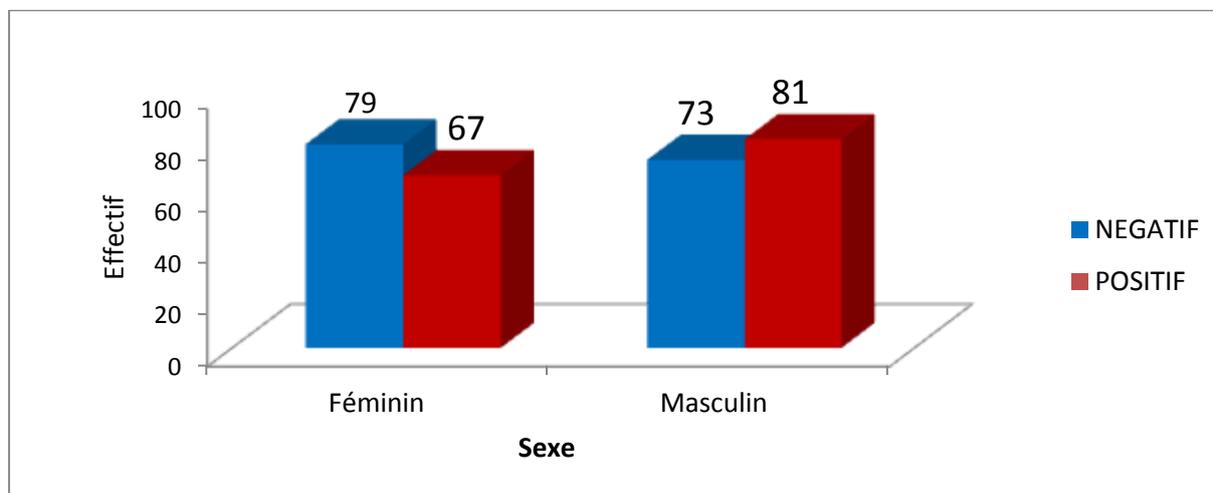


Figure17 : Résultat de la goutte épaisse en fonction du sexe

P=0,24 (différence non significative)

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.

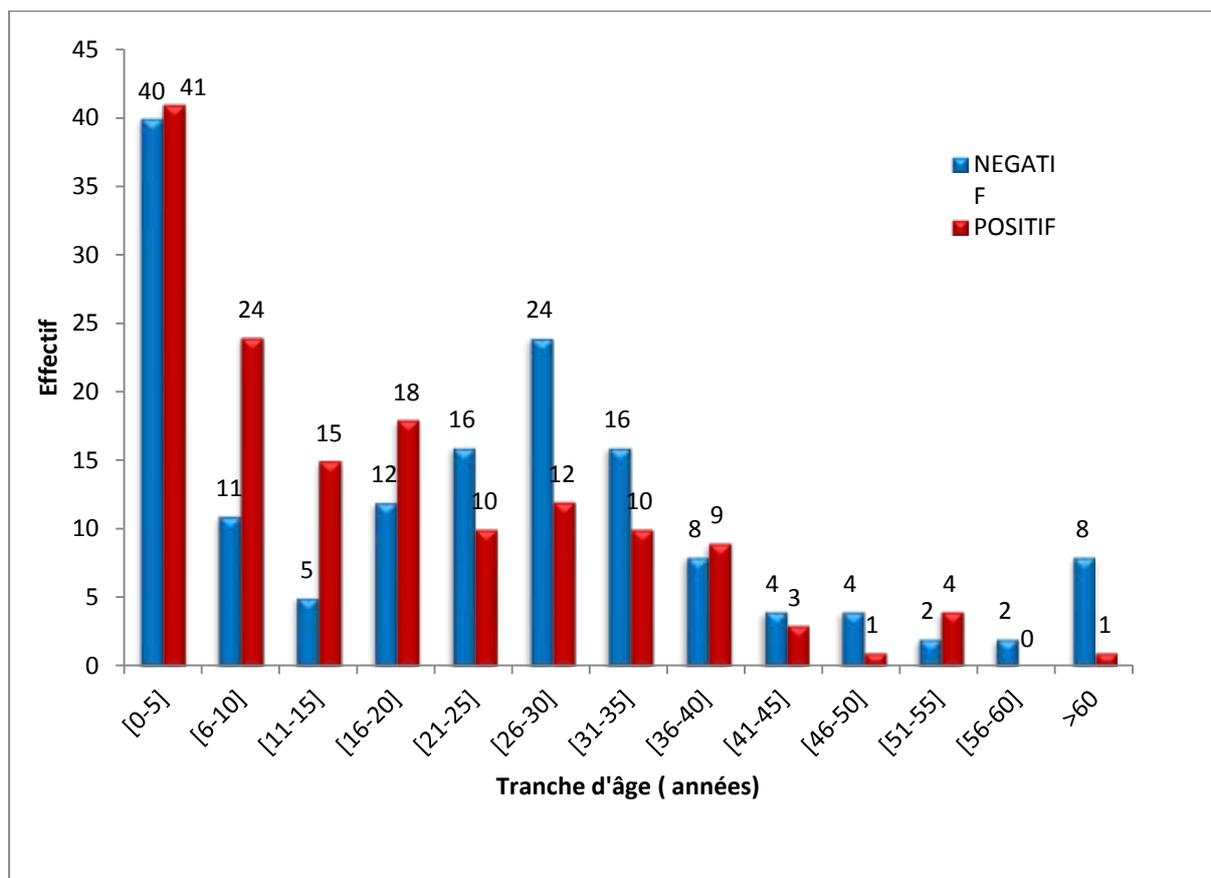


Figure 18: Répartition des patients suivant la classe d'âge et le résultat de la goutte épaisse

P=0,006 (différence significative)

Il y a une 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.

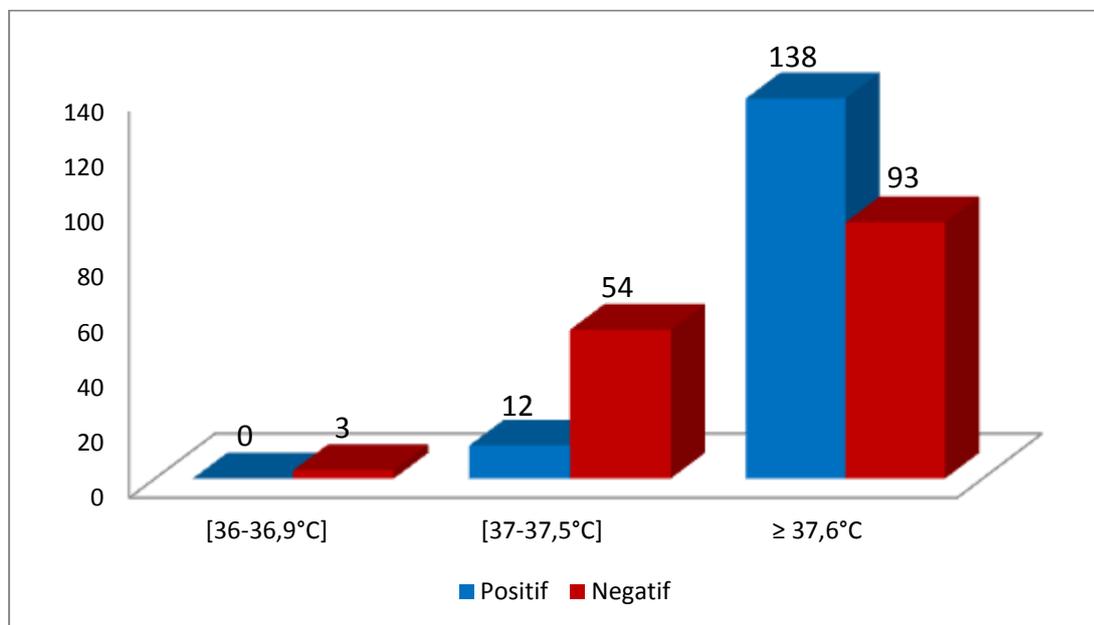


Figure 19: Résultat de la goutte épaisse en fonction de la température

P=0,0001 (différence significative).

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.

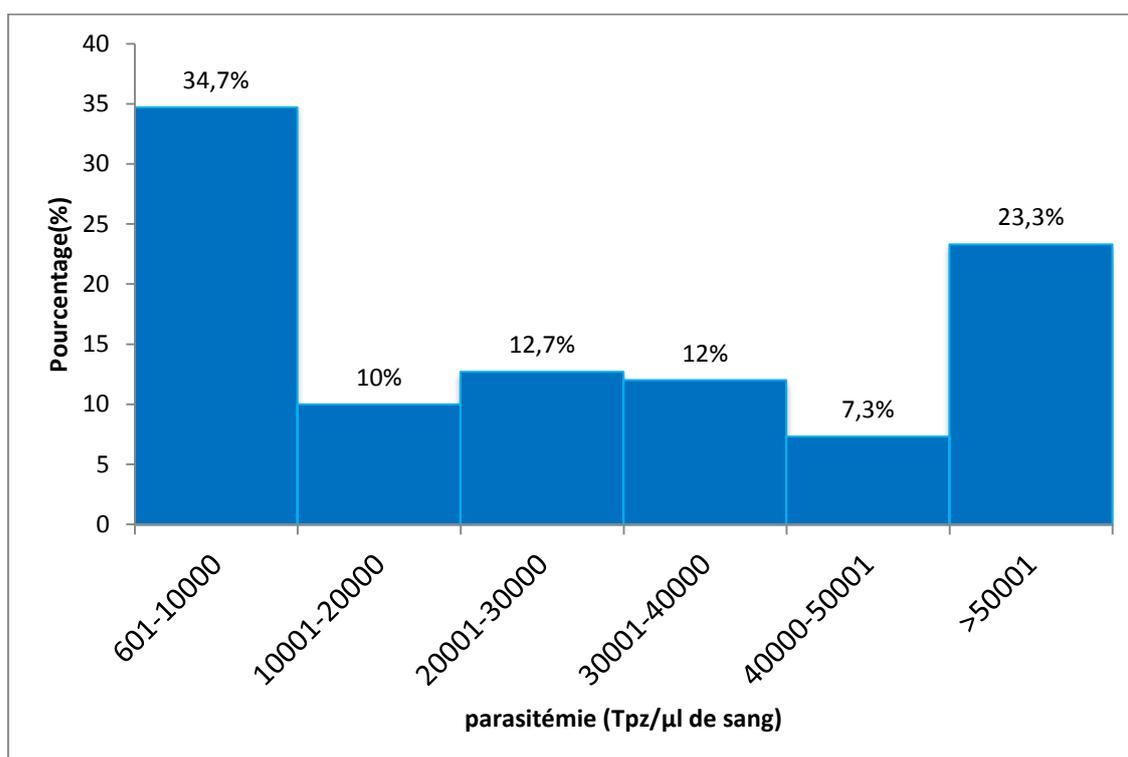


Figure20: Répartition des patients en fonction de la parasitémie

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

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

IV.7. Parasitémie et classe d'âge

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

PARASITEME AGE	601- 1000	10001- 20 000	20001- 30000	30001- 40000	40001- 50000	> 50001	TOTAL
[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

P=0,28 (différence non significative)

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 FIRST RESPONSE[®]

V.1. Performances du TDR aux fortes parasitémiés

TABLEAU XI : Sensibilité aux parasitémiés supérieures à 200 parasites/ μ l de sang et spécificité du test FIRST RESPONSE[®]

		Tests de référence GE et QBC		
		Positifs	Négatifs	Total
FIRST RESPONSE [®]	Positifs	148	0	148
	Négatifs	2	150	152
	Total	150	150	300

P=0,00001(différence significative)

Sensibilité : $148/150 = 98,67\%$.

Spécificité : $150/150 = 100\%$

Valeur prédictive positive : $148/148 = 100\%$

Valeur prédictive négative : $150/152 = 98,68\%$

Rapport de vraisemblance positive : $Se/1-Sp = 0$

Rapport de vraisemblance négative : $1-Se/Sp = 1,01$

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

TABLEAU XII : Sensibilité aux parasitémiés de 200 parasites/ μ l de sang du test FIRST REPOSE[®].

		Tests de référence GE et QBC
		Positif
FIRST RESPONSE [®] Malaria Antigen P.f	Négatif	26
	Positif	124
	Total	150

Sensibilité : $124/150 = 82,67\%$

La sensibilité aux faibles parasitémiés de 82,67%, elle parait moyenne.

V.3. Critères d'efficacité du TDR

TABLEAU XIII: Critères d'efficacité du test FIRST REPOSE®

Critères de performance diagnostique d'un test rapide		FIRST RESPONSE	
Sensibilité	≥ 95%	98,67	1
Spécificité	≥ 90%	100	1
Score	2		2/2

Critères de praticabilité		<i>First Response Malaria Antigen pLDH/ HRP2</i>	
Simplicité d'emploi	Nombred'étape ≤ 3	3	1
	Pas de reconstitution	Non	1
Présentation	≤ 25/boîte	30/boite	0
Stockage[65]	> 6°C (Hors réfrigérateur)	4-30°C	1
Rapidité d'exécution[41]	≤15mn	20 mn	0
Facilité de lecture	Agglutination ou colorimétrie	Colorimétrie	1
Score	6		4

Le test FIRST REPOSE® a obtenu un score de 2/2 pour les critères de performance diagnostique et de 4/6 pour les critères de praticabilité.

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 REALISATION DES DIFFERENTS EXAMENS

TABLEAU XIV : Temps de réalisation des différents examens

	Réalisation sans lecture	Lecture positive	Lecture négative	Réalisation avec lecture positive	Réalisation avec lecture négative
GE	45 min	5 min	30 min	50 min	1h 15 min
FS	30 min	5 min	30 min	35 min	1h 00 min
QBC	8 min	3 min	15 min	11 min	23 min
TDR	5 min	4 min	20 min	9 min	25 min

La durée moyenne de réalisation du test FIRST REPONSE[®] est de 5 min tandis que celles de la GE, du FS et du QBC sont respectivement de 45 min, 30 min et 8 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 26,66% (**40/150**) des patients ayant eu une goutte épaisse positive.

Cette prédominance du paludisme chez les enfants âgés de 0 à 5 ans confirme bien les différents rapports de l'OMS [72] et du PNLP [26], qui relèvent 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% d'entre eux avaient une température supérieure 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.

Cela 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 ou encore le malade pourrait antérieurement avoir 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% de 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 ainsi pour les besoins de l'étude puisque nous avons au préalable prédéfini pour notre échantillonnage, 150 sujets positifs à la goutte épaisse 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 prouvent 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 rapportées 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**). Cela 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 FIRST REPONSE[®] est de 5 min tandis que celles de la GE, du FS et du QBC sont respectivement de 45 min, 30 min et 8 min (**tableau XV**).

VABOU [62] en 2013 a rapporté 5 mn 09 s pour la réalisation du test FIRST REPONSE[®]. Notre test a été déclaré négatif après 20 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 (4 min).

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 98,67%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 98,68% avec le test FIRST REPONSE *Malaria Ag. (HRP2 / pLDH)* aux parasitémies supérieures.

Nos résultats sont comparables à ceux de VABOU [62] qui a obtenu pour le test FIRST REPONSE *Malaria Ag. (HRP2 / pLDH)* 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 82,67% (**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 du test FIRST REPONSE[®] est faite en trois étapes et présente un délai d'attente un peu long 20 minutes, avec des températures de stockage adaptées aux zones tropicales, cas de la Côte d'Ivoire (**tableau XIV**). Cependant, la notice d'utilisation n'est pas en français et le nombre de test par boîte est de 30 (supérieur à la norme qui est de 25 par boîte), ce qui ne respecte également pas les normes prescrites par l'OMS.

Avec un score de 2/2 pour les performances diagnostiques et de 4/6 pour les critères de praticabilité, le test FIRST REPONSE satisfait aux recommandations de l'OMS.

V.3. Rapport de vraisemblance

La valeur du rapport de vraisemblance positif est de zéro (inférieur à 10) et celle du rapport de vraisemblance négatif de 1,01 (supérieur à 0,1). Ce qui permet de dire que la probabilité est assez importante pour un test positif de FIRST REPOSE[®] de conclure en la présence du paludisme et pour un test négatif de ce même test de conclure en l'absence de la maladie.

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 lesquelles, l'introduction des tests rapides dans l'arsenal du diagnostic biologique du paludisme.

C'est dans ce cadre qu'il a été entrepris d'évaluer les performances du test FIRST REPONSE[®], 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 38°C ont été observées chez 55% 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 FIRST REPONSE[®] est apparu plus court que celui de la goutte épaisse lorsque le résultat était positif.

Au vu de la sensibilité (98,67%), de la spécificité (100%), de la valeur prédictive positive (100%), de la valeur prédictive négative (98,68%) en comparaison avec les critères de qualité définis par l'OMS pour le TDR, nous pouvons affirmer que le FIRST REPONSE[®] s'avère performant. Ainsi avec sa bonne sensibilité sa facilité d'utilisation le test FIRST REPONSE[®] Malaria Antigen pLDH/HRP2 semble être un bon test rapide de diagnostic du paludisme pour les pays très endémiques disposant de peu de laboratoires capables de réaliser les techniques classiques de diagnostic biologique à savoir le QBC, la goutte épaisse et le frottis sanguin.

La valeur importante des rapports de vraisemblance du FIRST REPOSE[®] (positif et négatif) confirme notre conclusion.

Toutefois, le conditionnement devrait être revu pour respecter le nombre de 25 tests par boîte.

RECOMMANDATIONS

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

❖ **Aux autorités politiques et administratives :**

- Veiller à accroître l'offre des services de santé et à améliorer l'accessibilité aux services de santé;
- Promouvoir l'usage et la fréquentation effective de nos infrastructures sanitaires par les populations.

❖ **Aux autorités sanitaires**

- Assurer le suivi et l'évaluation des TDR après leur introduction effective dans nos systèmes 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 fabricants des tests rapides**

- Améliorer la praticabilité du test rapide FIRST REPONSE[®]
- Traduire la notice en Français,
- ramener le nombre de tests à maximum 25 par boîte et le délai d'attente de 20 minutes à 15 minutes.

❖ **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.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

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

Paludisme et OMS : risque de Paludisme (selon l'OMS). (Consulté le 02/06/2015)

<<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, 1425/10

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 13/05/2015)

<<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. Edition 2013

Abidjan : PNLP, 2013. P 13-19.

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.MicrobialRev. 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 02/06/2015).

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

30-DIAGNOSTIC DU PALUDISME

(Consulté le 25/06/15).

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

31-DIAGNOSTIC DU PALUDISME

(Consulté le 30/05/15)

<<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. (Consulté le 05/05/2015)

<<http://www.cdc.gov/eid>>

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., NOZAIIS 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 CellBiol. 1986, 103: 1269-1277.

42- INSTITUT NATIONAL DE STATISTIQUE. Abidjan

Recensement général de la population et de l'habitat : 2014

Abidjan : INS, 2014.

43- KNELL

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(Artemiam) 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 09/06/2015).

<<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 14/06/2015).

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

49- MALARIA: HISTORIQUE

Royal Perth Hospital. (Consulté le 25/05/15)

<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 (Tai 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 24/05/2015)

<[http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/ressource-centre/report brochures/docs/ producttestingsummary French.pdf](http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/ressource-centre/report_brochures/docs/producttestingsummary_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 risk 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 17/05/2015).

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- INSTITUT NATIONAL DE STATISTIQUE. Abidjan

Population d'abobo estimation mai 2014 (Consulté le 17/05/15)

www.ins.ci/n/documents/population_des_communes.pdf

66- INSTITUT NATIONAL DE STATISTIQUE. Abidjan

Population de Yopougon estimation mai 2014 (Consulté le 17/05/15)

www.ins.ci/n/documents/population_des_communes.pdf

67- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva.

Malaria Rapid Diagnostic, Test Performance; Results of WHO Malaria RTD Product Testing: Summary Rounds 3-6. (2014-2015). (consulté le 22/07/2015)

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

68- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva

World Malaria Report 2015.

Geneva: WHO – Global Malaria Program, 2015. 242p

<www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2015/en>

69- 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.

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

70- WORLD HEALTH ORGANISATION. Geneva

Countries and areas at risk of malaria transmission, 2015.

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

71- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva.

World Malaria Report 2009.

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

72- 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

73- YAO K. F.

Evaluation de la faisabilité d'un test rapide de diagnostic biologique du paludisme« BERICOS 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

74- 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 FIRST REPONSE[®] Malaria Antigen
pLDH/HRP2

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



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 FIRST REPOSNE[®] Malaria Ag(pLDH/HRP2), 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 : FIRST REPOSNE[®] Malaria Ag(pLDH/HRP2).

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 FIRST REPOSNE[®] Malaria Ag(pLDH/HRP2) a présenté une bonne sensibilité (98,67%), une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100%, une valeur prédictive négative de 98,68% et un score de 8/8.

Conclusion

Les résultats de l'étude montrent bien que le FIRST REPOSNE[®] Malaria Ag(pLDH/HRP2) 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 –FIRST REPOSNE[®] Malaria Ag (pLDH/HRP2)-*Plasmodium*.