



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 69

Les outils de diagnostic dans le suivi thérapeutique du paludisme

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Wassima EL ANKOURI
Née le 18 Septembre 1997 à Khouribga

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Paludisme; Diagnostic rapide; TDR; Sensibilité

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Monsieur Badr Eddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie Mycologie

Monsieur Mourad BOUCHRIK

Professeur de Parasitologie

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Madame Hafida NAOUI

Professeur de Parasitologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen FMPT
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie Inspecteur du SSM
Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR*



Dédicaces



Mes chers parents,

*Pas un seul mot ne peut pleinement exprimer
mon respect et mon amour pour vous.*

*A travers cet humble travail, qui est le fruit de tous
les sacrifices consentis pour notre éducation,
je vous remercie et prie Dieu Tout-Puissant
qu'il vous garde en bonne santé et vous accorde une longue vie.*

*Vous m'apportez toute l'assurance et l'affection
dont j'ai besoin et vous avez été d'un grand soutien
pour moi dans mes moments les plus difficiles.*

Ma mère,

*Sans tes précieux conseils, tes prières, ta générosité
et ton dévouement, je n'aurais pas pu surmonter
le stress des études au fil des années.*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point
te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre,
ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés
a toujours été ma source de force et de courage.*

Mon père,

Je ne suis rien sans toi. Je te dois toute ma réussite.

Pour moi, tu es un exemple de justice, de sobriété et de persévérance.

Tu es très préoccupé par mon éducation et celle de mes frères et tu en as fait ta mission de vie. Nos réussites respectives le confirment.

*Sans aucun doute, **Saadia Rifai** et **Abdelaziz El Ankouri**,
vous méritez le prix du "Parents exemplaires".*

Mes chers frères Anas et Sami

Mes chers frères,

*Je vous dédie ce travail comme une expression
d'amour fraternelle, d'encouragement et du soutien
que vous m'avez toujours donné.*

Que Dieu vous protège et renforce le lien sacré qui nous unit.

Sans vous, ma vie ne serait pas la même.

*Anas et Sami, Je vous souhaite une bonne santé, un avenir
rempli de joie, du bonheur et surtout de réussite professionnelle*

Mes grands parents

À mes chers grands-parents ,

*C'est avec le cœur ému que je vous dédie ce mémoire
que j'estime la meilleure façon de vous honorer
et vous montrez à quel point vos efforts inépuisables
et vos conseils comptent pour moi.*

*Mes mots ne seraient jamais exprimer ma reconnaissance
pour vos prières ainsi que l'amour que vous m'avez témoignée
tout au long de mon cursus. Que dieu vous protège
et vous accorde sa miséricorde .*

À mon cher oncle, IMAD

*En témoignage de ma gratitude et immense reconnaissance.
Je ne saurai vous remercier pour votre bienveillance et vos encourage-
ments pendant toutes ses années.*

*Ce travail n'aurait jamais pu avoir le jour sans
votre contribution et vos conseils judicieux.*

*Vous avez toujours été pour moi l'exemple de droiture,
discipline et persévérance.*

*Que la clémence de dieux règne sur vous et vous procure
une longue vie.*

A TOUTE MA FAMILLE

*A tous les membres de ma grande famille
que j'ai omis de citer Ce travail est pour vous.*

To you my best friend najoua

*i can't find the words to thank you enough for
always being here for me, and managing to bring the best out of me ,
thank you for being the sister I've never had , through thick
and thin we managed to stay strong . and I'm very thankful
to have you by my side throughout all this journey, ta didn't fail
to make us stronger . i would like to wish you the best in your career
personal and professional. this all said i failed to express how much
you mean to me ,thank you for being you .*



Remerciements



***À notre maître et Président de thèse
Mr le président Abdelkader BELMEKKI
. Professeur d'Hématologie à l'hôpital militaire
Mohammed V Rabat***

*Je vous remercie monsieur le président d'avoir accepté
de présider le jury de mon travail, ce qui représente
un grand honneur pour moi.*

*Nous apprécions énormément le temps que vous nous
avez accordé pour ce travail.*

*Par votre modestie et votre rigueur scientifique vous
m'avez rappelé la signification morale de notre profession*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont
pour nous un exemple à suivre.*

***À Notre maitre et Rapporteur de Thèse
Rapporteur LMIMOUNI Badreddine
Chef de service de parasitologie et mycologie médicale
à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat***

*Je tiens à exprimer ma sincère et profonde reconnaissance
à Monsieur (LMIMOUNI Badreddine.) Qui a bien voulu encadrer
ce mémoire.*

*Je lui présente mes vifs remerciements pour sa disponibilité,
sa gentillesse, son soutien et son accompagnement mais surtout
pour ses conseils pertinents qui ont contribués très
significativement à la qualité de ce travail.*

*À Notre maitre et Juge de Thèse
Monsieur BOUCHRIK Mourad*
Professeur de Parasitologie*

*Vous me faites un grand plaisir d'avoir accepté
de juger notre thèse.*

*Permettez-moi de témoigner à travers ces mots mon admiration
pour vos compétences, votre rigueur et votre gentillesse .*

Vous représentez pour nous un exemple d'un professeur bienveillant.

*J'espère que ce travail soit l'occasion d'exprimer
mes sincères remerciements, respect et admiration.*

***À Notre maitre et Juge de Thèse
Madame Kabbaj Hakima
Professeur de Microbiologie***

*Je tiens tout d'abord à vous remercier honorable
Professeur pour avoir répondu positivement
à ma demande de juge de thèse.*

*Vos valeurs et vos qualités humaines, votre compréhension
et votre gentillesse inspirent une profonde admiration
and un immense respect.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage
de ma grande reconnaissance et gratitude.*

À Notre maitre et Juge de Thèse

NAOUI Hafida

Professeur de Parasitologie -Mycologie

*Je vous exprime ma sincère gratitude de votre
parmi mon jury de thèse.*

*Je vous remercie pour votre dévouement,
votre disponibilité et surtout votre compréhension.*

*Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail
le témoignage de ma grande estime et joie.*



***Liste
des abréviations***



LISTE DES ABREVIATIONS:

ACT	: Artemisinin based combination therapy
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroethane
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GB	: Globule blanc
GR	: Globule rouge
HRP 2	: Histidine rich protéine 2
ICT	: Immunochromatographic test
IFA	: Indirect fluorescent anti body
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
LDH	: Lactate déshydrogénase
MGG	: May-Grunwald Giemsa
MP	: Malaria parasite
NAD	: Nicotinamide adénine dinucléotide
NCCLS	: National committee for clinical laboratory standards
NFS	: Numérotation formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymérase chain reaction
QBC	: Quantitative buffy coat
SP	: Sulfadoxine pyriméthamine
TDR	: Technique de diagnostic rapide
UV	: Ultraviolet
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



***Liste
des illustrations***



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anophèles albimanus au cours d'un repas sanguin.....	2
Figure 2: Répartition géographique des différentes variantes.	3
Figure 3: Répartition des territoires à risque de transmission du paludisme, 2010	6
Figure 4: Evolution annuelle des cas de paludisme enregistrés au Maroc 2000-2013.....	12
Figure 5: Aspects morphologiques de <i>P. falciparum</i>	14
Figure 6: Images d'un frottis sanguin épais montrant des anneaux.....	15
Figure 7: Images d'un frottis de sang épais montrant plus d'anneaux ,avec l'aspect classique "casque" de la plupart des anneaux	15
Figure 8: Images d'anneaux dans des frottis de sang fin, montrant les globules rouges infectés à plusieurs reprises.	16
Figure 9: Images de gamétocytes dans un frottis sanguin épais, qui montre également la présence de plusieurs anneaux.....	16
Figure 10: Images d'gamétocyte dans un frottis mince avec des anneaux et des fentes de Maurer. ...	17
Figure 11: Images de trophozoïtes dans un frottis sanguin épais et des trophozoïtes matures et compacts dans un frottis sanguin mince.....	17
Figure 12: Image d'un frottis de la glande salivaire d'un moustique montrant des Sporozoïtes, coloration de Giemsa.	18
Figure 13: Images d'schizonte mature et autre rompu dans un frottis sanguin mince.	19
Figure 14: Aspects morphologiques de <i>P.malariae</i>	20
Figure 15: Images d'anneaux dans un frottis de sang épais et d'anneaux dans un frottis sanguin mince.....	21
Figure 16: Images de trophozoïtes dans un frottis sanguin épais et des trophozoïtes en forme de bande dans un frottis sanguin mince	21
Figure 17: Images de trophozoïtes en forme de panier dans un frottis mince.	22
Figure 18: Images de schizontes dans des frottis de sang épais montrant l'aspect classique de "rosette" des mérozoïtes.	22
Figure 19: Images de schizontes dans un frottis sanguin fin montrant un motif en rosette des mérozoïtes.	23
Figure 20: Images de gamétocytes dans les frottis de sang mince.....	23
Figure 21: Aspects morphologiques de <i>P. vivax</i>	24
Figure 22: Images d'anneaux amiboïde dans un globule rouge infecté agrandi et déformé, dans un frottis sanguin mince Le "halo" est suggestif des points de Schüffner.	25

Figure 23: Images d'autres formes d'anneaux et trophozoïtes dans un frottis sanguin mince.	25
Figure 24: Images de grands trophozoïtes amiboïdes dans des frottis sanguin mince.	26
Figure 25: Images de frottis minces montrant des trophozoïtes matures.	26
Figure 26: Images de gamétocytes dans des frottis sanguin mince.....	27
Figure 27: Images de schizontes immatures et des schizontes matures dans un frottis sanguin mince	27
Figure 28: Aspects morphologiques de <i>P. ovale</i>	28
Figure 29: Images d'anneaux dans des frottis de sang fin.....	29
Figure 30: Images de formes annulaires et trophozoïtes en développement dans des frottis sanguin mince.....	29
Figure 31: Images de trophozoïtes compacts montrant les points de Schüffner.....	30
Figure 32: Images de Macro gamétocytes dans des frottis sanguins minces.....	30
Figure 33: Images de schizontes dans les frottis sanguins minces.....	31
Figure 34: Cycle biologique du paludisme.....	32
Figure 35: Frottis de sang : <i>Plasmodium falciparum</i> , trophozoïtes (MGG ; x1000).....	40
Figure 36: Goutte épaisse colorée au Giemsa : trophozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i> et deux noyaux de globules blancs.....	42
Figure 37: Schéma du tube QBC et: Aspect des parasites fluorescents par la technique QBC *	50
Figure 38 (A à D) : Détection des parasites du paludisme par le test QBC : (A) Microcentrifugeuse pour le test QBC, (B) tube QBC traité, (C) microscope équipé d'une lentille para et d'un objectif 60x avec un viseur para et (D) trophozoïte et schizontes de <i>plasmodium vivax</i> avec des pigments paludéens.....	52
Figure 39: Image de trophozoïtes of <i>P. falciparum</i> stained with AO in the QBC UV fluorescence method.....	53
Figure 40: Principe de la capture par immunochromatographie.....	59
Figure 41: Interprétation du test.....	59
Figure 42: Interprétation du test.....	60
Figure 43: Schéma du premier test Optimal, basé sur la détection de la lactate déshydrogénase du parasite (pLDH).....	66
Figure 44: Sensibilité des anticorps aux antigènes HRP2 et pan malarie à différentes densités de parasites (à l'exclusion des infections mixtes).....	67

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Le nombre de cas de paludisme a diminué de 40 % (1,5 million contre 0,90 million) entre 2000 et 2019, et le taux d'incidence a chuté de 57 % (14 à 6). Le nombre de décès a diminué de 39 % (909 à 551) et le taux de mortalité a baissé de 50 % (0,8 à 0,4).	8
Tableau 2 : Répartition des cas importés par nationalités et par espèces plasmodiales, 2003- 2006.....	9
Tableau 3 : Répartition des cas importés de l'étranger selon les pays d'origine, Maroc 2006	11
Tableau 4 : Différences entre la goutte épaisse de sang et le frottis sanguin mince	46
Tableau 5 : Différence entre frottis sanguins et QBC	51
Tableau 6 : Anticorps et antigènes actuellement utilisés pour la détection de Plasmodium spp	56
Tableau 7 : Le tableau I résume les caractéristiques de neuf TDR du paludisme	58



Table des Matières



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. ATUALITES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE PALUDISME	5
I.1 Dans le monde	5
I.2 Actualites au Maroc	9
II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME	13
II 1 Description morphologique des parasites	13
II 2 Quelles exigences pour le diagnostic biologique d'un accès palustre	34
III. OUTILS DE DIAGNOSTIC DU PALUDISME	36
III.1 Microscopie optique	36
III.1.1 Goutte épaisse – frottis sanguin mince	36
III.1.1.1 Frottis sanguin mince	38
III.1.1.2 Goutte épaisse	41
III.1.2 QBC (Quantitative Buffy Coat test).....	48
III.2 Détection d'antigènes solubles par tests immunochromatographiques	53
III.2.1. Détection de la glycoprotéine HRP 2	61
III 2.2 Détection de la lactate déshydrogénase.....	64
III 2.3. Détection de l'Aldolase :	70
IV. QUELLES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DANS LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME	76
CONCLUSION	86
RESUMES	89
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93



Introduction



Le paludisme, maladie découverte au 19 -ème siècle, sévit au monde d'aujourd'hui dans des régions où elle est endémique à l'encontre de plusieurs maladies découvertes dans la même période qui ne sont que des reliques du passé. De son terme anglais « malaria » qui est dérivé de l'italien « mal 'aria » qui signifie « mauvais air » en raison de son association précoce avec les zones marécageuses. La pertinence de cette maladie dans le monde d'aujourd'hui est due à plusieurs facteurs et mobilise différentes initiatives et organismes pour lutter contre sa prolifération. [1]

Le paludisme est transmis par la pique d'un moustique Anophèles femelle infecté (Figure 1).



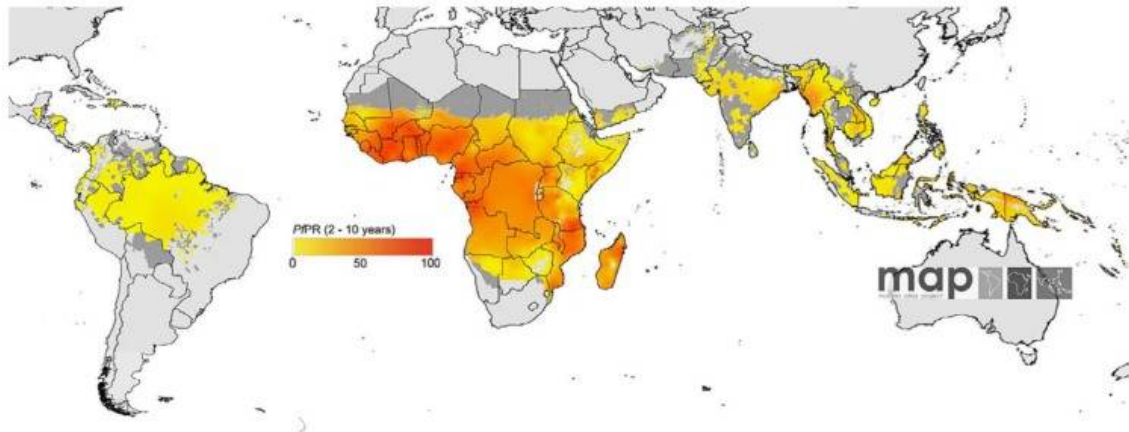
Figure 1: Anophèles albimanus au cours d'un repas sanguin.

Ces piqûres libèrent des parasites en forme de micro-organismes unicellulaires eucaryotes qui appartiennent au genre Plasmodium. Plus de 100 espèces de Plasmodium peuvent infecter de nombreuses espèces animales telles que les reptiles, les oiseaux et divers mammifères, peut produire des infections de longue durée au stade sanguin, qui, si elles ne sont pas traitées, [1] peuvent persister de manière asymptomatique chez l'hôte humain pendant des périodes s'étendant sur plusieurs décennies.

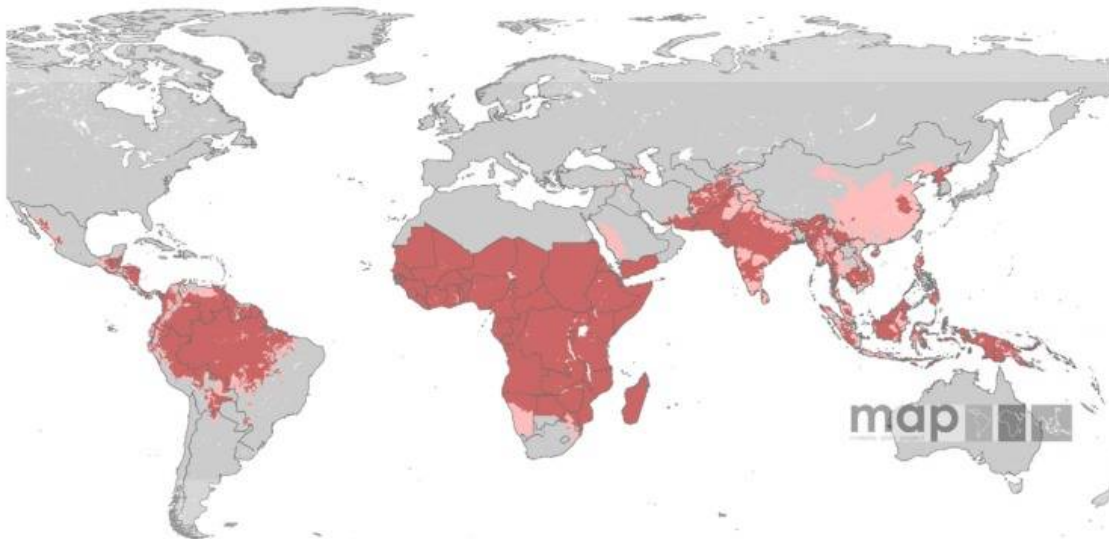
Ces parasites ont un cycle de vie complexe dans leur moustique vecteur et leurs hôtes vertébrés. Les principaux facteurs contribuant à la résurgence du paludisme sont l'apparition de souches de parasites résistantes aux médicaments, la propagation des souches de

moustique résistantes aux insecticides et l'absence de vaccins antipaludiques homologués et d'efficacité prouvée. [2]

Seules quatre espèces de parasites peuvent infecter les humains : Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale et Plasmodium malariae, Des cartes montrant la distribution mondiale de P. falciparum et P. vivax (figure 2a et 2b)



P.falciparum répartition (figure2a)



P.vivax répartition (figure 2b)

Figure 2: Répartition géographique des différentes variantes.

Ces quatre espèces diffèrent morphologiquement et immunologiquement dans leur distribution géographique, dans leurs schémas de rechute et dans leurs réponses aux médicaments. En particulier, *P. falciparum* est l'agent du paludisme le plus grave, potentiellement mortel et est la principale cause de décès chez les jeunes enfants en Afrique. Le parasite du paludisme le moins fréquent est *P. ovale* qui est limité à l'Afrique de l'Ouest, *P. malariae* de son côté est présent dans le monde entier mais également avec une fréquence relativement faible. Le parasite du paludisme le plus répandu est *P. vivax*, mais les infections par cette espèce sont rarement mortelles. [3]

Dans le cas de *P. falciparum*, les érythrocytes infectés peuvent obstruer les petits vaisseaux sanguins. Si cela se produit dans le cerveau, il en résulte une malaria cérébrale, une complication souvent fatale en particulier chez les nourrissons africains. *P. ovale* et *P. vivax* ont des stades hépatiques dormants, appelés hypnozoïtes dormants qui peuvent rester dans cet organe pendant des semaines, voire des années avant le début d'un nouveau cycle de schizogonie pré-érythrocytaire entraînant des rechutes de l'infection palustre.[4] Dans certains cas, *P. malariae* peut produire des infections de longue durée au stade sanguin qui, non traitées, peuvent persister de manière asymptomatique chez l'hôte humain pendant des périodes s'étendant sur plusieurs décennies.[1]

L'expression de la maladie est influencée à la fois par des facteurs liés au parasite et à l'hôte, comme dans le cas de l'exacerbation de la maladie pendant la grossesse. Le paludisme fait peser un lourd fardeau sur la vie humaine. Les individus de tous les continents sont potentiellement à risque, mais ce sont les habitants des pays tropicaux qui en souffrent le plus. D'ailleurs toute fièvre au retour de ces zones là chez les voyageurs doit faire penser au paludisme jusqu'à preuve du contraire. Le paludisme reste une cause importante de maladie et de décès chez les enfants et les adultes dans les pays où il est endémique. La lutte contre le paludisme requiert une approche intégrée comprenant la prévention (principalement la lutte anti vectorielle) et un traitement rapide avec des agents antipaludiques efficaces. [5]

I. ATUALITES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE PALUDISME

I.1 Dans le monde

En 2020, près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque de paludisme. Certains groupe de population courent un risque considérablement plus élevé de contracter le paludisme et de développer une maladie grave : les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes et les patients atteints du VIH/sida, ainsi que les personnes faiblement immunisées qui se déplacent vers des zones de transmission intense du paludisme, comme les travailleurs migrants, les populations mobiles et les voyageurs. [6]

- Charge de la maladie

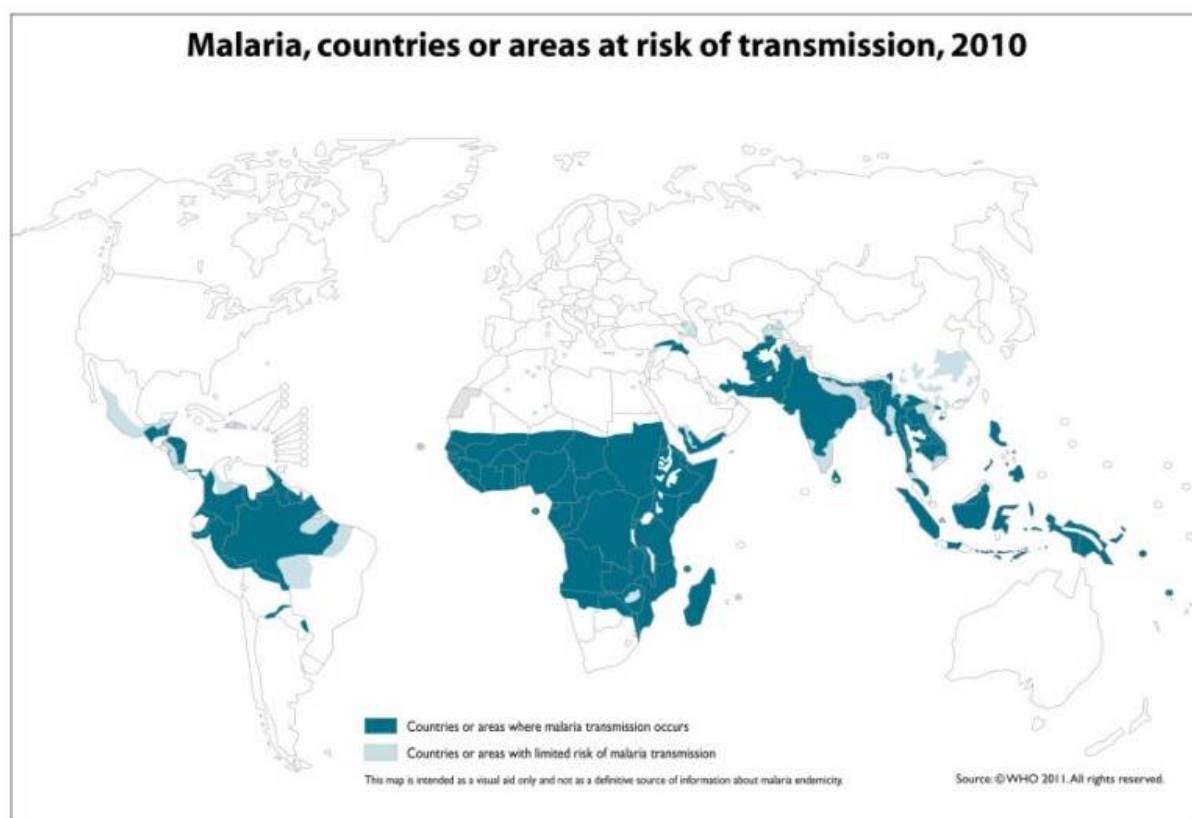
Selon le dernier rapport mondial sur le paludisme, 241 millions de cas de paludisme ont été recensés en 2020, contre 227 millions de cas en 2019. Le nombre estimé de décès dus au paludisme s'élevait à 627 000 en 2020, soit une augmentation de 69 000 décès par rapport à l'année précédente. Si environ deux tiers de ces décès (47 000) sont dus aux perturbations survenues pendant la pandémie COVID-19, le tiers restant (22 000) reflète un changement récent de la méthodologie de l'OMS pour le calcul de la mortalité due au paludisme (indépendamment des perturbations liées à COVID-19). [6] La nouvelle méthode de calcul des causes de décès a été appliquée à 32 pays d'Afrique subsaharienne qui supportent environ 93 % de tous les décès dus au paludisme dans le monde. L'application de cette méthodologie a révélé que le paludisme a fait chaque année depuis 2000 un nombre beaucoup plus élevé de victimes parmi les enfants africains qu'on ne le pensait auparavant.

La Région africaine de l'OMS continue de supporter une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2020, la Région abritait 95 % de tous les cas de paludisme et 96 % des décès. Les enfants de moins de 5 ans représentaient environ 80 % de tous les décès dus au paludisme dans la Région.[7]

Quatre pays africains représentaient un peu plus de la moitié de tous les décès dus au paludisme dans le monde : le Nigeria (31,9 %), la République démocratique du Congo (13,2 %), la République-Unie de Tanzanie (4,1 %) et le Mozambique (3,8 %).[6]

Epidémiologie

L'infection palustre est toujours considérée comme un problème majeur de santé publique dans les 106 pays où le risque de contracter l'infection par une ou plusieurs espèces de *Plasmodium* existe. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé, plus de 200 millions de cas et environ 655 000 décès sont survenus en 2010. Il est difficile d'estimer la charge sanitaire et sociale réelle de la maladie, car de nombreux pays où le paludisme est endémique disposent de moyens de diagnostic limités, en particulier dans les zones rurales où des pathologies présentant un tableau clinique similaire peuvent coexister dans les mêmes zones géographiques.[8]



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



Figure 3: Répartition des territoires à risque de transmission du paludisme, 2010

Sur les 216 millions de cas de paludisme estimés en 2010, 81 % sont survenus dans la Région africaine, suivie de l'Asie du Sud-Est (13 %) et de la Région de la Méditerranée orientale (5 %). Le nombre total de décès dus au paludisme en 2010 a été estimé à 655 000, dont 91 % dans la Région africaine, 6 % en Asie du Sud-Est et 3 % dans la Région de la Méditerranée orientale. [9]

Bien que la proportion de la population exposée aux parasites du paludisme ait diminué au cours du siècle dernier, le nombre absolu de personnes à risque d'infection palustre est passé de 800 millions en 1900 à 3,3 milliards en 2010 en raison de l'augmentation absolue de la population vivant dans le région lieu. 1,2 Cependant, entre 2005 et 2010, les cas de paludisme ont diminué de 244 millions à 216 millions ; en outre, de 2000 à 2010, les taux de mortalité liés au paludisme ont globalement diminué de 26 %.

La plupart des cas de paludisme et des décès surviennent dans la région africaine. Grâce à ces mesures, les pays à forte incidence de la région africaine, tels que Madagascar, Sao Tomé-et-Principe, l'Érythrée, le Rwanda et la Zambie, ont enregistré une baisse allant jusqu'à 50 % des cas de paludisme entre 2000 et 2009. 21 Le Rwanda a connu une réduction de 74 % des cas de paludisme signalés entre 2005 et 2010, et les taux de positivité des lames sont passés de 35 % à 9 %. En revanche, le nombre d'hospitalisations et de décès dus au paludisme a baissé respectivement de 65% et 55%. À Zanzibar, qui fait partie de la République-Unie de Tanzanie, les admissions et les décès dus au paludisme ont fortement chuté, non seulement en raison de l'efficacité des mesures de contrôle, mais aussi en raison des avantages géographiques. [10]

Les pays à faible transmission de la région africaine ont également mis en place des stratégies de contrôle. Grâce à ces mesures, l'Algérie est en phase d'élimination du paludisme, le Cap-Vert est en phase de pré-élimination et l'Afrique du Sud est en phase de développement. [11]

- **La Région européenne de l'OMS**

Le nombre de cas indigènes a diminué, passant de 32 394 en 2000 à 176 en 2010. Tous les cas de paludisme sont désormais attribués à une infection à *P. vivax* ; depuis 2008, il n'y a plus de

cas de paludisme à falciparum. Des cas de paludisme ont été signalés en Azerbaïdjan, au Kirghizistan, au Tadjikistan, en Turquie et en Ouzbékistan. La Géorgie n'a signalé aucun cas en 2010 et le Turkménistan a été déclaré exempt de paludisme en octobre 2010. Une exception est la Grèce, qui a été déclarée exempte de paludisme depuis 1974.

Depuis juin 2011, un total de 63 cas de paludisme autochtone ont été signalés²¹, tous dus à une infection à *P. vivax*. Les cas se trouvent principalement dans le sud du pays, en particulier dans la région du delta d'Evrotas de la province de Laconie, une zone agricole avec une importante population immigrée. ^{21,22} D'autres cas sont survenus dans la région d'Evia/Evia (une île dans la partie orientale de la région centrale de la Grèce), East Atiki, Voitia et Larissa. [12]

Tableau 1 Le nombre de cas de paludisme a diminué de 40 % (1,5 million contre 0,90 million) entre 2000 et 2019, et le taux d'incidence a chuté de 57 % (14 à 6). Le nombre de décès a diminué de 39 % (909 à 551) et le taux de mortalité a baissé de 50 % (0,8 à 0,4).

Les efforts dans ce domaine ont été affectés par une augmentation significative du paludisme vénézuélien ces dernières années, qui est passé de près de 35 500 cas en 2000 à plus de 467 000 cas en 2019. [5]

Le Brésil, la Colombie et le Venezuela comptent plus de 86% des cas dans la région. Le Costa Rica, l'Équateur et le Suriname ont signalé plus de cas en 2019 qu'en 2018, avec 25, 150 et 66 nouveaux cas en 2019. Plus de 70% des décès de la région en 2019 sont survenus au Venezuela.

Le Belize n'a signalé aucun cas de paludisme autochtone pour la première fois depuis 2000. El Salvador n'a signalé aucun cas de paludisme indigène pour la troisième année consécutive, soumettant ainsi une demande officielle de certification.

▪ **La Région OMS de la Méditerranée orientale**

La région autonome d'Iran et l'Arabie saoudite sont en phase d'élimination, tandis que l'Égypte, l'Iraq, Oman et la République arabe syrienne sont en phase de prévention de la réémergence. [13]

I.2 Actualites au Maroc

Aucun cas de paludisme autochtone n'a été détecté au Maroc depuis 2004. Ce résultat est dû à une stratégie nationale de lutte contre la maladie par un dépistage et un traitement appropriés et bien organisés, ainsi que par la lutte contre le moustique vecteur de la maladie, l'anophèle femelle. Néanmoins, les cas de paludisme importés sont en augmentation (75 en 2007), en raison de l'augmentation des voyages internationaux et des migrations depuis les pays où la maladie est endémique. [14]

Le paludisme autochtone complètement éliminé du Maroc depuis 2003

Grâce aux efforts du Ministère de la Santé et de ses différents partenaires dans la lutte contre cette endémie, le Maroc a été déclaré par l'OMS en mai 2010 comme étant un pays indemne de paludisme autochtone. Afin de préserver cet accomplissement, le Ministère de la Santé a développé et mis en œuvre une stratégie nouvelle pour la prévention de la réapparition du paludisme. Celle-ci consiste principalement à lutter contre le paludisme en provenance de l'étranger et à consolider les mesures de surveillance, de dépistage et de lutte anti vectorielle dans les provinces réceptrices. Au niveau épidémiologique, la situation actuelle au Maroc est ainsi caractérisée par les constantes éliminations du paludisme autochtone et par la détection, annuellement, de près de 200 cas en provenance de l'étranger. [15]

Années	Marocains	Etrangers (Africains ou autres)	Espèces plasmodiales				Total
			<i>P.falciparum</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.ovale</i>	<i>P.malariae</i>	
2003	45	24	62	1	5	1	69
2004	31 2 décès	24	47	2	6	0	55
2005	57 1 décès	40	93	1	5	1	100
2006	54	29 2 décès	69	6	7	1	83

Tableau 2: Répartition des cas importés par nationalités
et par espèces plasmodiales, 2003- 2006

Jusqu'à récemment, le paludisme était endémique au Maroc. Trois espèces plasmodiales y étaient présentes : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*. *Plasmodium falciparum* était l'espèce prédominante et ce jusqu'au tout début des années 1950, lorsque *P. vivax* est devenu plus important. Les régions les plus affectées étaient celles qui étaient les plus inondées, essentiellement les plaines qui comportent des marécages, qui sont les principaux sites de multiplication du principal vecteur au Maroc : *Anophèles labranchiae*. [16]

Des programmes de drainage et d'irrigation, lancés au tout début du vingtième siècle, ont permis de lutter contre la propagation du virus du paludisme, mais la maladie était encore répandue au cours des années 1960. En 1965, un programme national de lutte contre le paludisme a été lancé. Il était fondé sur la lutte anti vectorielle par pulvérisation de DDT à effet rémanent à l'intérieur des habitations et sur la lutte contre les réservoirs de parasites par des traitements et la chimio prophylaxie. Les effets sur la transmission de *P. falciparum* ont été rapidement obtenus, et le seul cas autochtone a été notifié en 1973. Une trentaine d'années plus tard, il a été en mesure de faire cesser la propagation de *P. vivax*. En 2008, le Maroc a entamé le processus de labellisation du statut de pays indemne de paludisme selon les normes de l'OMS. [17]

Toutefois, le Maroc rapporte encore, annuellement, une centaine de cas de paludisme importés. Ces derniers sont essentiellement dépistés dans les grandes régions urbaines, notamment Casablanca et Rabat, mais aussi Fès et Agadir. La majorité des cas de paludisme importés sont des *P. falciparum* en provenance d'Afrique sub-saharienne.[18]

Pays d'origine	Cas
Bénin	3
Burkina Faso	3
Congo	3
Côte d'Ivoire	20
Gabon	2
Ghana	0
Guinée Equatoriale	14
Guinée Bissau	1
Iles Comores	1
Indonésie	1
Mali	5
Mauritanie	11
Niger	2
Nigéria	2
Sénégal	11
Plus d'un pays	4
Total	83

**Tableau 3: Répartition des cas importés de l'étranger
selon les pays d'origine, Maroc 2006**

Ainsi, la recrudescence du paludisme au Maroc demeure un risque, parce que les vecteurs sont bien présents dans les zones autrefois impaludées et que des parasites sont régulièrement importés. Ce risque est susceptible d'évoluer avec les changements climatiques et environnementaux ainsi qu'avec l'augmentation du nombre de personnes porteuses du paludisme en provenance d'Afrique sub-saharienne.

La stratégie de prévention de la résurgence de la transmission du paludisme au Maroc est basée sur une surveillance qui doit être fondée sur une stratification spatiale et temporelle en termes de facteurs de risque malariogènes, à comprendre la vulnérabilité, la réceptivité et l'ineffectivité. [16]

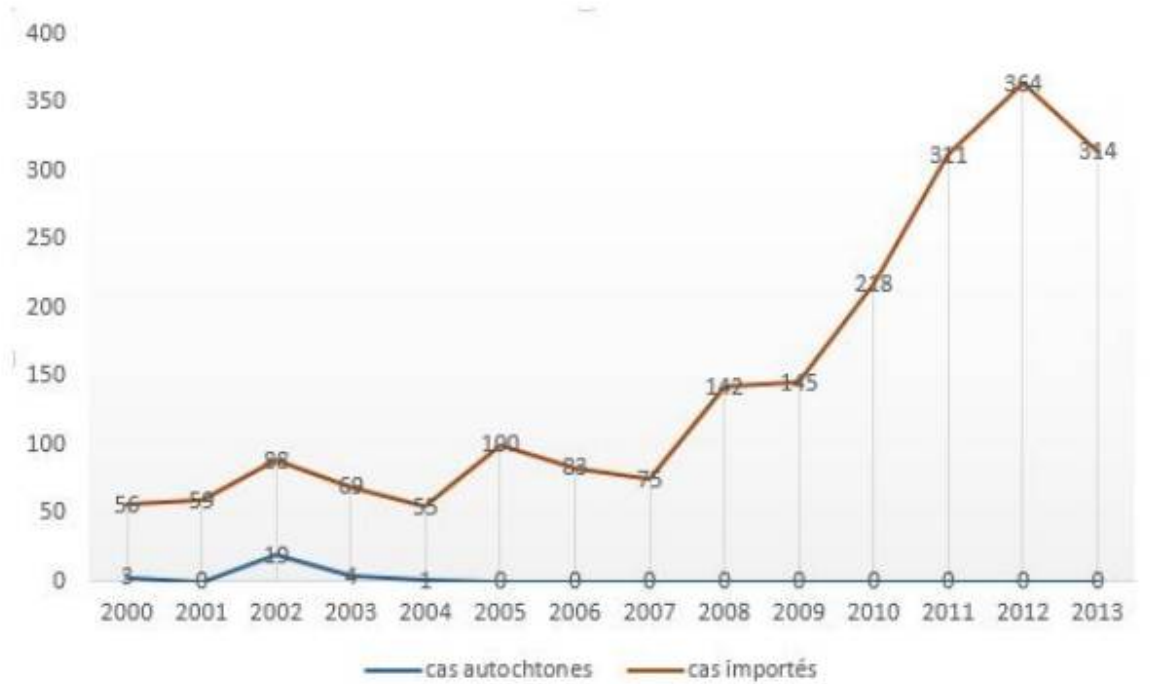


Figure 4: Evolution annuelle des cas de paludisme enregistrés au Maroc 2000-2013

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

II 1 Description morphologique des parasites

Il y a environ 156 espèces nommées de Plasmodium qui infestent différentes espèces de vertébrés. Quatre espèces sont reconnues comme étant de véritables parasites de l'homme, puisqu'elles se servent presque exclusivement de l'homme en tant qu'hôte intermédiaire naturel : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Néanmoins, on rapporte périodiquement la présence de parasites simiens du paludisme chez l'homme, la plupart des rapports concernant *P. knowlesi*. Par conséquent, *P. knowlesi* est toujours considérée comme une malaria zoonotique. [19]

❖ **Plasmodium falciparum**

Plasmodium falciparum est un parasite protozoaire, responsable de la majorité des décès dus au paludisme dans le monde et est l'espèce la plus répandue en Afrique subsaharienne. Il est transmis par le moustique anophèle femelle. Le paludisme causé par cette espèce (également appelé paludisme malin ou falciparum) est la forme la plus dangereuse de paludisme, avec les taux les plus élevés de complications et de mortalité, dans la plupart des pays africains, plus de 75 % des cas sont dus à *P. falciparum*, alors que dans la plupart des autres pays où le paludisme est transmis, d'autres espèces plasmodiales moins virulentes prédominent. Presque tous les décès dus au paludisme sont causés par *P. falciparum*. [20]

❖ **Morphologie**

Dans le cas des infections à *P. falciparum*, les globules rouges (GR) sont de taille normale. En général, seuls les anneaux et les gamétocytes sont vus, à moins que le sang ait séjourné avant la préparation des frottis. [21]



Figure 5: Aspects morphologiques de P. falciparum

Anneaux

Les anneaux de *P. falciparum* ont un cytoplasme délicat et un ou deux petits points de chromatine. Les GR qui sont infectés ne sont pas hypertrophiés ; l'infection multiple des GR est plus fréquente chez *P. falciparum* que chez les autres espèces.

Forme annulaire :

C'est le jeune trophozoïte que l'on trouve à l'intérieur des GR. Le nom d'anneau est dérivé de l'aspect morphologique du stade ressemblant à une structure en anneau. Il se compose d'une vacuole centrale et d'un noyau présent au centre dans le cytoplasme. On trouve souvent deux ou plusieurs formes annulaires du parasite à l'intérieur d'un seul GR.

Dans le frottis coloré, le cytoplasme en forme d'anneau entoure la vacuole centrale de couleur bleue avec un noyau de couleur rouge. [22]

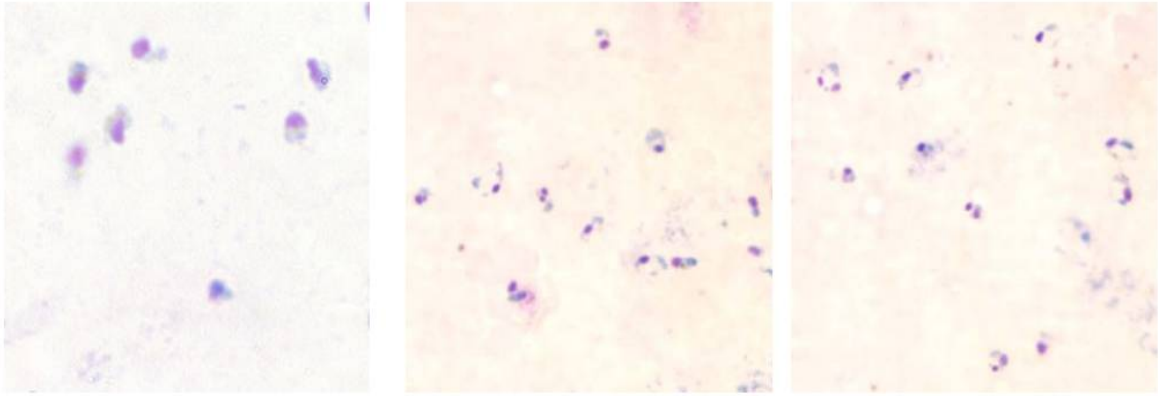


Figure 6: Images d'un frottis sanguin épais montrant des anneaux.

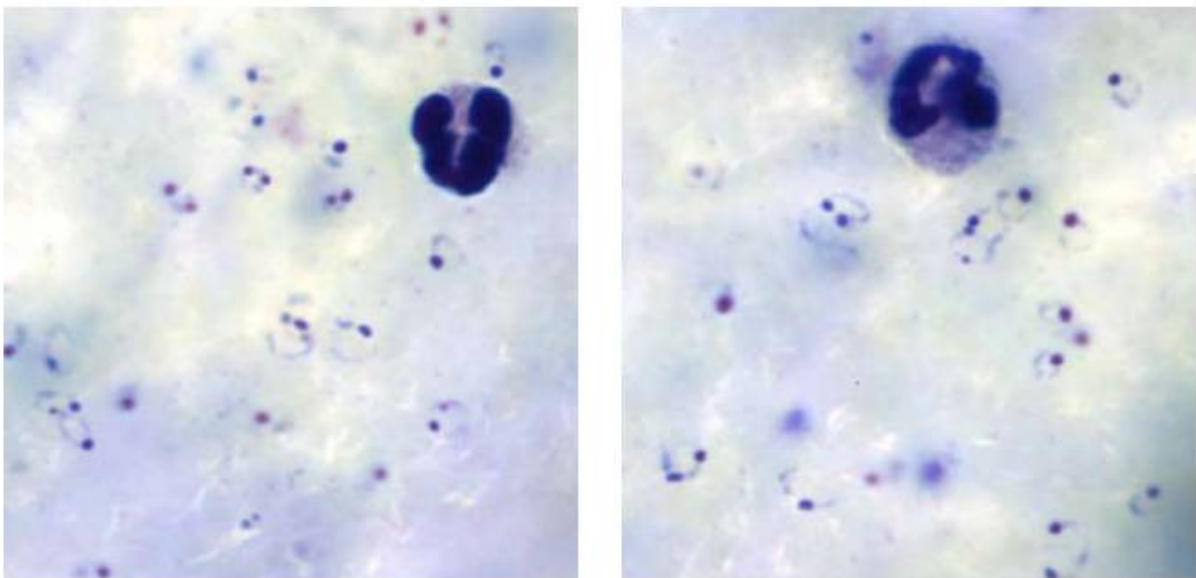


Figure 7: Images d'un frottis de sang épais montrant plus d'anneaux ,avec l'aspect classique "casque" de la plupart des anneaux

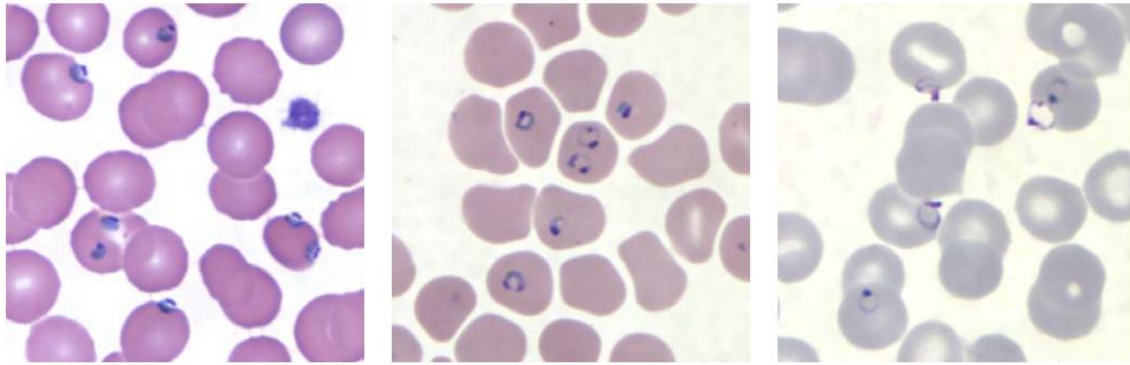


Figure 8: Images d'anneaux dans des frottis de sang fin, montrant les globules rouges infectés à plusieurs reprises.

Gamétocytes

Les gamétocytes de *P. falciparum* sont en forme de croissant ou de saucisses.

Les gamétocytes sont le stade sexuel et érythrocytaire du parasite et sont infectieux pour les moustiques. [23]

Ils ont généralement la forme d'un croissant (banane) avec des extrémités rondes ou pointues.

La taille du gamétocyte mature est environ une fois et demie plus grande que celle du GR.

Il existe deux types de gamétocytes. La chromatine est en une seule masse (macro gamète) ou diffuse (microgamète). [24]

Microgamète : forme mâle

Macro gamète : forme femelle

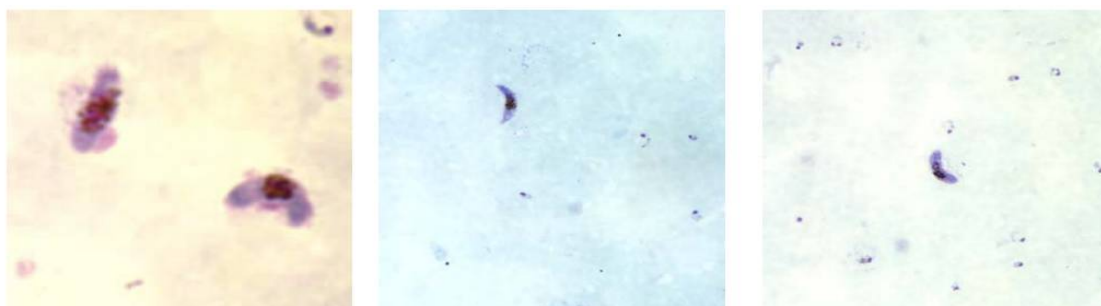


Figure 9: Images de gamétocytes dans un frottis sanguin épais, qui montre également la présence de plusieurs anneaux.

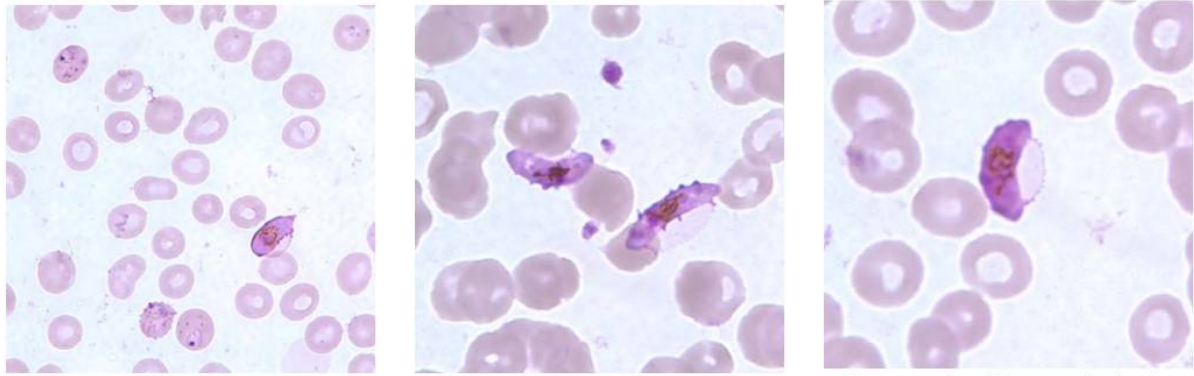


Figure 10: Images d'gamétoocyte dans un frottis mince avec des anneaux et des fentes de Maurer.

Trophozoïtes

Les trophozoïtes de *P. falciparum* sont rarement observés dans les frottis de sang périphérique. Les parasites plus anciens, au stade de l'anneau, sont appelés trophozoïtes, sont vacuolés, plus ou moins amiboïdes et non nucléés. Ils sont petits, délicats et mesurent de 1,25 à 1,5 μm . Le cytoplasme des trophozoïtes matures tend à être plus dense que celui des anneaux plus jeunes. [25]

Au fur et à mesure que les trophozoïtes de *P. falciparum* grandissent et mûrissent, ils ont tendance à conserver leur forme annulaire et on peut parfois voir des traces de pigment jaune dans le cytoplasme appelée hémozoïne, est présente. [26]

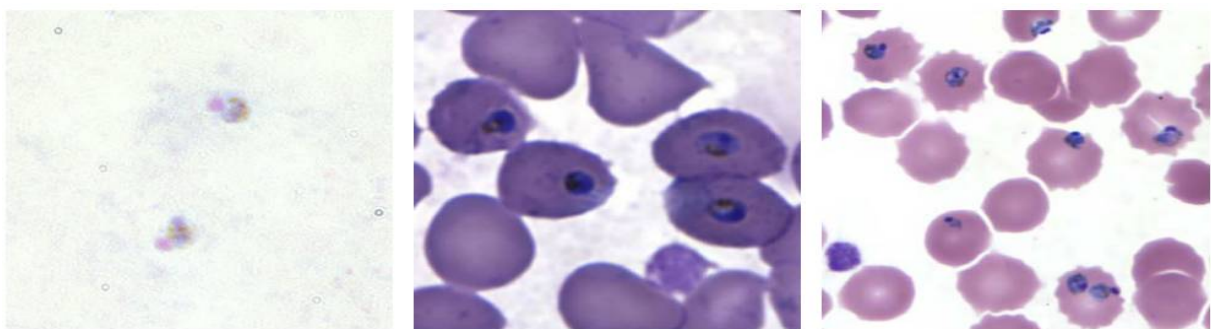


Figure 11: Images de trophozoïtes dans un frottis sanguin épais et des trophozoïtes matures et compacts dans un frottis sanguin mince.

Sporozoïtes :

Les sporozoïtes sont la forme infectieuse et sont infectieux pour l'homme. On les trouve dans les moustiques infectés.

Les sporozoïtes sont des structures mononuclées, en forme de faucille avec des extrémités également pointues. Ils ont une structure complexe et une pellicule épaisse.

La pellicule est constituée d'une fine membrane externe, d'une membrane à deux couches et d'une couche de microtubules subpericulaires. Ils contiennent 3 anneaux polaires et une mitochondrie présente à l'extrémité postérieure.

Les fibres périphériques servent d'organe de locomotion.

Ils mesurent 10-15 μm de long. [25]

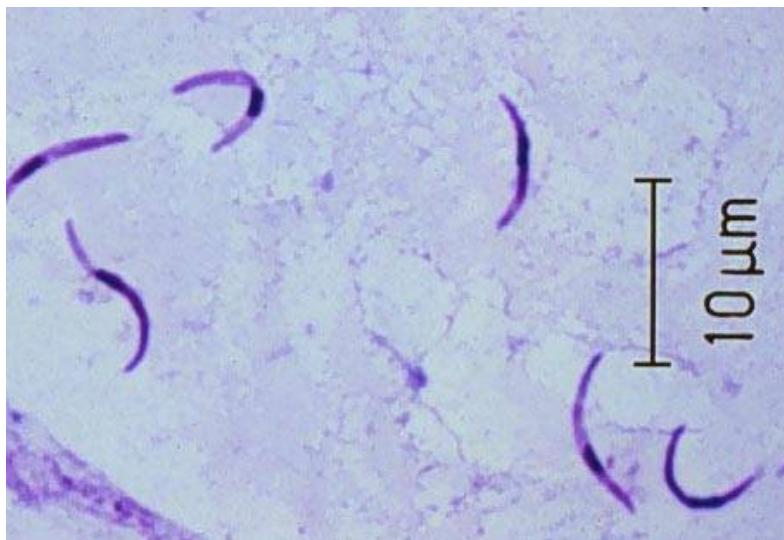


Figure 12: Image d'un frottis de la glande salivaire d'un moustique montrant des Sporozoïtes, coloration de Giemsa.

Schizontes

Les schizontes de *P. falciparum* sont rarement observés dans le sang périphérique. Ce sont des parasites de petite taille, immobiles, asexués et qui se divisent. Ils mesurent 4,5 à 5 μm de diamètre et occupent environ 2/3 du GR infecté. [22]

Chaque schizonte contient deux ou quatre mérozoïtes et un agrégat de pigments de couleur sombre. Au moment de la maturation, le schizonte contient 10 à 36 mérozoïtes disposés en grappes de raisin. Chaque mérozoïte mesure 5-10µm de long.

Les schizontes sont très rarement observés dans les frottis de sang périphérique. La présence de schizontes dans le sang périphérique suggère une infection sévère.

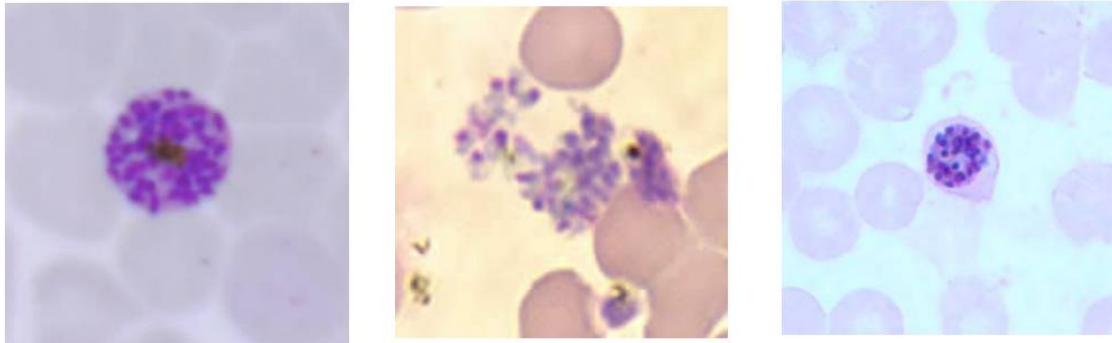


Figure 13: Images d'schizonte mature et autre rompu dans un frottis sanguin mince.

Plasmodium malaria

Plasmodium malaria, le premier parasite à être reconnu comme une cause de paludisme,

Après l'incorporation dans les érythrocytes, les premiers trophozoïtes commencent à accumuler l'hémozoïne et les points de Ziemann de coloration rose. Le cytoplasme du trophozoïte est compact, apparaissant souvent comme une bande à travers la cellule infectée.

Morphologiquement, les trophozoïtes matures ressemblent aux macro gamétocytes et sont donc difficiles à distinguer. Aucun changement de diamètre n'est évident dans l'érythrocyte infecté, probablement en raison de l'affinité du parasite pour les érythrocytes plus anciens.

Le nombre de mérozoïtes, après la schizogonie, varie de 6 à 12 (moyenne, 8). L'hémozoïne s'accumule généralement sous forme de masse dense au centre du schizonte. Les mérozoïtes se détachent de la cellule infectée de façon synchrone toutes les 72 heures, accompagnés d'un paroxysme de fièvre (paludisme quartanique). La recrudescence a été signalée jusqu'à 53 ans après l'infection initiale. [27]

Dans les infections à *P. malaria*, les globules rouges (GR) ont une taille normale ou inférieure à la normale (3/4×)

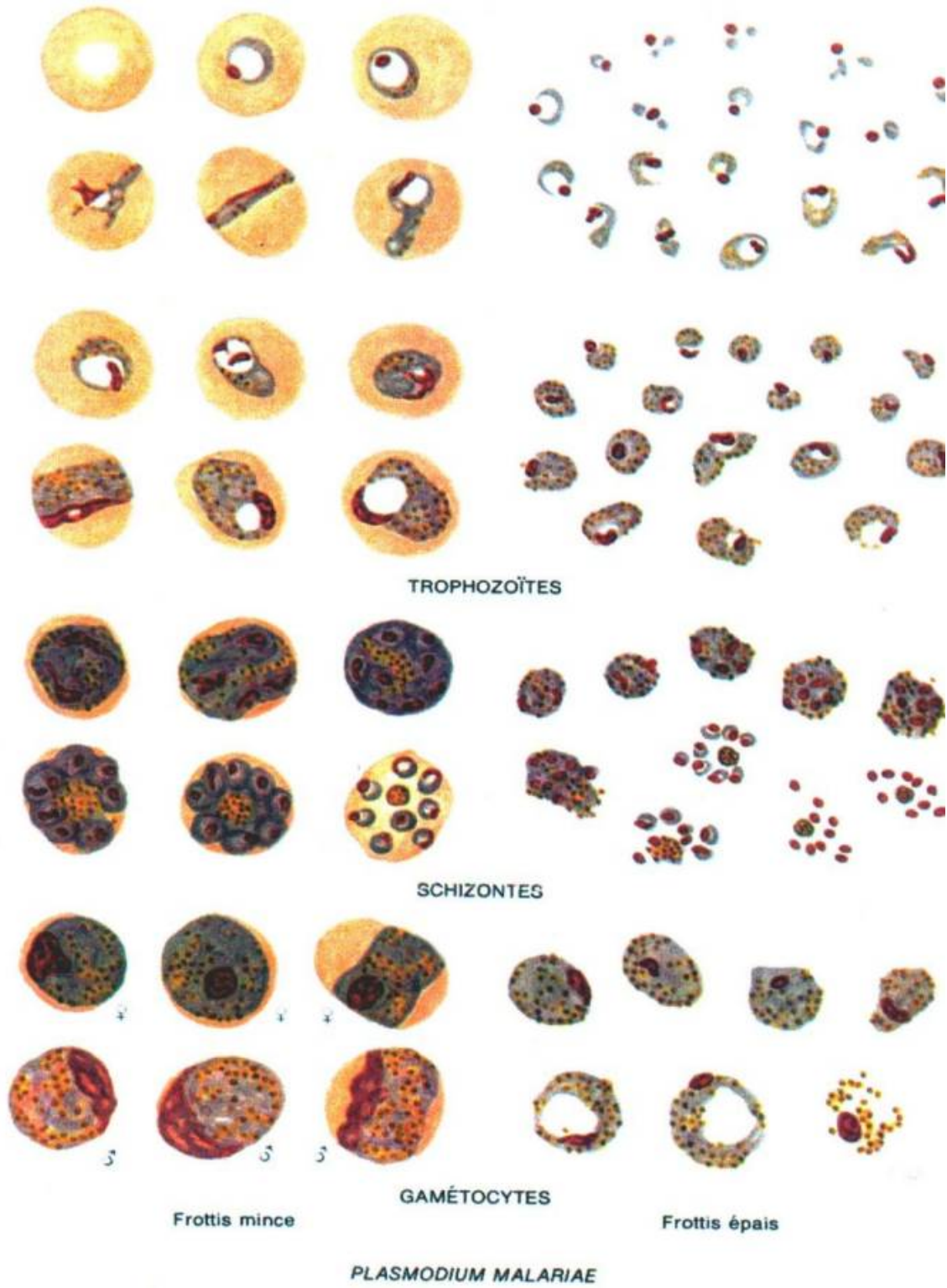


Figure 14: Aspects morphologiques de *P.malariae*

Anneaux

Les anneaux de *P. malaria* ont un cytoplasme robuste et un grand point de chromatine.

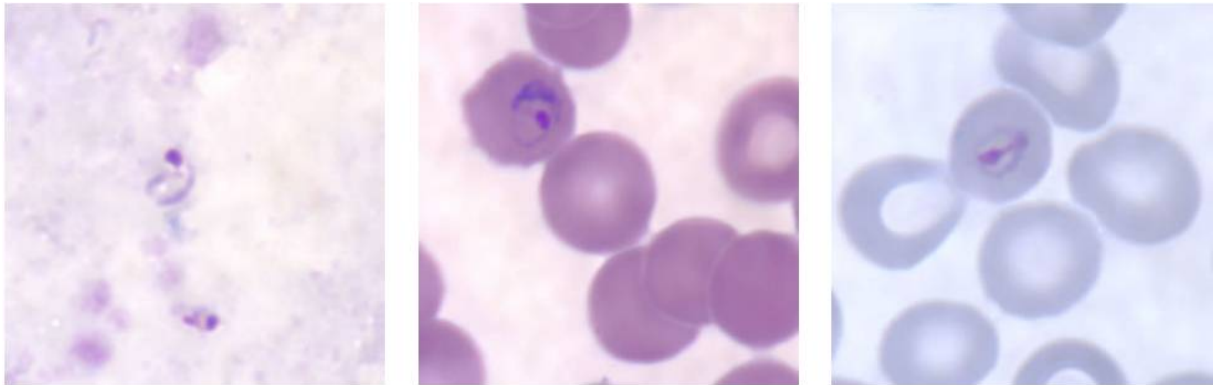


Figure 15: Images d'anneaux dans un frottis de sang épais
et d'anneaux dans un frottis sanguin mince.

Trophozoïtes

Les trophozoïtes de *P. malaria* ont un cytoplasme compact et un grand point de chromatine. Des formes occasionnelles de bandes et/ou des formes "panier" avec un pigment grossier, brun foncé, peuvent être observées. [27]

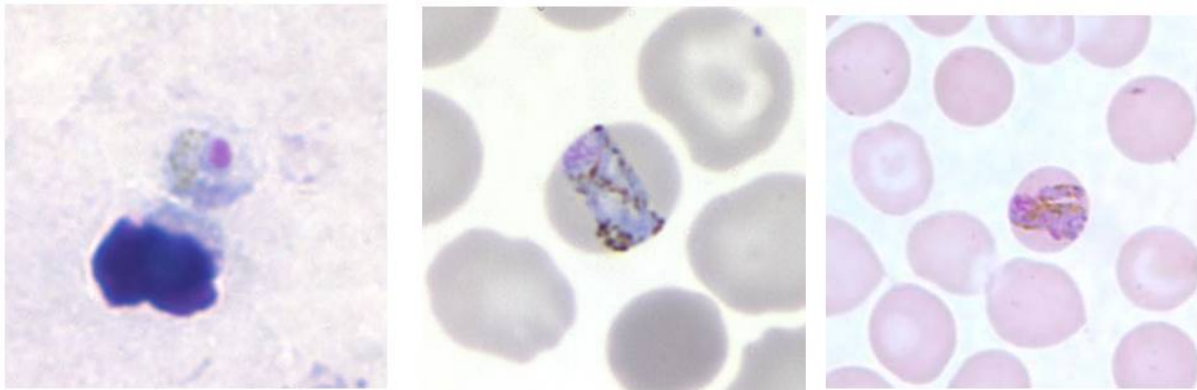


Figure 16: Images de trophozoïtes dans un frottis sanguin épais et des trophozoïtes
en forme de bande dans un frottis sanguin mince

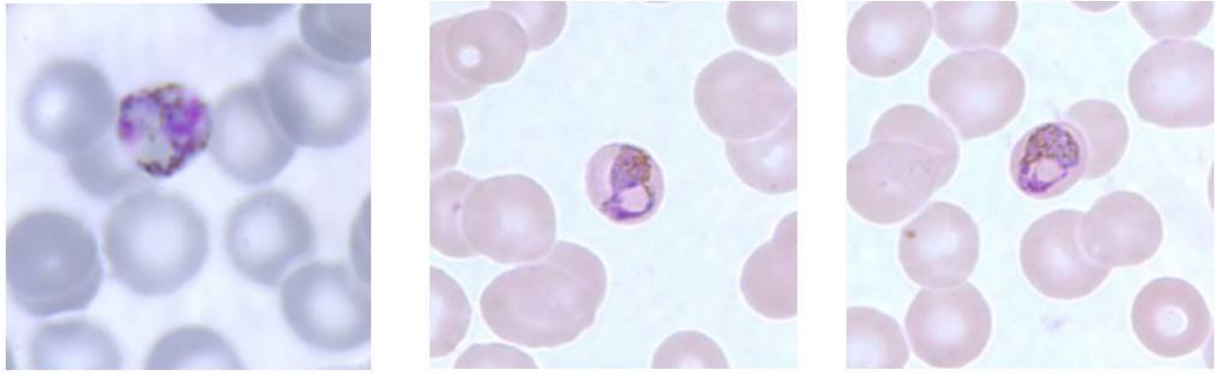


Figure 17: Images de trophozoïtes en forme de panier dans un frottis mince.

Schizontes

Les schizontes de *P. malaria* ont 6 à 12 mérozoïtes avec de gros noyaux, regroupés autour d'une masse de gros, pigment brun foncé. Les mérozoïtes peuvent parfois être disposés en rosette.

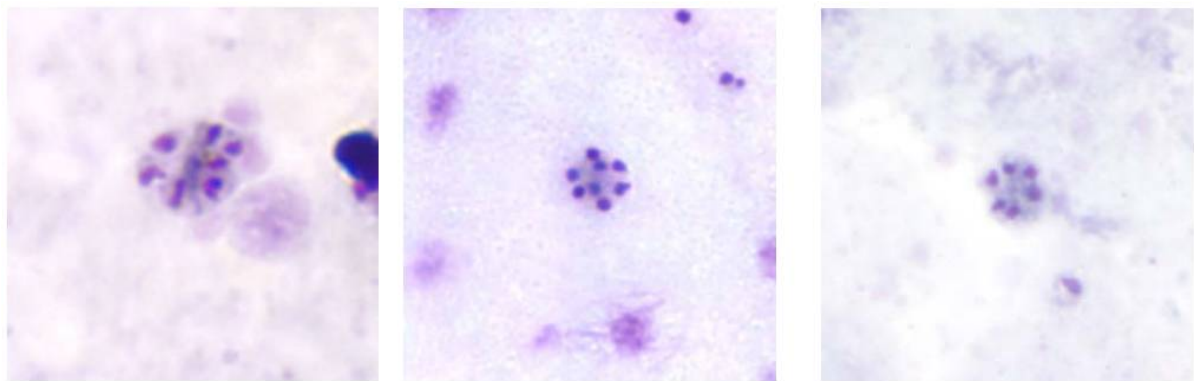


Figure 18: Images de schizontes dans des frottis de sang épais montrant l'aspect classique de "rosette" des mérozoïtes.

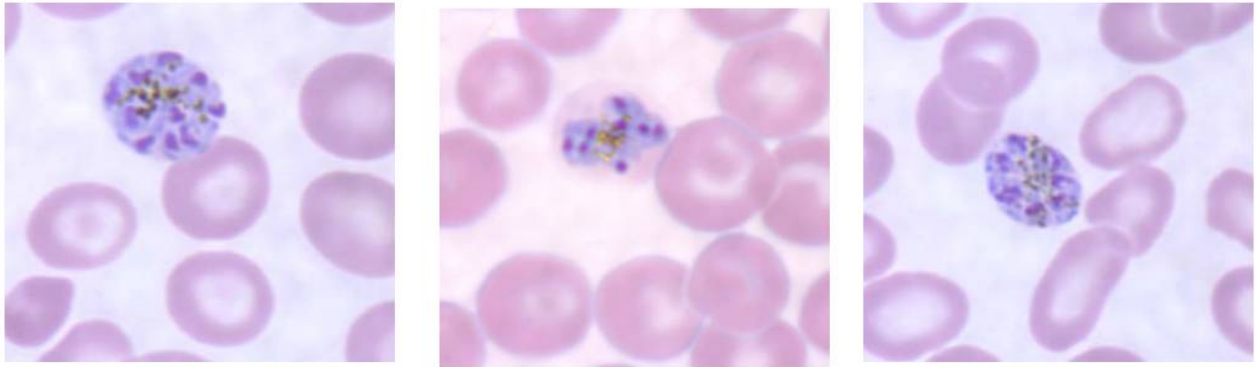


Figure 19: Images de schizontes dans un frottis sanguin fin montrant un motif en rosette des mérozoïtes.

Gamétocytes

Les gamétocytes de *P. malaria* sont ronds à ovales avec un pigment brun dispersé ; ils peuvent presque remplir le globule rouge infecté.

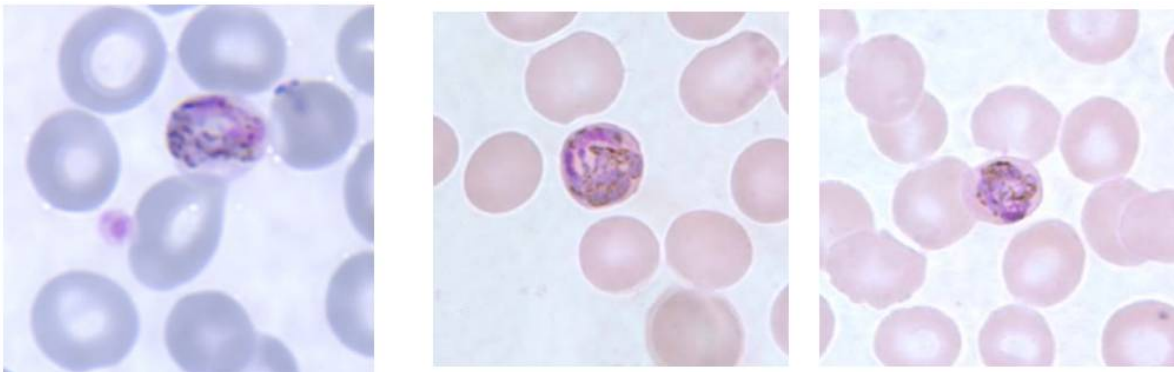


Figure 20: Images de gamétocytes dans les frottis de sang mince.

Plasmodium vivax

Dans les infections à *P. vivax*, les globules rouges (GBR) peuvent être de taille normale ou augmentée (jusqu'à 1 1/2× à 2×), et peuvent être déformés. Dans des conditions optimales, des points de Schüffner peuvent être observés sur des lames colorées au Giemsa. [21]

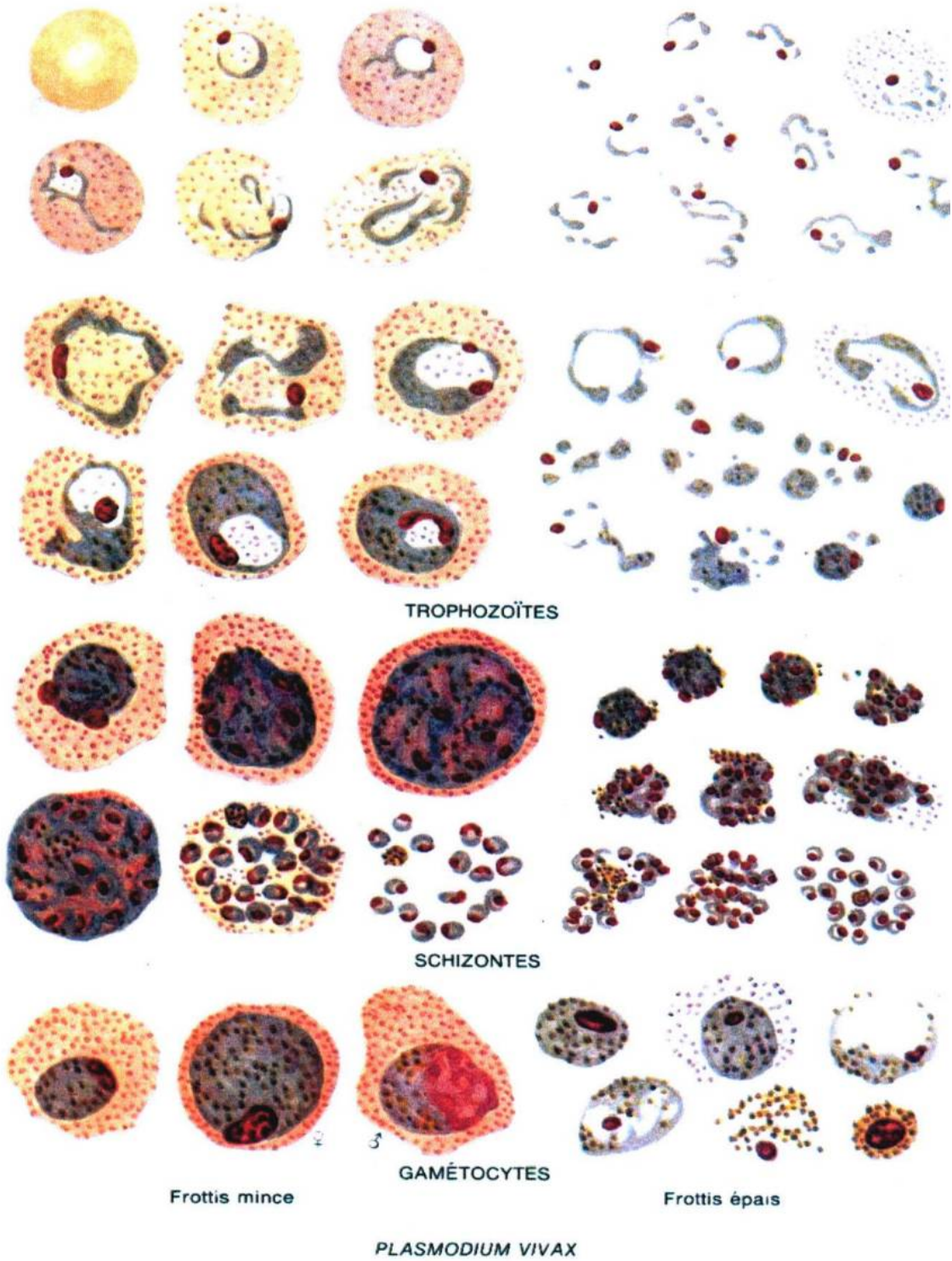


Figure 21: Aspects morphologiques de *P. vivax*

Anneaux

Les anneaux de *P. vivax* ont de grands points de chromatine et le cytoplasme peut devenir amiboïde pendant leur développement

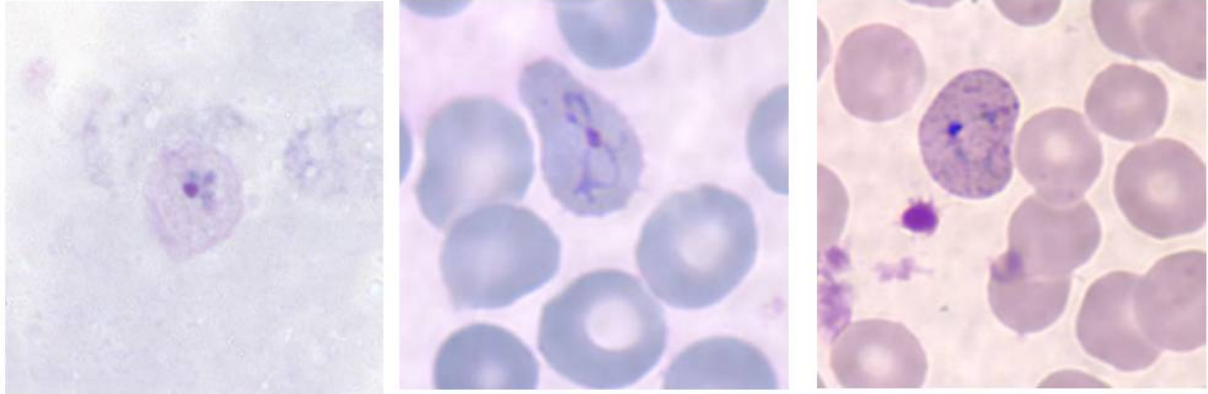
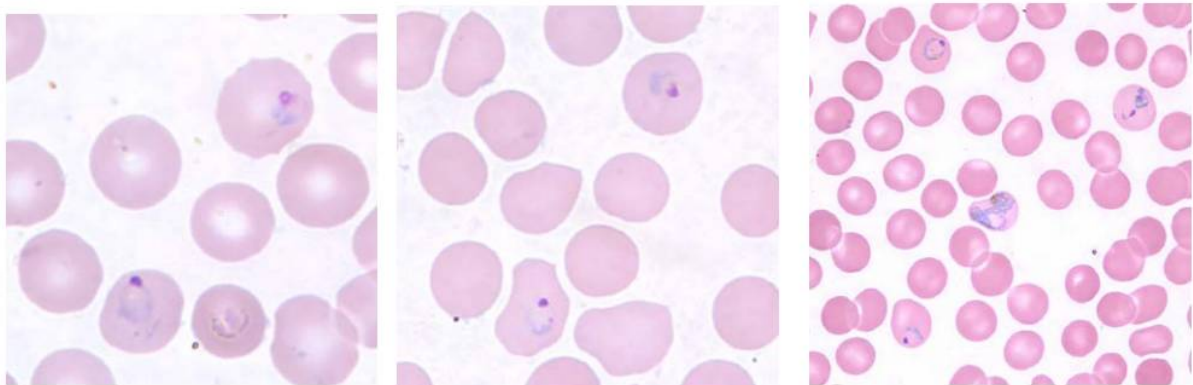


Figure 22: Images d'anneaux amiboïde dans un globule rouge infecté agrandi et déformé, dans un frottis sanguin mince Le "halo" est suggestif des points de Schüffner.



On remarque le léger agrandissement des globules rouges.

Figure 23: Images d'autres formes d'anneaux et trophozoïtes dans un frottis sanguin mince.

Trophozoïtes

Les trophozoïtes de *P. vivax* présentent un cytoplasme amiboïde, de grands points de chromatine et un fin pigment brun jaunâtre.

Les points de Schüffner peuvent sembler plus fins par rapport à ceux observés chez *P. ovale*.

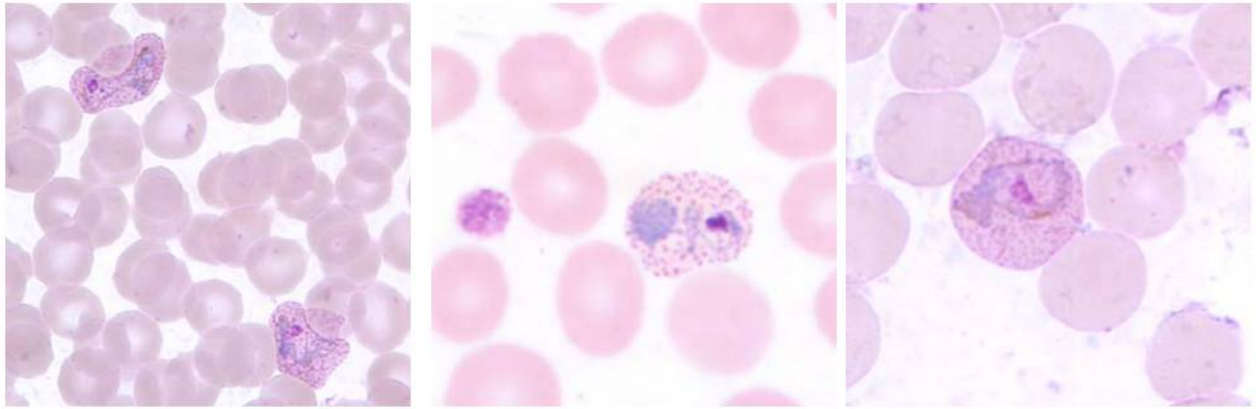


Figure 24: Images de grands trophozoïtes amiboïdes dans des frottis sanguin mince.

À noter la présence des points de Schüffner, qui sont mieux visibles lorsque le sang est coloré avec du Giemsa

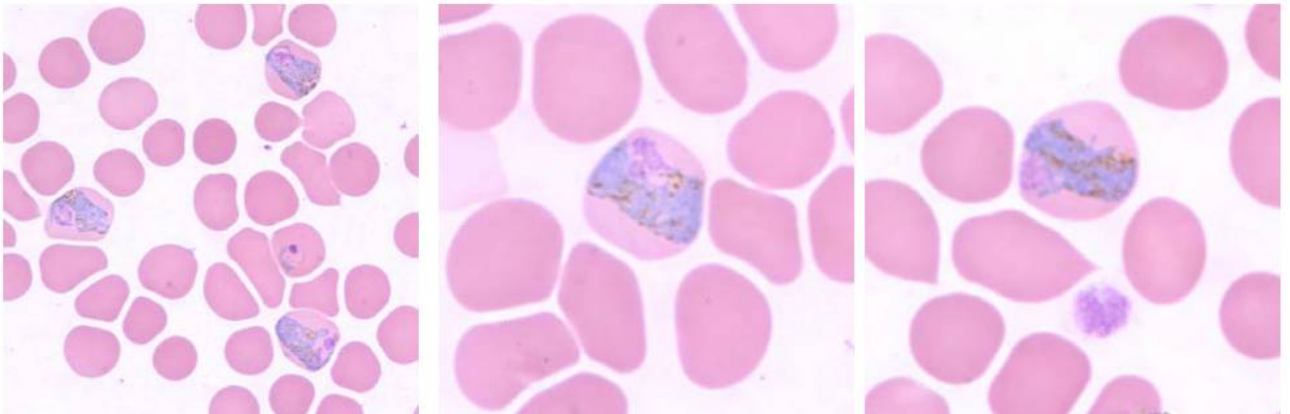


Figure 25: Images de frottis minces montrant des trophozoïtes matures.

On remarque la ressemblance avec les formes en bande de *P. malaria*. La taille agrandie des globules rouges infectés aide à distinguer les deux espèces.

Gamétocytes

Les gamétocytes de *P. vivax* sont ronds à ovales avec un pigment brun dispersé et peuvent presque remplir les globules rouges. Les points de Schüffner peuvent paraître plus fins que ceux observés dans les gamétocytes de *P. vivax*. [28]

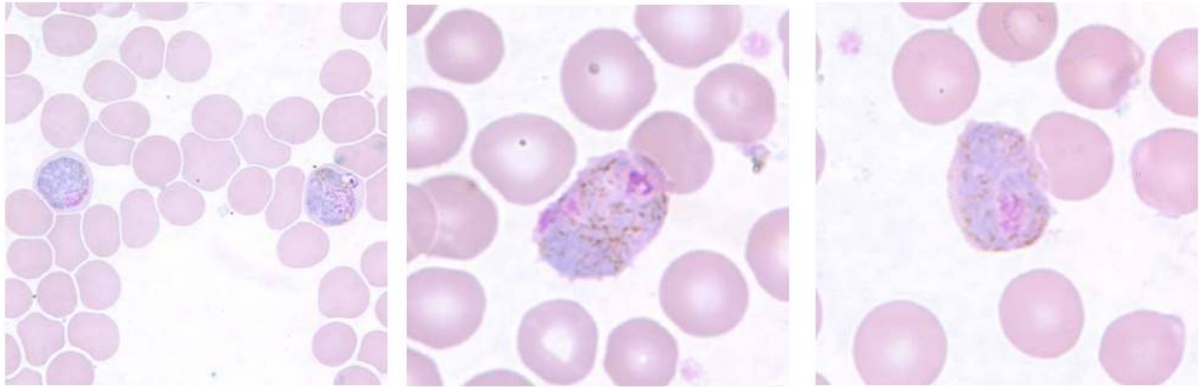


Figure 26: Images de gamétocytes dans des frottis sanguin mince.

On note l'agrandissement du globule rouge infecté et le pigment dispersé

Schizontes

Les schizontes de *P. vivax* sont grands, ont 12 à 24 mérozoïtes, un pigment jaune-brun, coalescé, et peuvent remplir le globule rouge.

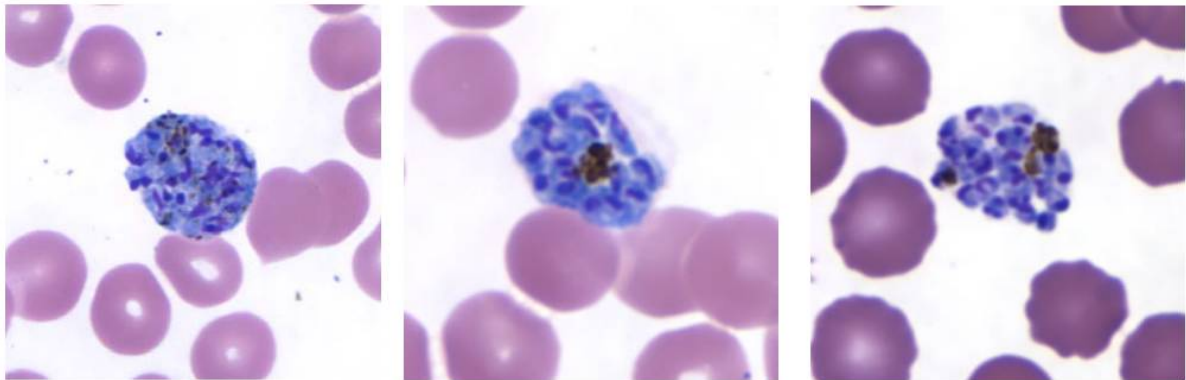


Figure 27: Images de schizontes immatures et des schizontes matures dans un frottis sanguin mince

Plasmodium ovale

Dans les infections à *P. ovale*, les globules rouges (GBR) peuvent être normaux ou légèrement agrandis (jusqu'à 1 1/4×) en taille, peuvent être ronds ou ovales, et sont parfois fibrés. Dans des conditions optimales, les points de Schüffner peuvent être observés sur les lames colorées au Giemsa. [29]

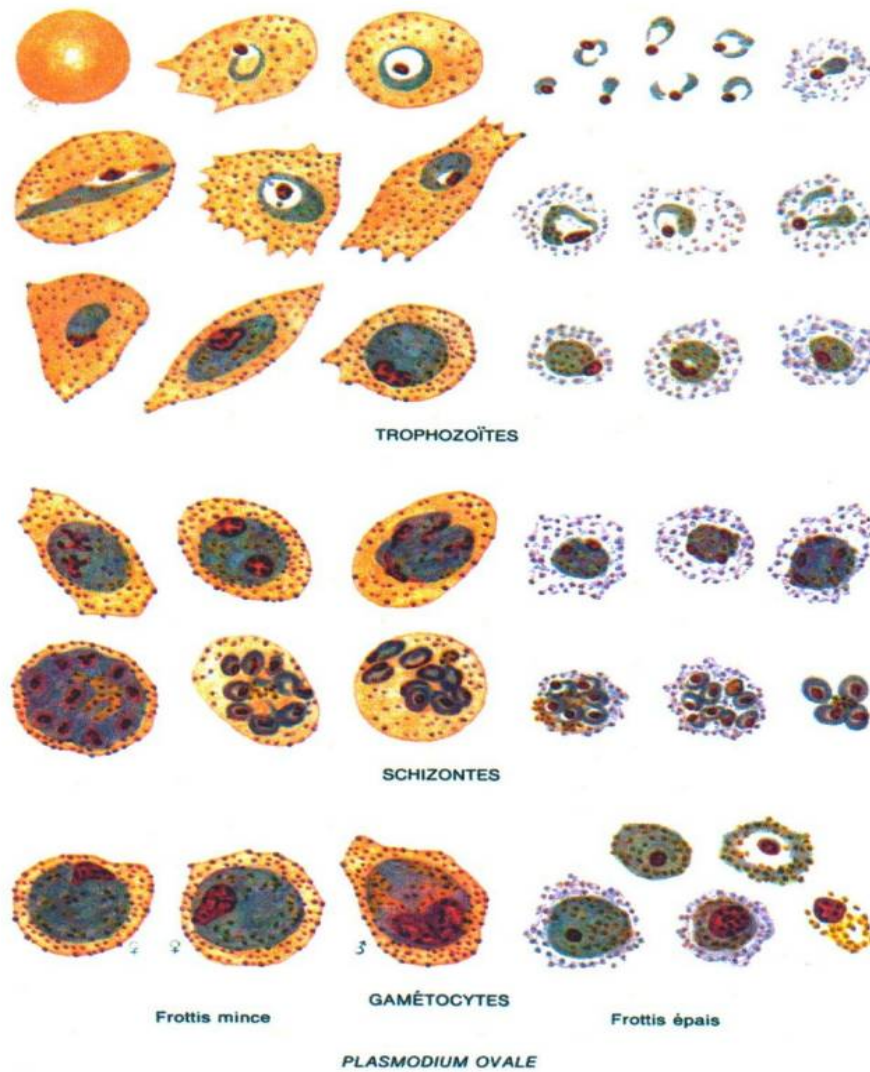


Figure 28: Aspects morphologiques de *P. ovale*

1. Anneaux

Les anneaux de *P. ovale* ont un cytoplasme robuste et de grands points de chromatine.

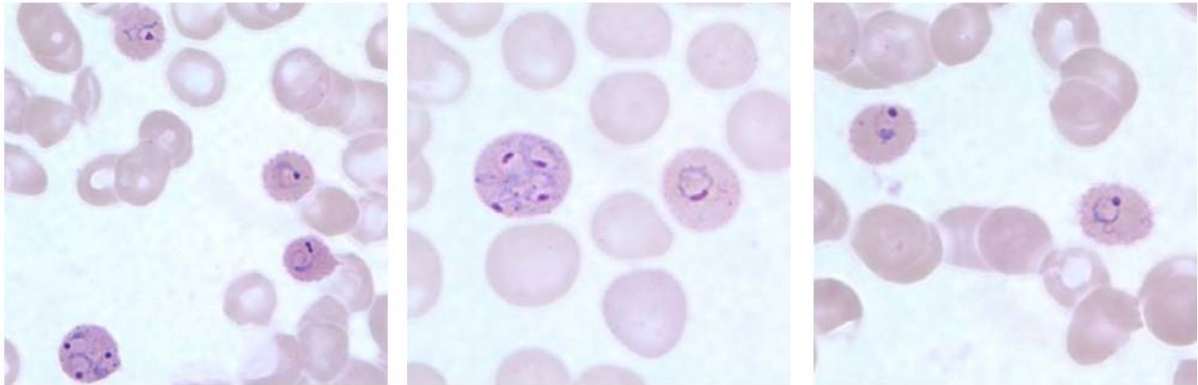


Figure 29: Images d'anneaux dans des frottis de sang fin.

On note les globules rouges multi-infectés.

Trophozoïtes

Les trophozoïtes de *P. ovale* ont un cytoplasme robuste, de grands points de chromatine, et peuvent être compacts ou légèrement irréguliers.

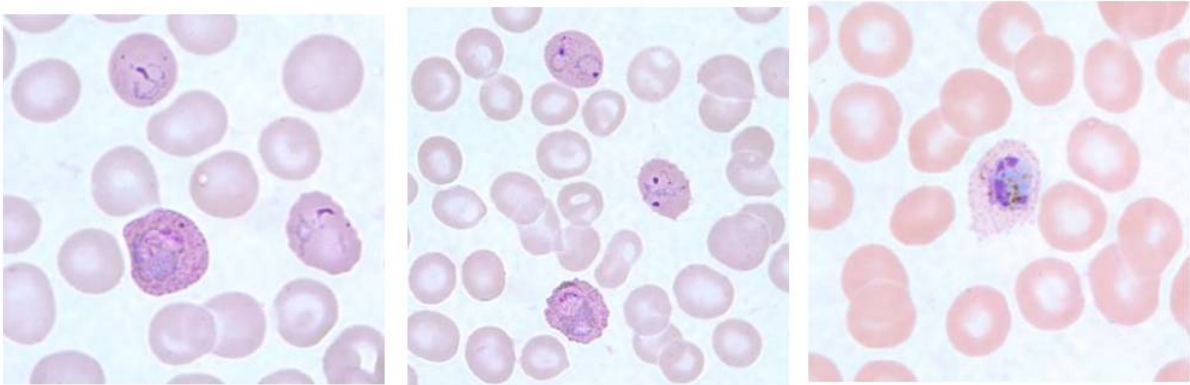


Figure 30: Images de formes annulaires et trophozoïtes en développement dans des frottis sanguin mince.

Les points de Schüffner sont également visibles.

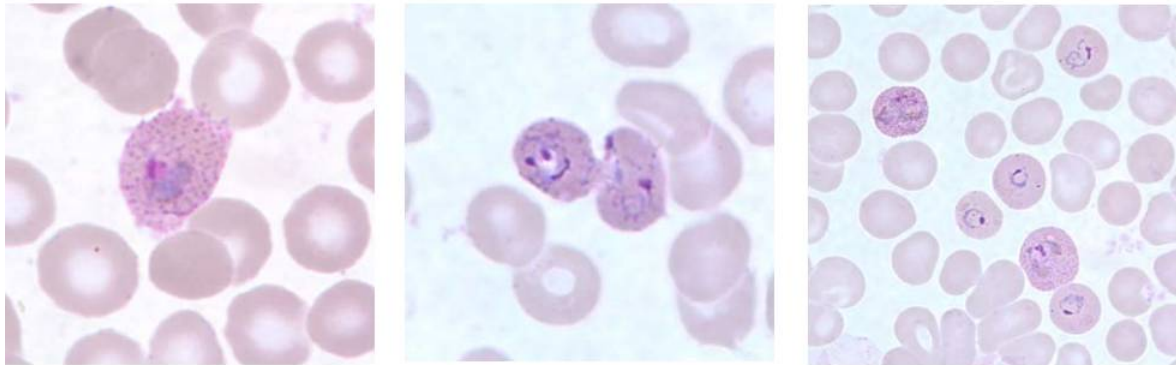


Figure 31: Images de trophozoïtes compacts montrant les points de Schüffner.

Gamétocytes

Les gamétocytes de P. ovale sont ronds à ovales et peuvent presque remplir les globules rouges. Le pigment est brun et plus grossier que celui de P. vivax. [22]

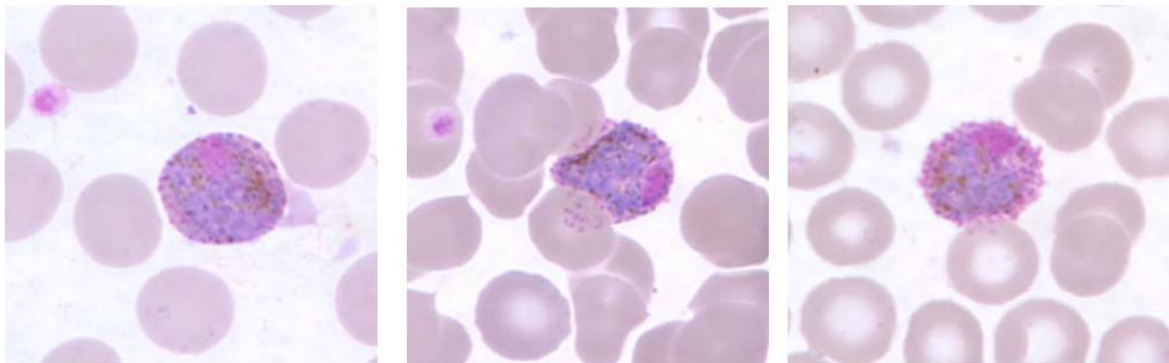
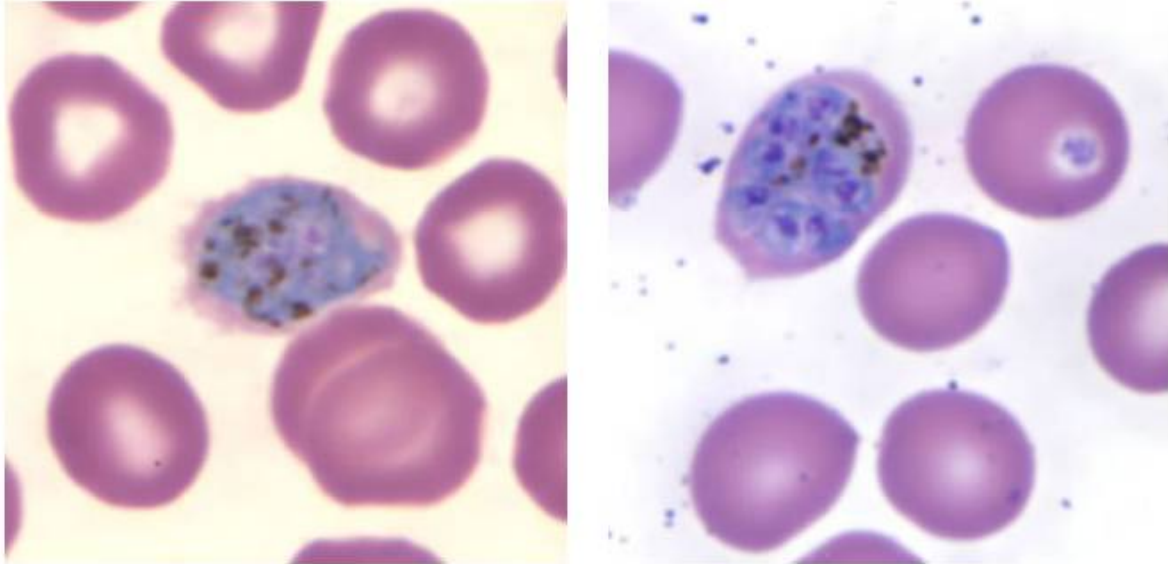


Figure 32: Images de Macro gamétocytes dans des frottis sanguins minces.

Remarquez comment ils remplissent presque entièrement les globules rouges infectés. Noyau rouge discret et points de Schüffner. Des points de Schüffner peuvent être vus.

Schizontes

Les schizontes de *P. ovale* ont 6 à 14 mérozoïtes avec de grands noyaux, regroupés autour d'une masse de pigment brun foncé.



Les globules rouges infectés sont ovales

Figure 33: Images de schizontes dans les frottis sanguins minces.

Cycle de vie

L'histoire naturelle du paludisme implique une infection cyclique des humains et des moustiques anophèles femelles. Chez l'homme, les parasites se développent et se multiplient d'abord dans les cellules du foie, puis dans les globules rouges du sang. Dans le sang, des couvées successives de parasites se développent à l'intérieur des globules rouges et les détruisent, libérant des parasites filles ("mérozoïtes") qui continuent le cycle en envahissant d'autres globules rouges. [30]

Les parasites en phase sanguine sont ceux qui provoquent les symptômes du paludisme. Lorsque certaines formes de parasites du stade sanguin (gamétocytes, qui se présentent sous des formes mâle et femelle) sont ingérées par un moustique anophèle femelle lors de la prise de

sang, elles s'accouplent dans l'intestin du moustique et entament un cycle de croissance et de multiplication dans le moustique. Après 10 à 18 jours, une forme du parasite appelée sporozoïte migre vers les glandes salivaires du moustique. Lorsque le moustique anophèle prend un repas de sang sur un autre humain, la salive anticoagulante est injectée avec les sporozoïtes, qui migrent vers le foie, amorçant ainsi un nouveau cycle. [31]

Ainsi, le moustique infecté transporte la maladie d'un humain à l'autre (agissant comme un "vecteur"), tandis que les humains infectés transmettent le parasite au moustique. Contrairement à l'hôte humain, le moustique vecteur ne souffre pas de la présence des parasites.

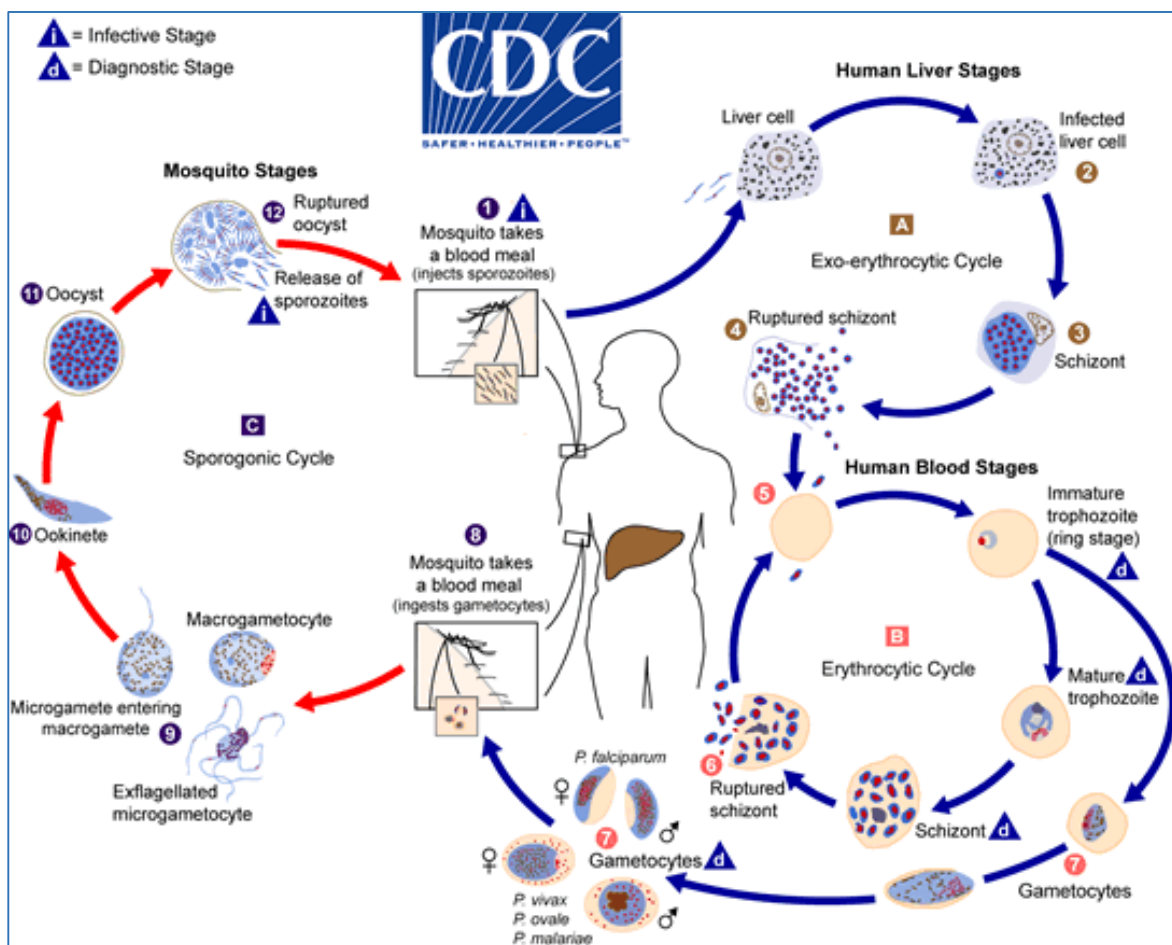


Figure 34: Cycle biologique du paludisme

Le cycle de vie du parasite du paludisme implique deux hôtes. Au cours d'un repas sanguin, un moustique Anophèles femelle infecté par le paludisme inocule des sporozoïtes à l'hôte humain. Les sporozoïtes infectent les cellules du foie et se transforment en schizontes, qui se rompent et libèrent les mérozoïtes. (Il est à noter que chez *P. vivax* et *P. ovale*, un stade dormant [hypnozoïtes] peut persister dans le foie (en l'absence de traitement) et provoquer des rechutes en envahissant la circulation sanguine des semaines, voire des années plus tard). Après cette répllication initiale dans le foie (schizogonie exo-érythrocytaire), [32] les parasites subissent une multiplication asexuée dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire). Les mérozoïtes infectent les globules rouges. Les trophozoïtes de stade annulaire deviennent des schizontes, qui se rompent en libérant des mérozoïtes. Certains parasites se différencient en stades érythrocytaires sexuels (gamétocytes). Les parasites de stade sanguin sont responsables des manifestations cliniques de la maladie. Les gamétocytes, mâles (micro gamétocytes) et femelles (macro gamétocytes), sont ingérés par un moustique anophèle lors d'un repas sanguin. La multiplication des parasites dans le moustique est connue sous le nom de cycle sporogonique. Dans l'estomac du moustique, les microgamètes pénètrent dans les macro gamètes et produisent des zygotes. Les zygotes deviennent à leur tour mobiles et allongés (ookinètes) qui envahissent la paroi de l'intestin moyen du moustique où ils se transforment en oocystes. Les oocystes se développent, se rompent et libèrent des sporozoïtes, qui se dirigent vers les glandes salivaires du moustique. L'inoculation des sporozoïtes à un nouvel hôte humain perpétue le cycle de vie de la malaria. [33]

II 2 Quelles exigences pour le diagnostic biologique d'un accès palustre

Le paludisme doit être reconnu rapidement afin de traiter le patient à temps et d'empêcher la propagation de l'infection dans la communauté par les moustiques locaux. Il doit être considéré comme une urgence médicale potentielle et doit être traité en conséquence. Le retard dans le diagnostic et le traitement est une des principales causes de décès chez les patients atteints de paludisme. [34]

Cette maladie peut être suspecté sur la base des antécédents de voyage du patient, de ses symptômes et des résultats de l'examen physique. Cependant, pour qu'un diagnostic définitif soit posé, les tests de laboratoire doivent démontrer que les parasites du paludisme ou leurs composants.

Cependant, en raison des taux élevés de morbidité et de mortalité enregistrés à cause du paludisme, notamment chez les enfants dans les zones endémiques, en raison des retards de traitement, le traitement après un diagnostic présomptif a été préconisé et recommandé. [7]

Le diagnostic présomptif implique de diagnostiquer la maladie sur la base des symptômes associés à la maladie sans autres tests de confirmation. Cette méthode de diagnostic a gagné beaucoup de popularité parce que la plupart des traitements présumés du paludisme dans les zones endémiques, en particulier en Afrique subsaharienne, étaient déjà effectués à domicile.

Dans ce cas, toute fièvre est presque entièrement attribuée à la maladie du paludisme dans ces régions et est utilisée dans le diagnostic à domicile. La fièvre peut être définie comme une température corporelle supérieure à la normale résultant d'une augmentation du point de consigne de la température corporelle. [35]

Éléments d'orientation et principe de réalisation du diagnostic biologique

Face au manque de spécificité de la présentation clinique du paludisme « primitif invasif » et au risque d'exacerbation de cette forme clinique des formes simples aux formes sévères, tout professionnel de santé doit garder à l'esprit « toute fièvre ou autre symptôme non spécifique revenant des zones d'endémie palustre « Le paludisme devrait être suggéré ».

Ainsi, la notion de déplacement en zone d'endémie est une notion extrêmement importante à laquelle les cliniciens doivent systématiquement se référer lors de l'interrogatoire des patients fébriles aux urgences. [35]

S'il y a des antécédents de voyage au cours des derniers mois, les cliniciens peuvent rechercher des informations sur les zones endémiques visitées et les mesures de chimioprophylaxie qui aideront à interpréter les résultats biologiques.

Cette hypothèse diagnostique doit être étayée par un examen biologique pour mettre en évidence la forme asexuée circulante du parasite dans le sang total.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, un diagnostic biologique du paludisme est considéré comme une urgence médicale et les résultats doivent être rendus dans les 2 heures suivant le prélèvement. Les prélèvements sanguins nécessaires à l'obtention d'un diagnostic biologique de qualité peuvent être capillaires ou, s'ils sont veineux, doivent être réalisés sur tubes EDTA. Bien que le nombre de parasites circulants puisse varier dans le temps, il n'est pas nécessaire de prélever des échantillons au plus fort de la fièvre ou des frissons d'un patient pour pouvoir observer la forme parasitaire. Cependant, face aux recherches négatives de paludisme à symptomatologie persistante évocatrice, Des prises de sang supplémentaires peuvent être répétées 6 à 12 heures plus tard pour détecter d'éventuelles formes parasitaires, confirmant ainsi le diagnostic. Différentes techniques de diagnostic existent pour trouver le paludisme avec des performances analytiques variables, qui doivent être prises en compte pour interpréter le diagnostic de laboratoire de paludisme qui en résulte. [36]

III. OUTILS DE DIAGNOSTIC DU PALUDISME

III.1 Microscopie optique

III.1.1 Goutte épaisse – frottis sanguin mince

L'analyse microscopique de frottis sanguins épais et minces colorés de façon appropriée est la technique de diagnostic standard pour identifier les infections palustres plus d'un siècle. La méthode classique choisie pour la détection du parasite du paludisme est l'examen de frottis de des films sanguins épais et minces colorés au Giemsa ou au Leishman.

Le frottis de sang périphérique fournit des informations complètes sur l'espèce, les stades et la densité de la parasitémie. L'efficacité du test dépend de la qualité de l'équipement et des réactifs, du type et de la qualité du frottis, de la compétence du technicien, de la densité parasitaire et du temps consacré à la lecture du frottis. Le test prend environ 20 à 60 minutes, selon la proximité du laboratoire et les autres facteurs mentionnés ci-dessus. [37]

Avant de rapporter un résultat négatif, au moins 200 champs visuels en immersion dans l'huile à un grossissement de 1000× doivent être examinés sur les frottis épais et minces, ce qui a une sensibilité de 90%. Le niveau de parasitémie peut être exprimé soit en pourcentage d'érythrocytes parasités, soit en nombre de parasites par microlitre de sang. Dans le cas du paludisme non falciparum, la parasitémie dépasse rarement 2 %, alors qu'elle peut être considérablement plus élevée (> 50 %) dans le cas du paludisme falciparum. Chez les individus non immunisés, l'hyperparasitémie (>5% de parasitémie ou >250 000 parasites/ μ l) est généralement associée à une maladie grave. [38]

Le frottis peut être préparé à partir de sang prélevé par ponction veineuse, piqûre au doigt et piqûre au lobe de l'oreille. En pratique obstétrique, les frottis de sang de cordon et d'empreinte placentaire peuvent être utilisés. Dans les cas mortels, on peut utiliser des frottis post-mortem de matière grise cérébrale obtenus par nécropsie à l'aiguille à travers le foramen magnum, la fissure orbitale supérieure, le sinus ethmoïdal par le nez ou à travers la fontanelle chez les jeunes enfants. [37]

Les parasites du paludisme peuvent être identifiés en examinant au microscope une goutte de sang du patient, étalée comme un "frottis de sang" sur une lame de microscope. Avant l'examen, le spécimen est coloré (le plus souvent avec la coloration de Giemsa) pour donner aux parasites un aspect distinctif. Cette technique reste la référence pour la confirmation en laboratoire du paludisme. Cependant, elle dépend de la qualité des réactifs, du microscope et de l'expérience du laborantin.

L'examen microscopique reste le "gold standard" pour la confirmation du paludisme en laboratoire. Ces tests doivent être effectués immédiatement lorsqu'ils sont demandés par un prestataire de soins de santé. Il ne faut pas les réserver au personnel le plus qualifié ou les regrouper pour des raisons de commodité. En outre, ces tests ne doivent pas être envoyés à des laboratoires de référence dont les résultats ne sont disponibles que quelques jours ou semaines plus tard. [39]

Il est essentiel que les prestataires de soins de santé reçoivent les résultats de ces tests dans les heures qui suivent afin de pouvoir traiter correctement leurs patients infectés par le paludisme.

Il existe de nombreux tests de diagnostic rapide du paludisme qui sont disponibles dans le commerce, qui détectent tous l'antigène du paludisme dans le sang qui circule le long d'une membrane contenant des anticorps anti-paludisme spécifiques. Les tests se répartissent en quelques types de base en fonction de l'antigène ciblé. La plupart des tests qui détectent *P. falciparum* sont basés sur la protéine 2 riche en histidine (HRP-2), qui est spécifique à cette espèce. D'autres tests détectent l'enzyme parasitaire lactate déshydrogénase (LDH), en utilisant des anticorps monoclonaux qui réagissent avec la LDH de toutes les espèces qui réagissent avec la LDH, y compris *P. falciparum* (appelée PAN ou pLDH), soit des anticorps spécifiques de la LDH de *P. falciparum*. [29]

Les tests immunochromatographiques pour la détection des antigènes du paludisme, développés au cours de la dernière décennie, ont ouvert une voie nouvelle et passionnante dans le diagnostic du paludisme ; cependant, leur rôle dans la gestion et le contrôle du paludisme semble être limité à l'heure actuelle .

Étude du frottis périphérique pour les parasites du paludisme - Le test MP

La microscopie optique de frottis sanguins à coloration épaisse et fine reste la méthode standard de diagnostic du paludisme. Elle implique le prélèvement d'un frottis sanguin, sa coloration avec des colorants de Romanowsky et l'examen des globules rouges à la recherche de parasites paludéens intracellulaires. La goutte épaisse est 20 à 40 fois plus sensible que les frottis minces pour le dépistage des parasites Plasmodium, avec une limite de détection de 10-50 trophozoïtes/ μ l. Les frottis minces permettent d'identifier les espèces de paludisme (y compris le diagnostic des infections mixtes), de quantifier la parasitémie et d'évaluer la présence de schizontes, de gamétocytes et de pigment palustre dans les neutrophiles et les monocytes.[40]

III.1.1.1 Frottis sanguin mince

Les frottis minces consistent en du sang étalé en une couche telle que l'épaisseur diminue progressivement vers le bord plumé. Dans le bord plumeux, les cellules doivent être en monocouche, sans se toucher.

Préparez au moins 2 frottis par patient

Préparation d'un frottis mince.

Placez une petite goutte de sang sur la lame pré-nettoyée et étiquetée, près de son extrémité dépolie.

Amenez une autre lame à un angle de 30-45° jusqu'à la goutte, pour permettre à la goutte de se répandre le long de la ligne de contact des deux lames.

Poussez rapidement la lame supérieure (étaleur) vers l'extrémité non givrée de la lame inférieure.

Assurez-vous que les frottis ont un bon bord en plume. Ceci est obtenu en utilisant la bonne quantité de sang et la bonne technique d'étalement.

Laissez sécher les frottis fins. (Ils sèchent beaucoup plus vite que les frottis épais, et sont moins sujets au détachement car ils seront fixés).

Fixez les frottis en les plongeant dans du méthanol absolu.

Remarque : Sur le terrain, où les lames sont rares, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme préparent à la fois une goutte épaisse et un frottis mince sur la même lame. Cela fonctionne correctement si l'on s'assure que des deux frottis, seul le frottis fin est fixé. [41]

Technique

Un échantillon de sang prélevé sur le patient est étalé sous forme de frottis sanguin épais ou fin, coloré avec un colorant de Romanovsky (le plus souvent du Giemsa) et examiné avec un objectif à immersion d'huile 100X. Des critères visuels sont utilisés pour détecter les parasites du paludisme et pour différencier (si possible) les différentes espèces. La coloration de Wright, qui est couramment utilisée dans les laboratoires hospitaliers pour l'examen du sang (appelé NFS avec différentiel manuel), peut être utilisée si la coloration de Giemsa n'est pas disponible. Cependant, la détermination des espèces peut être plus difficile. [42]

Les frottis sanguins minces sont colorés avec la coloration de Leishman et lus au $\times 100$ (objectif à immersion d'huile) du microscope. Puis examiné une lame pour chaque patient le test était à l'aveugle quant aux interprétations de chacun ainsi qu'aux résultats du test QDx Malaria Rapid.

Les lames étaient considérées comme positives pour le paludisme lorsque des formes asexuées et/ou des gamétocytes étaient trouvés.

Les diapositives ont été considérées comme négatives si aucun parasite n'a été observé après avoir observé 100 champs à haute puissance. La numération des globules blancs (GB) est effectuée par un compteur de cellules entièrement automatisé AGD Erma PCE 210. Les mesures de contrôle conventionnelles ont été appliquées aux analyseurs hématologiques semi-automatiques utilisés dans l'étude. [43]

Examen des frottis minces

Les frottis minces sont utiles pour l'identification des espèces de parasites déjà détectés sur la goutte épaisse, pour le dépistage des parasites si des frottis épais adéquats ne sont pas disponibles, et pour un dépistage rapide pendant que le frottis épais est encore en train de sécher.

Effectuez un dépistage à faible grossissement (objectif 10× ou 20×) si cela n'a pas été fait sur les frottis épais.

Examinez soigneusement le frottis à l'aide de l'objectif à immersion d'huile 100×. Les normes NCCLS recommandent l'examen d'au moins 300 champs en utilisant l'objectif à immersion d'huile 100×.

La lecture dure au minimum 20 minutes, à l'objectif à immersion x 1000 (400 champs). Le seuil de détection est de l'ordre de 150 parasites/ μ l. Lorsque *P.falciparum* a été identifié, le pourcentage d'hématies parasitées est calculé .[44]

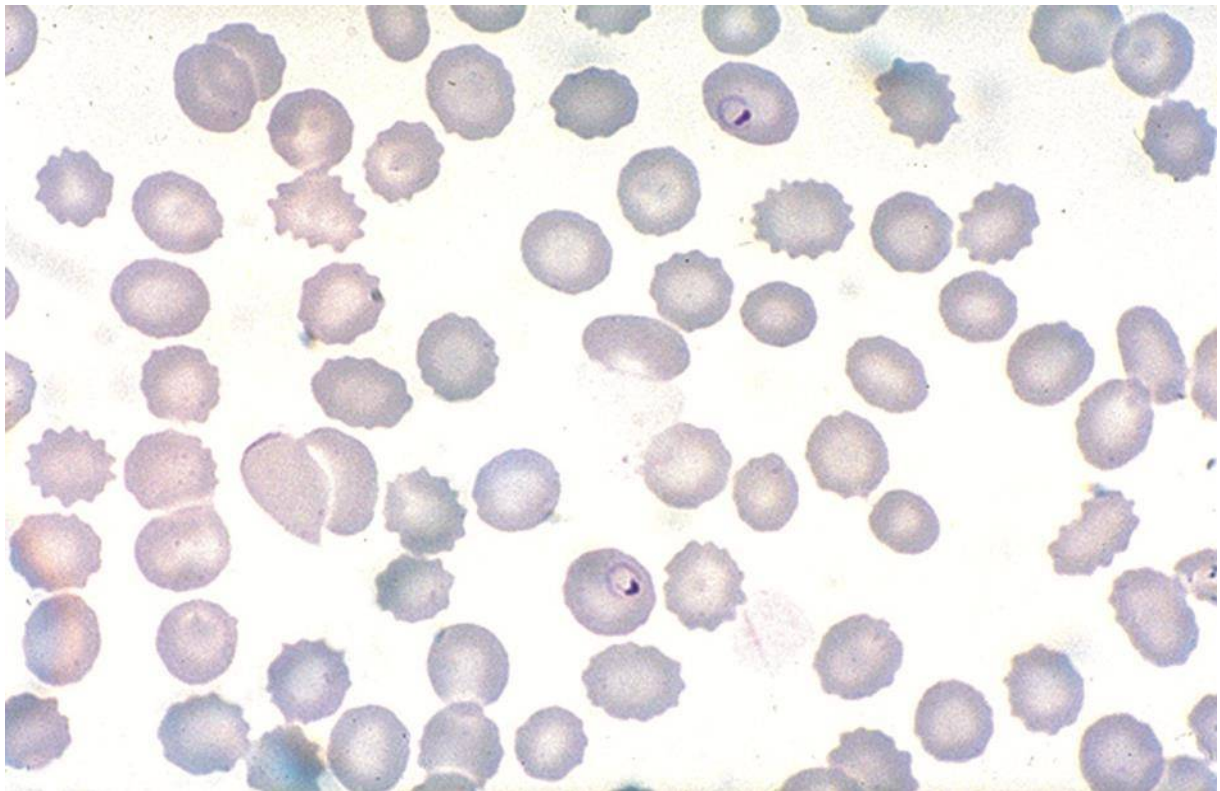


Figure 35: Frottis de sang : *Plasmodium falciparum*, trophozoites (MGG ; x1000)

Quantification des parasites

Dans certains cas (notamment le paludisme), la quantification des parasites fournit des informations cliniquement utiles. Si le médecin a besoin de cette information, les parasites du paludisme peuvent être quantifiés par rapport aux éléments sanguins tels que les globules rouges ou les globules blancs.[45]

Pour quantifier les parasites du paludisme par rapport aux GR, comptez les GR parasités parmi 500 à 2 000 GR sur le frottis mince et exprimez les résultats en % de parasitémie.

$$\% \text{ de parasitémie} = (\text{GR parasités} / \text{GR totaux}) \times 100$$

Si la parasitémie est élevée (par exemple, > 10%), examiner 500 GR ; si elle est faible (par exemple, <1%), examiner 2.000 GR (ou plus) ; compter séparément les parasites asexués du stade sanguin et les gamétocytes. Seuls les premiers sont cliniquement importants et les gamétocytes de *P. falciparum* peuvent persister après l'élimination des stades asexués par un traitement médicamenteux. [46]

III.1.1.2 Goutte épaisse

Examen de la goutte épaisse

La goutte épaisse

Le frottis est séché pendant 30 minutes et non fixé au méthanol. Cela permet aux globules rouges d'être hémolysés et les leucocytes et les éventuels parasites du paludisme présent seront les seuls éléments détectables. Cependant, en raison de l'hémolyse et du séchage lent, la morphologie des plasmodies peut être déformée, ce qui rend la différenciation des espèces difficile. La goutte épaisse est donc utilisée pour détecter l'infection, et pour estimer la concentration de parasites. [47]

Comme les érythrocytes (GR) ont été lysés et que les parasites sont plus concentrés, la goutte épaisse est utile pour le dépistage des parasites et pour la détection des infections mixtes.

On examine d'abord l'ensemble du frottis à un faible grossissement (objectif 10× ou 20×), afin de détecter les parasites de grande taille tels que les microfilaires.

Ensuite le frottis à l'aide de l'objectif à immersion dans l'huile 100×. On sélectionne une zone bien colorée, sans précipité de coloration, et bien peuplée de globules blancs (GBs) (10-20 GBs/champ).

La présence des parasites doit être suivie par une détermination provisoire de l'espèce sur la goutte épaisse, puis une examination sur le frottis mince pour déterminer l'espèce présente. Le plus souvent, le frottis mince est l'échantillon approprié pour l'identification des espèces. [48]

Détermination de l'"absence de parasites" (NPF) : Pour le diagnostic du paludisme, l'OMS recommande qu'au moins 100 champs, contenant chacun environ 20 GB, soient examinés avant de considérer un frottis épais comme négatif. En supposant une numération leucocytaire moyenne de 8 000 par microlitre de sang, cela donne un seuil de sensibilité de 4 parasites par microlitre de sang. Chez les patients non immunisés, le paludisme symptomatique peut survenir à des densités parasitaires plus faibles, et le dépistage de plus de champs (par exemple, 200, 300, ou même le frottis entier) peut être justifié, en fonction du contexte clinique et de la disponibilité du personnel de laboratoire et du temps. Les normes du NCCLS recommandent l'examen d'au moins 300 champs en utilisant l'objectif 100× à immersion dans l'huile. [49]

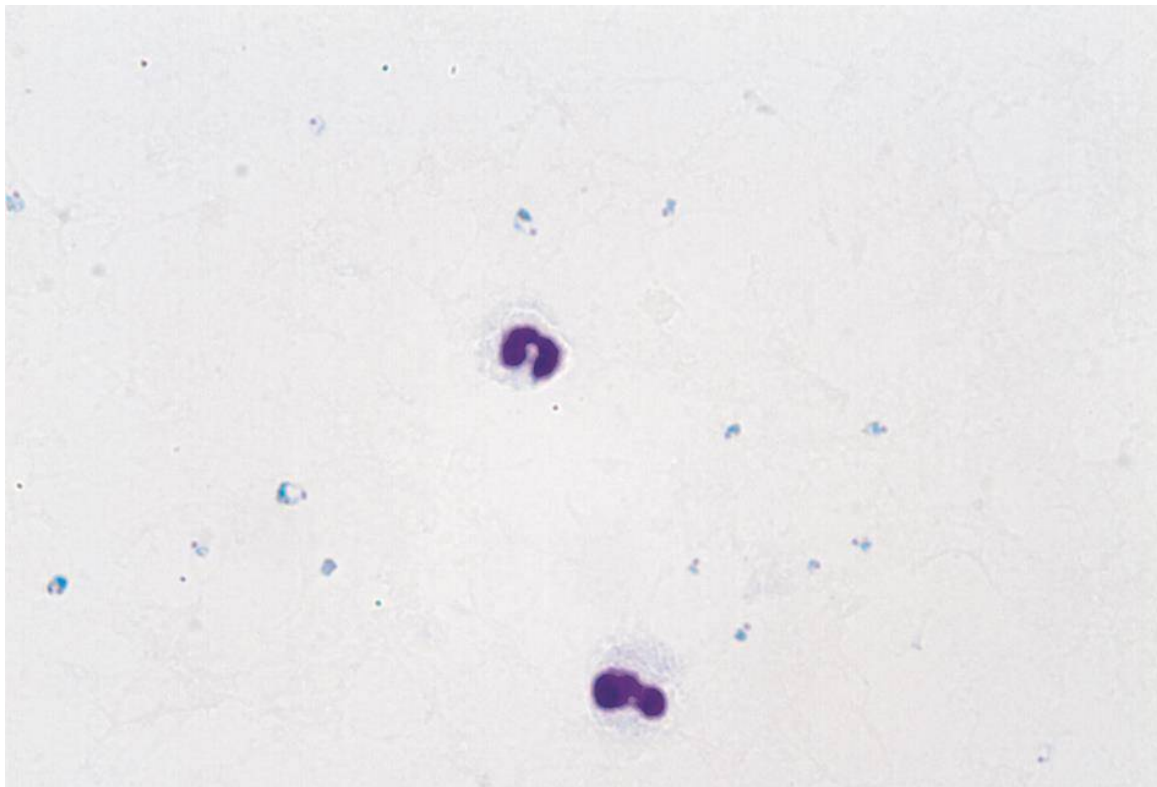


Figure 36: Goutte épaisse colorée au Giemsa : trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* et deux noyaux de globules blancs.

Procédure de réalisation

- Prélevez un échantillon de sang par ponction veineuse et mettez-le dans un tube à essai propre.
- A l'aide d'un tube capillaire, prélever du sang dans le tube et déposer deux grosses gouttes au centre d'une lame microscopique stérile.
- En tenant la lame entre votre pouce et votre index, secouez doucement la lame pour étaler le sang sur environ 10 mm de diamètre.
- Laissez sécher le frottis à l'air libre pendant 20 à 30 minutes jusqu'à ce qu'il soit complètement sec, puis appliquez la coloration de Romanowski appropriée. [50]

Quantification de la parasitemie

Pour quantifier les parasites du paludisme par rapport aux GB : sur la goutte épaisse, comptez les parasites par rapport aux GB, jusqu'à ce que vous ayez compté 500 parasites ou 1 000 GB, selon ce qui arrive en premier ; exprimez les résultats en parasites par microlitre de sang, en utilisant la numération des GB si elle est connue, ou sinon en supposant 8 000 GB par microlitre de sang. [51]

Parasites/microlitre de sang=(parasites/GB) × nombre de GB par microlitre<ou 8 000>.

Les résultats en % de GR parasités et de parasites par microlitre de sang peuvent être interconvertis si les numérations de GB et de GR sont connues, ou sinon (de manière moins souhaitable) en supposant 8 000 GB et 4 000 000 GR par microlitre de sang.

Les érythrocytes infectés sont comptés par rapport à un nombre prédéterminé de leucocytes et une moyenne de 8000/ μ l est prise comme standard. 200 leucocytes sont comptés dans 100 champs (0,25 μ l de sang). Toutes les espèces et formes de parasites, y compris les formes sexuelles et asexuées, sont comptées ensemble.

Si >10 parasites sont comptés, alors les formules suivantes peuvent être appliquées :

(Nombre de parasites/nombre de leucocytes comptés) x 8000 = nombre de parasites/ μ l.

Ou si 200 leucocytes sont comptés

No. De parasites comptés x 40 = No. De parasites/ μ l

Si les parasites sont <9, alors 500 GB doivent être comptés et la formule sera -

Nbre de parasites comptés x 16 = Nbre de parasites/ μ l

Avantages et inconvénients de la microscopie optique

Avantages

La microscopie est une technique établie, relativement simple et familière à la plupart des laborantins. Tout laboratoire capable de réaliser des tests hématologiques de routine est équipé pour réaliser un frottis mince et épais du paludisme. Quelques heures après le prélèvement du sang, l'examen microscopique peut fournir des informations précieuses. Il permet avant tout de déterminer que des parasites du paludisme sont présents dans le sang du patient. Une fois le diagnostic établi - généralement par la détection des parasites dans le frottis épais - le laborantin peut examiner le frottis fin pour déterminer l'espèce de paludisme et la parasitémie, c'est-à-dire le pourcentage de globules rouges du patient infectés par les parasites du paludisme. Les frottis minces et épais sont capables de fournir ces trois informations vitales au médecin pour guider les décisions initiales de traitement qui doivent être prises en urgence. [52]

Inconvénients

Les résultats de la microscopie sont aussi fiables que les laboratoires qui effectuent les tests. Aux États-Unis, il y a, en moyenne, 2000 cas de paludisme diagnostiqués et rapportés chaque année. Par conséquent, le laboratoire moyen n'effectue pas ce test régulièrement et peut ne pas maintenir une compétence optimale. [53]

Différences entre le frottis sanguin mince et la goutte épaisse

La goutte épaisse

Il faut obtenir trois frottis épais et fins à 12-24 heures d'intervalle. Le rendement le plus élevé de parasites périphériques se produit pendant ou peu après une poussée de fièvre ; cependant, les frottis ne doivent pas être retardés en attendant les poussées de fièvre.

Les frottis épais sont 20 fois plus sensibles que les frottis fins, mais la spéciation peut être plus difficile utilisée pour le diagnostic des parasites protozoaires sanguins et des anomalies du sang, par exemple l'anémie. La parasitémie peut être calculée sur la base du nombre de globules rouges infectés. Il s'agit d'un test quantitatif.

Les frottis sanguins épais nécessitent des volumes de sang plus importants que les frottis sanguins minces, ce qui permet de les utiliser pour la détection des parasites sanguins dans les échantillons de sang. Un frottis sanguin épais est réalisé en étalant une grosse goutte de sang sur une petite surface d'environ 1 cm, ce qui permet de mieux détecter les différentes formes de parasites sur un fond plus transparent. [40]

Frottis minces

Les frottis minces sont moins sensibles que les frottis épais, mais ils permettent d'identifier les différentes espèces Utilisé pour la démonstration et la différenciation des leucocytes. Ce test doit être considéré comme un test qualitatif. [50]

	La goutte épaisse	Frottis sanguin mince
1.	La goutte épaisse est plus utile pour détecter la présence de parasites.	Le frottis sanguin mince permet de découvrir quelle espèce de parasite est à l'origine de l'infection.
2.	La goutte épaisse est une goutte de sang sur une lame de verre.	Un frottis de sanguin mince est une goutte de sang qui est étalée sur une grande surface de la lame
3.	La goutte épaisse doit être lavée avant ou pendant la coloration pour rompre tous les globules rouges afin que seuls les globules blancs, les plaquettes et les parasites soient visualisés	Le but est de permettre de voir les parasites du paludisme à l'intérieur des GR et d'évaluer la taille des GR infectés par rapport aux GR non infectés
4.	La goutte épaisse permet une détection plus efficace des parasites (sensibilité 11 fois supérieure à celle du frottis mince).	Moins sensible qu'un film épais, surtout lorsque la parasitémie est faible.
5.	Il n'est pas fixé dans le méthanol.	Il est fixé dans du méthanol
6.	La goutte épaisse est principalement utilisée pour détecter une infection et pour estimer la parasitémie.	Les frottis minces permettent à l'examineur d'identifier les espèces de paludisme, de quantifier la parasitémie et de reconnaître les formes parasitaires comme les schizontes et les gamétocytes.

Tableau 4: Différences entre la goutte épaisse de sang et le frottis sanguin mince

Problèmes rencontrés pour la microscopie optique :

Les exigences de l'examen du frottis sanguin ne sont souvent pas satisfaites dans certaines régions éloignées et pauvres du monde. La détection de faibles niveaux de parasitémie, de parasites séquestrés de *P. falciparum* et d'infections antérieures chez les aspirants donneurs de sang ; la vérification de la viabilité des parasites détectés ; les difficultés à maintenir les compétences techniques requises et les erreurs de diagnostic qui en résultent en raison d'une mauvaise connaissance et des problèmes d'accès et d'activation de l'installation en cas d'urgence sont quelques-unes des déficiences de l'examen du frottis sanguin.[54]

Dans le cas du paludisme à *falciparum*, les érythrocytes parasités peuvent être séquestrés dans les capillaires des tissus, ce qui entraîne une numération parasitaire faussement faible dans le sang périphérique (parasitémie "visible"). Dans ce cas, les stades de développement du parasite observés sur le frottis sanguin peuvent aider à évaluer la gravité de la maladie mieux que la seule numération parasitaire. La présence de formes parasitaires plus matures (>20% de parasites sous forme de trophozoïtes tardifs et de schizontes) et de plus de 5% de neutrophiles contenant du pigment palustre indique une maladie plus avancée et un pronostic plus défavorable. Un frottis sanguin négatif rend le diagnostic de paludisme très improbable (en particulier la forme grave) ; cependant, les frottis doivent être répétés toutes les 6-12 heures pendant 48 heures si le paludisme est toujours suspecté. [54]

Parfois, aucun parasite ne peut être trouvé dans les frottis de sang périphérique des patients atteints de paludisme, même dans les infections graves. Cela peut s'expliquer par un traitement antipaludique partiel ou par la séquestration des cellules parasitées dans les lits vasculaires profonds. Dans ces cas, des parasites ou un pigment palustre peuvent être trouvés dans les aspirât de moelle osseuse. La présence de pigment palustre dans les neutrophiles et les monocytes circulants peut également suggérer la possibilité d'un paludisme [55].

III.1.2 QBC (Quantitative Buffy Coat test)

❖ QBC TEST

Test Quantitatif Buffy Coat (QBC)

Le test QBC, développé par Becton and Dickenson Inc. est une nouvelle méthode d'identification du parasite du paludisme dans le sang périphérique. Il implique la coloration de la couche de globules rouges centrifugés et comprimés avec de l'acridine orange et son examen sous une source de lumière UV. Cette méthode est rapide, facile et prétend être plus sensible que l'examen traditionnel par goutte épaisse. [42]

Méthode : Le tube QBC est un tube hématocrite en verre de haute précision, pré-revêtu intérieurement de colorant acridine orange et d'oxalate de potassium. Il est rempli de 55-65 microlitres de sang provenant d'une ponction au doigt, à l'oreille ou au talon. Un bouchon en plastique transparent est ensuite fixé. Un flotteur cylindrique de fabrication précise, conçu pour être suspendu dans les globules rouges emballés, est inséré. Le tube est centrifugé à 12 000 tours/minute pendant 5 minutes. Les composants de la couche leucocytaire se séparent en fonction de leur densité, formant des bandes distinctes. Comme le flotteur occupe 90 % de la lumière interne du tube, la largeur des bandes de cellules leucocytaires et thrombocytaires et la zone supérieure des globules rouges sont agrandies à 10 fois la normale. Le tube QBC est placé sur le porte-tube et examiné à l'aide d'un microscope standard à lumière blanche équipé de l'adaptateur pour microscope UV, un objectif de microscope épi-illuminé. Les parasites fluorescents sont alors observés à l'interface globule rouge/globule blanc. [56]

La caractéristique principale de la méthode est la centrifugation et donc la concentration des globules rouges dans une zone prévisible du tube QBC, ce qui rend la détection facile et rapide. Les globules rouges contenant des Plasmodies sont moins denses que les globules normaux et se concentrent juste en dessous des leucocytes, en haut de la colonne érythrocytaire. Le flotteur pousse tous les globules rouges environnants dans l'espace de 40 microns entre sa circonférence extérieure et l'intérieur du tube. Comme les parasites contiennent de l'ADN qui absorbe la coloration à l'orange acridine, ils apparaissent comme des taches lumineuses parmi les globules rouges non fluorescents. La quasi-totalité des

parasites présents dans les 60 microlitres de sang peut être visualisée en faisant tourner le tube sous le microscope. [57] Les composants sanguins et les parasites du paludisme se séparent en fonction de leur densité et se concentrent dans des couches distinctes. Les parasites et les noyaux leucocytaires sont fluorescents en vert jaunâtre, C'est dans la couche de Buffy Coat que les parasites du paludisme sont visibles [58] Un test négatif peut être signalé en une minute et un résultat positif en quelques minutes.[59]

Les études qui ont comparé le QBC avec le frottis périphérique rapportent que le test est aussi sensible que le frottis ; cependant, l'identification de l'espèce et la quantification de la parasitémie sont difficiles avec la technique du QBC. Par conséquent, malgré la rapidité et la simplicité de la technique QBC, elle ne peut pas être considérée comme une alternative acceptable dans les situations de laboratoire clinique de routine.[60]

Identification des parasites du paludisme

Le QBC Malaria Tube peut être utilisé pour détecter les parasites du paludisme :

Le QBC Malaria Tube est placé dans le QBC ParaViewer, ce qui permet de faire tourner le tube pendant la microscopie afin d'examiner tout le diamètre du tube - pas seulement une vue unidimensionnelle.

24 "champs" peuvent être examinés en faisant tourner le tube pendant l'examen.

Une fois en position, le tube peut être examiné pour les parasites du paludisme à l'extrémité supérieure du flotteur et pour les autres parasites en descendant à l'autre extrémité du tube.

Les globules rouges (GR) contenant des parasites du paludisme sont moins denses que les GR non infectés. [61]

Dans les infections légères de paludisme, après centrifugation, les GR parasités forment la couche supérieure (la couche "brune") des GR - la plupart des parasites du paludisme s'y trouvent. Dans les infections paludéennes graves, les parasites peuvent se trouver n'importe où dans le tube. [62]

En raison de sa densité, le flotteur, inséré dans le tube QBC avant la centrifugation, se déposera entre la couche supérieure des GR et la zone supérieure du plasma. Le flotteur crée une monocouche permettant de voir facilement les parasites fluorescents.

Le QBC Malaria Tube est facile à utiliser et le temps de formation est considérablement réduit par rapport aux films épais et minces. Il suffit de cinq jours pour devenir compétent dans l'identification des parasites. [63]

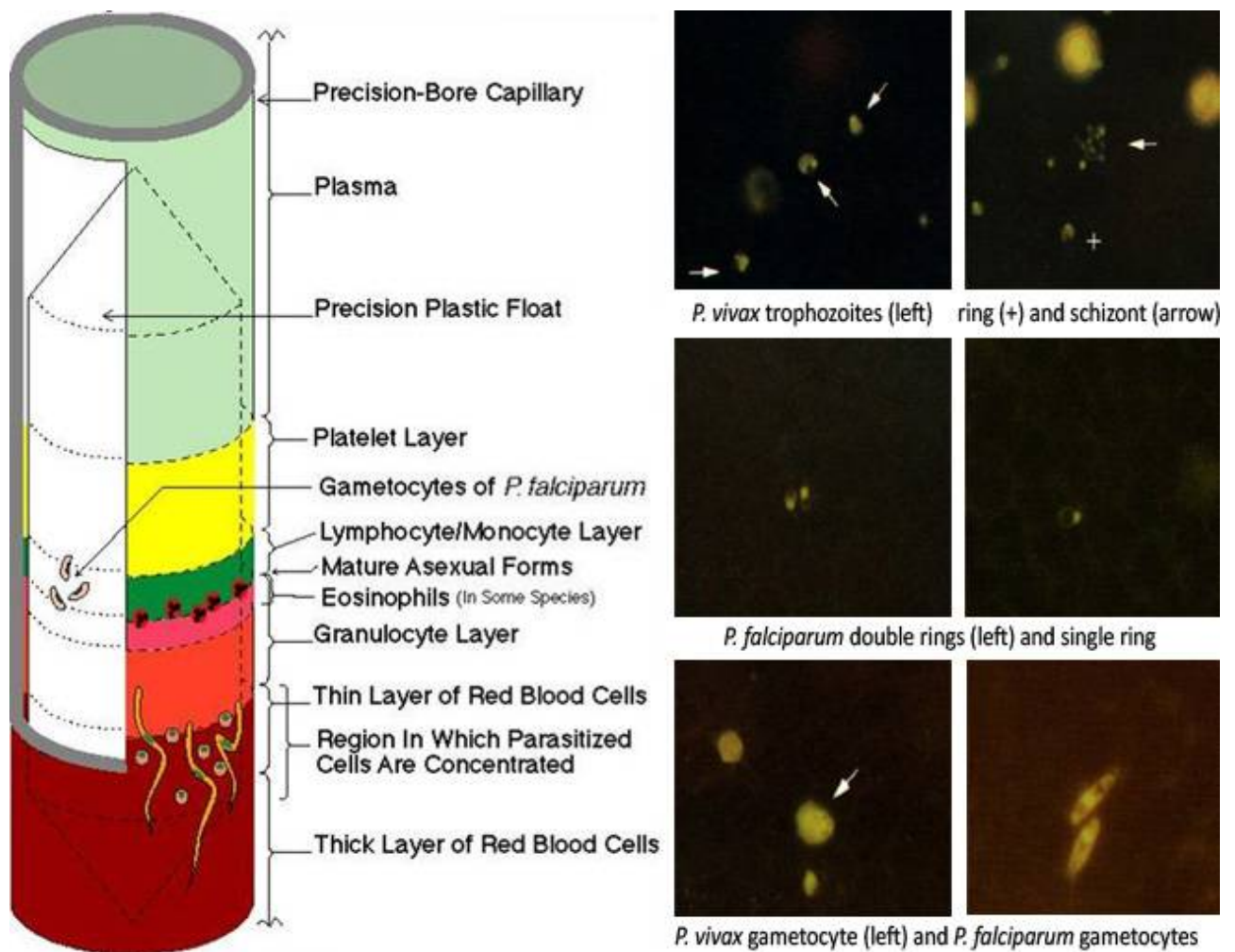


Figure 37: Schéma du tube QBC et: Aspect des parasites fluorescents par la technique QBC *

Comparaison entre le frottis sanguin périphérique et le test QBC pour la détection du paludisme>.

	Frottis sanguin périphérique	QBC
Méthode	Encombrant	Facile
Temps	Plus long, 60 - 120 minutes	Plus rapide, 15 à 30 minutes
Sensibilité	5 parasites/ μ l en film épais et 200 / μ l en film fin	Prétendument plus sensible, au moins aussi bien qu'un film épais
Spécificité	Gold standard	? Faux positifs, des artefacts peuvent être signalés comme positifs par des techniciens pas si bien formés que ça.
Identification de l'espèce	Précis, gold standard	Difficile a impossible
Cout	Peu coûteux	Équipement et consommables coûteux
Acceptabilité	100%	Pas vraiment
Disponibilité	Partout	Limité
Autres	—	Peut accidentellement détecter les vers filaires

Tableau 5: Différence entre frottis sanguins et QBC

Par conséquent, en cas de doute, demandez une étude des frottis périphériques, en particulier pour l'identification des espèces. Il existe des cas de paludisme diagnostiqué comme vivax sur le QBC, mais qui peu après ont développé des complications fatales de paludisme falciparum. [64]

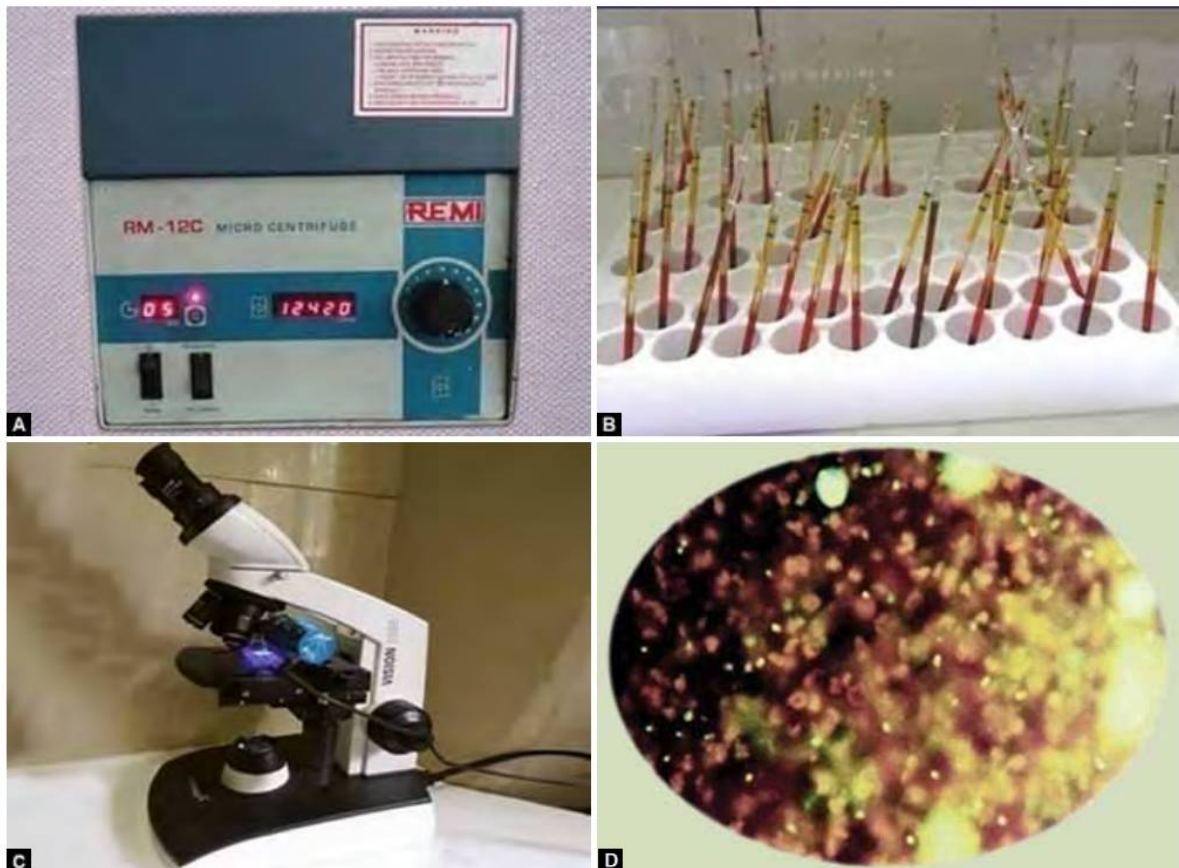


Figure 38 (A à D) : Détection des parasites du paludisme par le test QBC : (A) Microcentrifugeuse pour le test QBC, (B) tube QBC traité, (C) microscope équipé d'une lentille para et d'un objectif 60x avec un viseur para et (D) trophozoïte et schizontes de plasmodium vivax avec des pigments paludéens.

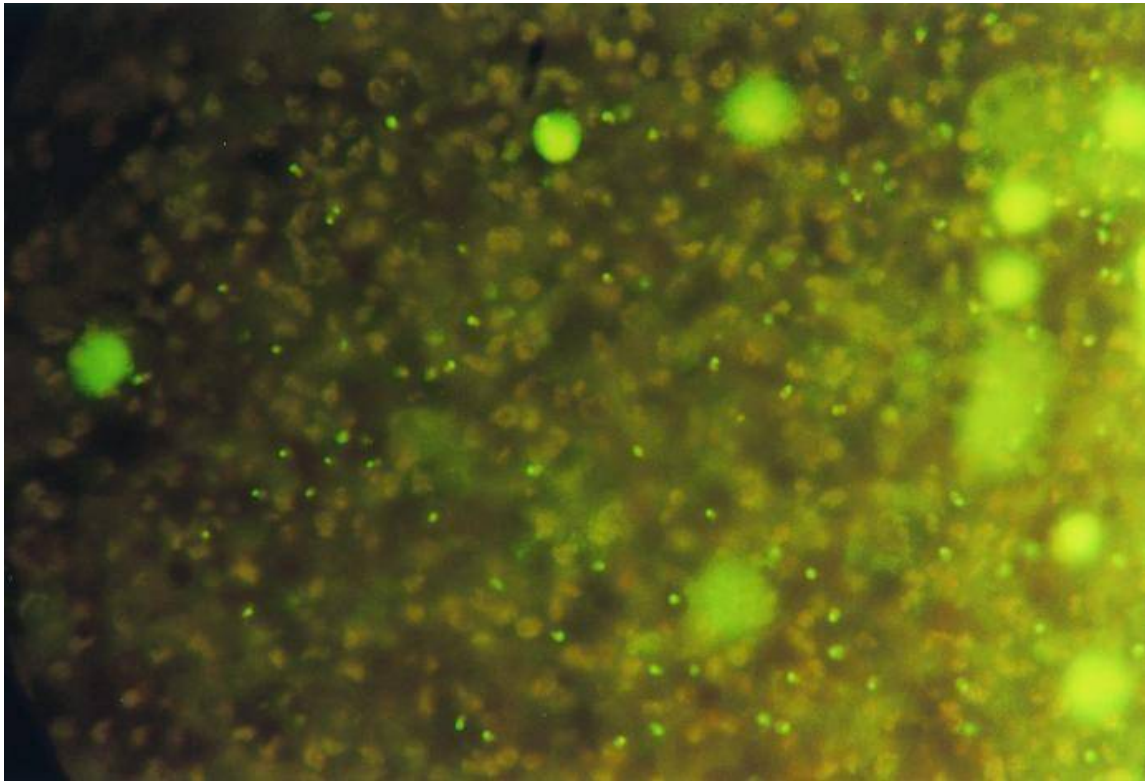


Figure 39: Image de trophozoites of *P. falciparum* stained with AO in the QBC UV fluorescence method.

III.2 Détection d'antigènes solubles par tests immunochromatographiques

L'identification et la caractérisation des protéines produites au cours de l'infection humaine par *Plasmodium* spp. ont guidé la communauté du paludisme dans ses efforts de recherche, de diagnostic, d'épidémiologie et autres. Des méthodes récemment développées pour la détection de ces protéines (antigènes) en laboratoire ont fourni de nouveaux types de données qui peuvent informer l'évaluation des diagnostics du paludisme, les enquêtes épidémiologiques et les stratégies globales de contrôle du paludisme.[65] Dans cet article, l'accent est mis principalement sur les antigènes que l'on sait actuellement être détectables dans les spécimens humains et sur leur impact sur la compréhension du paludisme dans les populations humaines. Nous mettons en évidence les tests de laboratoire historiques et

contemporains pour la détection des antigènes du paludisme, le concept de profil antigénique pour un échantillon biologique, et les façons dont les résultats binaires pour un panel d'antigènes peuvent être interprétés et utilisés pour différentes analyses. Un accent particulier est mis sur la comparaison directe entre les diagnostics du paludisme sur le terrain et la détection d'antigènes en laboratoire pour le développement d'un système d'évaluation externe. Les limites actuelles de la détection d'antigènes en laboratoire sont examinées, et l'avenir de ce domaine en développement est discuté. [66]

Des tests de diagnostic rapide du paludisme ont été mis au point. Ils utilisent des méthodes immunochromatographiques basées sur la détection des antigènes du paludisme présent dans le sang périphérique. La plupart des tests utilisent des anticorps monoclonaux et détectent des antigènes paludéens particuliers dans les échantillons de sang. Des tests ont été développés pour détecter des antigènes tels que la protéine II riche en histidine (HRP-II), l'aldolase et la lactate déshydrogénase parasitaire (pLDH). Ces tests donnent des résultats en 15 minutes et ne nécessitent pas de microscopistes qualifiés. [67]

Les kits disponibles dans le commerce pour l'HRP-II ne détectent que l'HRP-II de *P. falciparum* et ne diagnostiquent donc que le paludisme à *P. falciparum*. L'antigène HRP-II est synthétisé et libéré par les stades trophozoïte et gamétocyte immature et persiste dans le sang périphérique. Par conséquent, les tests HRP-II peuvent rester positifs jusqu'à 2 semaines après la chimiothérapie et la disparition du parasite, comme le confirme la microscopie. [68] Ces tests ont une faible sensibilité pour détecter les infections avec des parasitemies de faible niveau (<100 parasites/ μ l) et des gamétocytes matures. En revanche, des microscopistes qualifiés peuvent diagnostiquer des infections avec des parasitemies aussi faibles que 5-10 parasites/ μ l. Les spécificités rapportées de ces tests sont élevées (>90%). Les premiers tests ont signalé des faux positifs dus à des réactions croisées avec le facteur rhumatoïde, mais ces problèmes auraient été abordés et corrigés. [69]

Tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR)

Les tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR), parfois appelés bâtonnets ou dispositifs de diagnostic rapide du paludisme (DDRP), sont des tests immunochromatographiques simples qui identifient les antigènes spécifiques des parasites du paludisme dans le sang total ou périphérique. Les tests de diagnostic rapide sont disponibles sous forme de simples bâtonnets, de cassettes ou de cartes. La simplicité des formats peut être cruciale pour la sensibilité globale. [70]

Antigènes cibles :

Les antigènes du paludisme actuellement ciblés par le TDR sont la protéine II riche en histidine de *Plasmodium falciparum* (PfHRP2), l'aldolase plasmatique et la lactate déshydrogénase parasitaire (pLDH). La protéine II riche en histidine de *P. falciparum* (PfHRP2) est une protéine hydrosoluble qui est produite par les stades sexuels et les gamétocytes de *P. falciparum* et dont on a constaté qu'elle restait dans le sang pendant le traitement antipaludique. Il a été signalé que plusieurs TDR ciblant la PfHRP2 ont été développés. L'aldolase est une enzyme du stade parasitaire de *P. falciparum* ainsi que des parasites du paludisme non *falciparum*. Les anticorps monoclonaux contre l'aldolase de *Plasmodium* sont panspécifiques dans leur réaction et ont été utilisés dans un test immunochromatographique combiné P.f/P.v qui cible l'antigène panpaludéen (PMA) ainsi que la PfHRP2. [71] La lactate déshydrogénase parasitaire (pLDH) est une enzyme glycolytique soluble produite par les stades sexuels et asexués des parasites vivants et elle est présente dans les érythrocytes infectés par le parasite et libérée par celui-ci. Elle est présente dans les érythrocytes infectés par le parasite et est libérée par celui-ci. Elle a été trouvée dans les quatre espèces de paludisme humain et il existe différents isomères de la pLDH pour chacune des quatre espèces. Avec la pLDH comme cible, un test d'immunocapture quantitatif, un test immunochromatographique qualitatif par bandelette utilisant des anticorps monoclonaux, un test par points et un test par bandelette utilisant des anticorps poly clonaux ont été développés. [72]

Les TDR sont disponibles sous différents formats (jauge, cassette ou hybrides). Quel que soit le format, ils sont généralement très simples à utiliser, ne nécessitant aucun service spécialisé et une formation minimale. Ils ne nécessitent aucune infrastructure ou appareil et peuvent être utilisés au point de service, y compris dans les régions très éloignées. [73]

Les TDR fonctionnent en capturant des anticorps marqués par un colorant et liés à des antigènes parasitaires spécifiques. L'antigène le plus approprié pour la détection spécifique de *P. vivax* est la lactate déshydrogénase parasitaire (pLDH).¹ Bien que la sensibilité des TDR détectant la pLDH ne soit souvent pas aussi bonne que celle obtenue par les TDR basés sur la HRP2 pour *P. falciparum*, un certain nombre d'initiatives sont en cours pour développer des TDR pour *P. vivax* qui ont une sensibilité considérablement améliorée - dans le but de réduire le nombre de cas cliniques de *P. vivax* manqués. [74]

Anticorps	Antigène détecté	Espèces reconnues
Anti PV-pLDH	pLDH	<i>P. vivax</i>
Anti Pvom-LDH	pLDH	<i>P. vivax, P. ovale, P. malaria</i>
Anti Aldolase	Aldolase	Toutes les espèces de Plasmodium
Anti pan pLDH	pLDH	Toutes les espèces de Plasmodium
Anti Pf-pLDH	pLDH	<i>P. falciparum</i>
Anti HRP2	HRP2	<i>P. falciparum</i>

Tableau 6: Anticorps et antigènes actuellement utilisés pour la détection de Plasmodium spp

La plupart des TDR fonctionnent sur le principe de l'action capillaire. Un anticorps de capture et un anticorps de détection distinct sont utilisés pour fournir un résultat visuel où les anticorps de capture sont posés en bande sur la membrane et l'anticorps de détection est conjugué à un indicateur, généralement des particules d'or, qui se lie à l'antigène du parasite. Ce complexe antigène-anticorps de détection se lie à l'anticorps de capture et produit une ligne visible si l'antigène ciblé est présent dans l'échantillon clinique [75]. La plupart des TDR sont capables de détecter les antigènes du paludisme dans 5-15 µl de sang et les résultats peuvent être obtenus en 5-20 min selon les instructions du fabricant. Les limites de détection des TDR varient selon les fabricants et la qualité et la sensibilité des TDR dépendent de facteurs tels que les conditions de stockage, la température et la durée du test. [76]

L'immunochromatographie est basée sur la dispersion d'un liquide à la surface d'une membrane de nitrocellulose. Les tests immunochromatographiques reposent sur la capture de l'antigène du parasite à partir du sang périphérique à l'aide d'anticorps monoclonaux préparés contre un antigène cible du paludisme et conjugués soit à un liposome contenant un colorant au sélénium, soit à des particules d'or dans une phase mobile. Un deuxième ou troisième anticorps monoclonal de capture appliqué sur une bande de nitrocellulose sert de phase immobile. La migration du complexe antigène-anticorps dans la phase mobile le long de la bandelette permet la capture de l'antigène marqué par l'anticorps monoclonal de la phase immobile, produisant ainsi une ligne colorée visible. L'incorporation d'une capture d'anticorps de chèvre anti-souris marqués garantit que le système est contrôlé pour la migration.

La migration dépend de plusieurs caractéristiques physiques des réactifs composants, principalement de la porosité de la membrane contrôlant le débit et des composants de la solution tampon utilisée pour transporter le complexe antigène-anticorps marqué dans l'échantillon de sang lysé.[77]

	Palutop®	Kat-Quick Malaria®	ICT Malaria®	OptiMAL Pf®1	Now ICT Malaria®	OptiMAL Pf®2	Toda Malaria diag4+®	Palutop+4®	Core Malaria®
Labo	All Diag	AES	Fumouze	Diagnostic laboratories	Fumouze	Diagnostic laboratories	Toda Pharma	All Diag	Core diagnostics
Nombre d'antigènes détectés	1	1	1	1	4	4	4	4	4
Antigène(s) détecté(s)	HRP2 (1)	HRP2	HRP2	Pf-LDH (2)	HRP2 et Pan-LDH (3)	Pf-LDH et Pan-LDH	HRP2 et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH (4) et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH
Espèce(s) détectée(s)	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (5)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (5)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (5)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (6)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (6)

Tableau 7: Le tableau I résume les caractéristiques de neuf TDR du paludisme

- (1) HRP2 : spécifique de *Pl. falciparum*
- (2) Pf-LDH : LDH spécifique de *Pl. falciparum*
- (3) Pan-LDH : LDH commune aux quatre espèces plasmodiales
- (4) Pv-LDH : LDH spécifique de *Pl. vivax*
- (5) Ne différencie pas les espèces *Pl. vivax*, *Pl. malaria* et *Pl. ovale* entre elles
- (6) Différencie *Pl. vivax*.

Mode d'action du format courant des TDR du paludisme

Mode d'action des TDR courants du paludisme

1. La première étape de la procédure de test consiste à mélanger le sang du patient avec un agent de lyse dans une bandelette de test ou un puits. Cela détruit les globules rouges, libérant plus de protéines parasites.

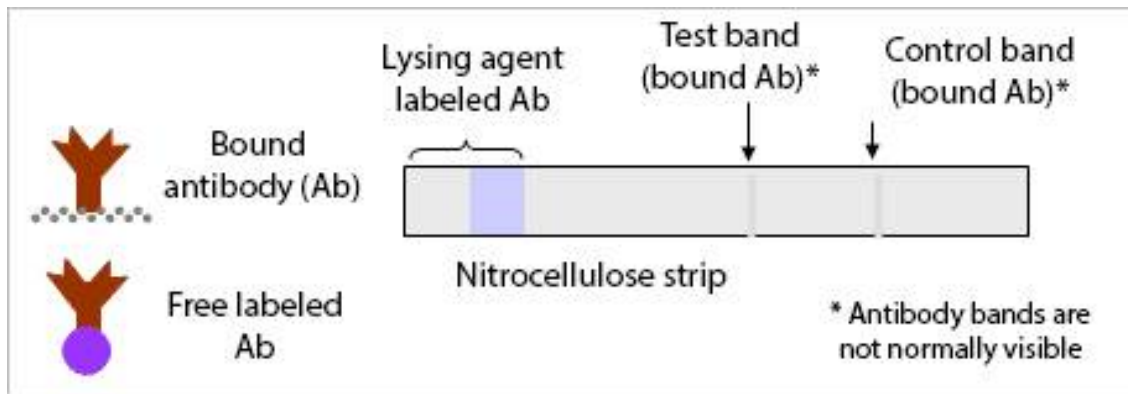


Figure 40: Principe de la capture par immunochromatographie

2. Un anticorps marqué par un colorant spécifique de l'antigène d'intérêt est présent sur l'extrémité inférieure de la bandelette de nitrocellulose ou dans le puits en plastique fourni avec la bandelette. Les anticorps, également spécifiques de l'antigène cible, se lient à la bande sur la ligne fine (de test), tandis que les anticorps spécifiques de l'anticorps ou de l'antigène marqué se lient à la ligne de contrôle. [34]

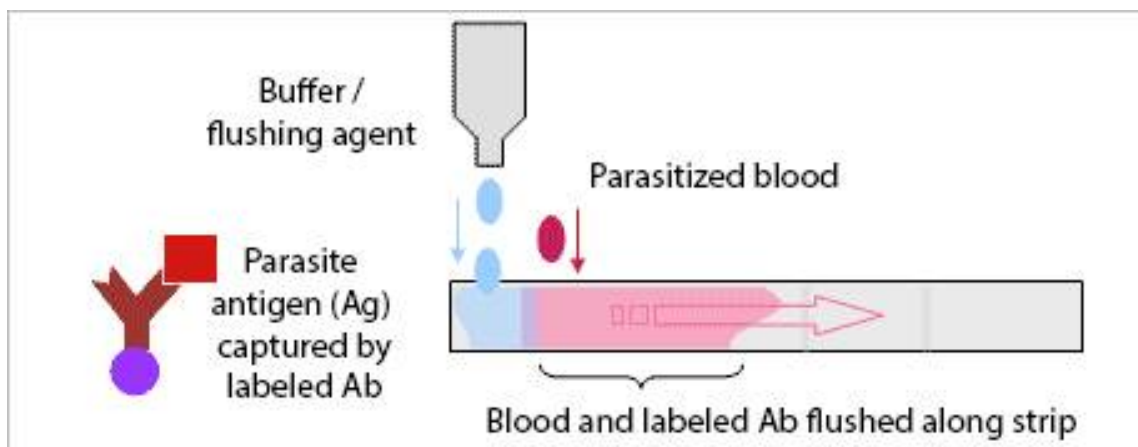


Figure 41: Interprétation du test.

3. Mélangez le sang et l'écouvillon placés sur la bandelette de test ou dans le puits avec l'anticorps marqué, et tirez la bandelette de test par le fil lié à l'anticorps.

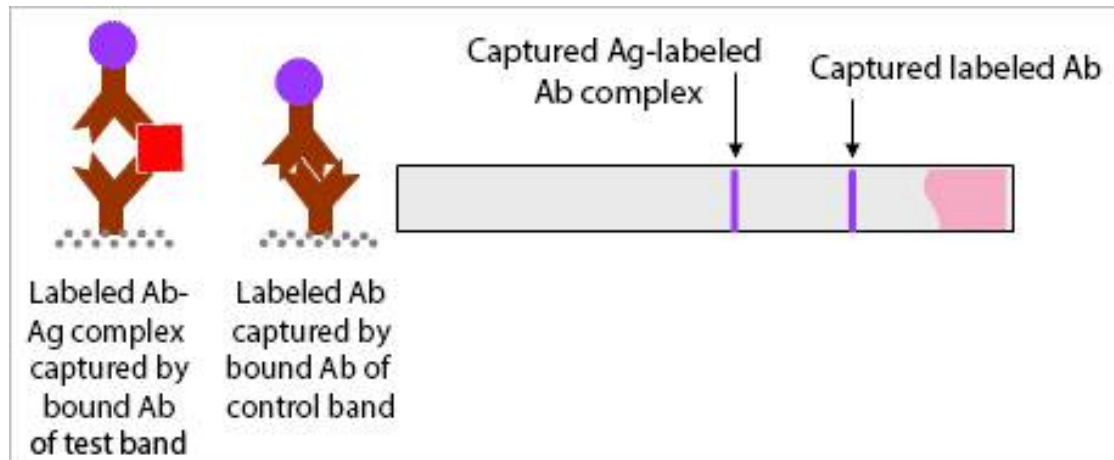


Figure 42: Interprétation du test.

4. Si l'antigène est présent, certains des complexes anticorps-antigène marqués seront capturés et accumulés sur la ligne de test. L'anticorps marqué en excès est capturé et accumulé sur la ligne de contrôle. Une ligne de contrôle visible indique que l'anticorps marqué a traversé toute la longueur de la bandelette, au-delà de la ligne de test, et qu'au moins une partie de l'anticorps libre est encore liée au colorant, et que certaines des propriétés de l'anticorps de capture restent intactes.

5. L'intensité de la bande de contrôle varie avec la quantité d'antigène, au moins pour les faibles densités de parasites (concentration d'antigène), car cela détermine la quantité de particules de colorant qui s'accumulent en ligne. À des densités de parasites plus élevées, l'intensité de la bande de contrôle peut être réduite car la plupart des anticorps marqués seront capturés par la bande de test avant d'atteindre le contrôle. [71]

III.2.1. Détection de la glycoprotéine HRP 2

La disponibilité d'outils de diagnostic rapides, simples et spécifiques contribuera à la lutte contre le paludisme en permettant la mise en place d'un traitement thérapeutique, et d'être administré de manière précise et agressive.

Cependant, l'accès à un diagnostic efficace est limité dans la plupart des pays en développement. La microscopie reste la norme, la plus rentable. Cependant, elle demande beaucoup de travail, nécessite un microscope de haute qualité et en bon état de marche, et n'est bien réalisée que par des lecteurs qualifiés. Elle n'est généralement pas accessible dans de nombreuses régions.

En conséquence, la thérapie clinique est souvent basée sur un diagnostic présomptif, qui dans de nombreux cas, est d'une inexactitude alarmante. [72]

Récemment, plusieurs nouveaux tests de diagnostic rapide ont été évalués. ; cependant, aucun d'entre eux ne répond à tous les critères énoncés. L'une des plus importantes alternatives à la microscopie a été une série de tests basés sur la détection des protéines riches en histidine (HRP).^{3,4} Ces tests peuvent être réalisés à l'aide de formats immunochromatographiques rapides, actuellement en cours de développement.

Le test ParaSight F (Becton Dickinson, Meylan, France) ou le test Malaquick (ICT, Sydney, New South Wales, Australie).⁵⁻⁷ Dans la pratique, ces tests semblent donner de bons résultats.

Cependant, l'antigène HRP-2 n'est présent que dans les infections à *P. falciparum*. Et, par conséquent, le test ne peut pas être utilisé pour la détection de *P. vivax* ou d'autres maladies, ou d'autres paludismes humains (*P. ovale* et *P. malaria*). On a également constaté que l'activité antigénique de HRP-2 persiste dans la circulation sanguine longtemps après qu'un épisode palustre ait été résolu par un traitement antipaludéen.

Tests immunochromatographiques pour les antigènes du paludisme

Les tests immunochromatographiques sont basés sur la capture des antigènes du parasite dans le sang périphérique à l'aide d'anticorps monoclonaux ou poly clonaux contre les cibles antigéniques du parasite.

Le test utilise des anticorps monoclonaux spécifiques pour chacun des antigènes HRPII immobilisé sur la bandelette de test. Une ligne de contrôle de procédure est également immobilisée sur la bandelette et apparaîtra toujours si le test a été correctement effectué. Le test est positif lorsque 2 ou 3 lignes apparaissent dans la fenêtre de test. Tant que la ligne de contrôle apparaît, les résultats suivants représentent des tests positifs : *P. falciparum* positif : une ligne de contrôle et une ligne de test supérieure (antigène HRPII) ; infection à *P. falciparum* ou infection mixte (*P. vivax.*, *P. malaria*, et *P. ovale*) : une ligne de contrôle et 2 lignes de test (antigènes HRPII et aldolase) ; *P. vivax.*, *P. malaria*, et *P. ovale* ou infection mixte des trois : une ligne de contrôle et une ligne de test inférieure (antigène aldolase). La procédure suivie et les réactifs utilisés pour la lecture étaient ceux recommandés et fournis par le fabricant du test.

•Il est particulièrement intéressant de noter que le test ICT n'a permis d'identifier que 7,6 % des mono-infections à *P. falciparum* diagnostiquées par microscopie. Par conséquent, les antigènes présents dans toutes les espèces de plasmodium semblent jouer un rôle plus important dans le diagnostic que l'antigène HRPII spécifique de *P. falciparum*. Des études contrôlées ultérieures seraient nécessaires pour évaluer correctement ces faits. Néanmoins, il a été avancé que la diversité des gènes codifiant les antigènes HRPII chez *P. falciparum* provenant de différentes zones géographiques pouvait expliquer la disparité des résultats obtenus dans les différents tests de terrain. [78]

Actuellement, les tests immunochromatographiques peuvent cibler la protéine 2 riche en histidine de *P. falciparum*, l'aldolase pan paludique de Plasmodium, et la lactate déshydrogénase spécifique du parasite.

La protéine 2 riche en histidine de *P. falciparum* (PfHRP2) est une protéine hydrosoluble produite par les stades asexués et les gamétocytes de *P. falciparum*. et les gamétocytes de *P. falciparum*,

Elle est exprimée à la surface de la membrane des globules rouges et reste dans le sang pendant au moins 28 jours après le début de la maladie.

Pendant au moins 28 jours après le début du traitement antipaludique. Plusieurs TDR ciblant la PfHRP2 ont été développés. [79]

Tests sérologiques à base de HRP-2

Lorsqu'il y a 60 ± 100 parasites/ml, les tests à base de HRP-2 sont 90% sensibles et spécifiques par rapport à la microscopie à frottis épais (Beadle et al., 1994). Actuellement, deux tests de ce type sont disponibles dans le commerce : le ParaSight^ÔF (Becton Dickinson) et l'essai ICT (immunochromatographique) Malaria PfTest (ICT Diagnostics, Sydney). Cependant, aucun de ces tests n'est actuellement disponible aux États-Unis car la Food and Drug Administration ne les a pas encore approuvés.

Les deux tests sont réalisés à partir d'échantillons de sang prélevés par piqûre de moustique, ne détectent que le paludisme à *P. falciparum* et sont basés sur des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine HRP-2. [73]

Des études ont signalé une réactivité croisée des divers TDR avec des auto anticorps tels que le facteur rhumatoïde, entraînant des faux positifs pour le paludisme. Dans une étude de 173 voyageurs revenant de zones endémiques, le test PfHRP2 s'est avéré vrai positif chez 26 patients et faux positif chez 4 patients ; 3 de ces patients avaient facteur rhumatoïde et le quatrième avait de faibles titres d'anticorps antinucléaires. Les études menées chez des patients présentant un facteur rhumatoïde positif ont montré que les réactions faussement positives sont plus élevées avec les tests PfHRP2 utilisant un anticorps de capture IgG (par rapport aux tests PfHRP2 utilisant des anticorps IgM. [72]

Le test ICT Malaria P.f./P.v. est un test immunochromatographique rapide, fabriqué sous forme de carte de test. Le test détecte l'antigène 2 de la protéine riche en histidine (HRP2) spécifique de *Plasmodium falciparum* et un antigène pan paludique. Des études de terrain récentes ont rapporté la capacité du test à détecter *Plasmodium vivax*, mais aucune donnée sur l'expression de l'antigène par *P. malaria* n'est disponible. Dyer et al. ont rapporté l'échec du test à détecter *P. malaria*. En revanche, nous présentons ici des preuves que l'antigène pan paludique est exprimé par *P. malaria*.

Les détails du test ICT sont décrits ailleurs. Brièvement, 10 µl de sang total sont ajoutés à un tampon d'échantillon contenant des anticorps marqués à l'or colloïdal, suivi d'un réactif tampon pour induire une lyse cellulaire. Les antigènes HRP2 et pan malariens libérés se lient aux anticorps sur le tampon. Les complexes d'anticorps marqués à l'antigène migrent vers le haut de la bandelette, où ils traversent deux lignes de test et une ligne de contrôle. L'interprétation est positive à *P. falciparum* si la ligne spécifique à l'HRP2 est visible, que la ligne de l'antigène pan paludique soit visible ou non. Lorsque les trois lignes sont observées, le test est interprété comme indiquant une mono-infection à *P. falciparum* ou une infection mixte à *P. falciparum* et non-*P. falciparum*. Si seules les lignes de l'antigène témoin et de l'antigène pan paludique sont observées, l'échantillon est positif pour un parasite du paludisme autre que *P. falciparum*. [80]

La possibilité que la HRP-2 persiste après l'infection annulerait la possibilité d'utiliser des tests basés sur la HRP-2 pour le suivi du traitement antipaludique et la détection des infections résistantes aux médicaments.

Pour répondre au besoin d'un test de diagnostic de la malaria, nous avons développé des tests basés sur la détection d'une enzyme glycolytique soluble qui est exprimée à des niveaux élevés dans le parasite au stade sanguin, la lactate déshydrogénase de *Plasmodium* exprimé au stade sanguin, la *Plasmodium* lactate déshydrogénase (pLDH). [72]

III 2.2 Détection de la lactate déshydrogénase

Des tests de diagnostic rapide ont été développés pour permettre un diagnostic biologique là où la microscopie conventionnelle n'est pas possible. La plupart des tests sont basés sur la détection de la protéine II riche en histidine (HRP II) ou de l'enzyme parasitaire, la lactate déshydrogénase de *Plasmodium* (pLDH).[71]

Ce dernier test de détection a l'avantage, en théorie, de détecter également les spp. Non-*P. falciparum* (Makler et al.,1998). Nous avons constaté que les quatre parasites du paludisme humain produisent une activité pLDH unique et que cette activité suit le niveau de parasitémie dans les cultures in vitro.

Nous avons également constaté que l'activité de la pLDH dans les échantillons de plasma de patients peut suivre la parasitémie mesurée par microscopie. Ce qui indique que la pLDH peut être un bon marqueur de suivi des infections paludéennes actives. Nous avons récemment décrit un test enzymatique qui peut mesurer spécifiquement la pLDH en présence de LDH humaine. Ce test est basé sur le fait que la pLDH peut utiliser l'analogue 3-acétylpyridine de NAD (APAD1) alors que les iso enzymes de la LDH humaine n'utilisent pas facilement cet analogue.

Ainsi, l'activité de la pLDH peut être facilement mesurée dans des lysats de sang entier dilués en utilisant le réactif MalStaty, qui contient de l'APAD1.

Cependant, la mesure de l'activité pLDH réelle est compliquée par la présence d'hémoglobine, qui interfère avec la détection colorimétrique de l'activité pLDH.

Par conséquent, l'utilisation de l'essai MalStaty est limitée à l'utilisation d'une méthode simple pour détecter la croissance des parasites dans les essais in vitro de sensibilité aux médicaments.

Afin d'améliorer les méthodes de détection spécifique de la pLDH, nous avons développé un panel d'anticorps monoclonaux qui peuvent se lier à la pLDH active. Ces anticorps ont été formatés dans un test d'immunocapture de l'activité de la pLDH (test IC pLDH) qui incorpore l'immunocapture avec la mesure spécifique de l'activité de la pLDH avec APAD1.

Bien que les tests sérologiques basés sur le HRP-2 ont permis de diagnostiquer rapidement le paludisme à falciparum, ils ont une utilité clinique limitée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, puisque HRP-2 est uniquement présent dans *P. falciparum*, les tests basés sur la détection de HRP-2 donnent des résultats négatifs pour les échantillons contenant *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*. De nombreux cas d'infections non falciparum. [81]

The OptiMAL detection assay

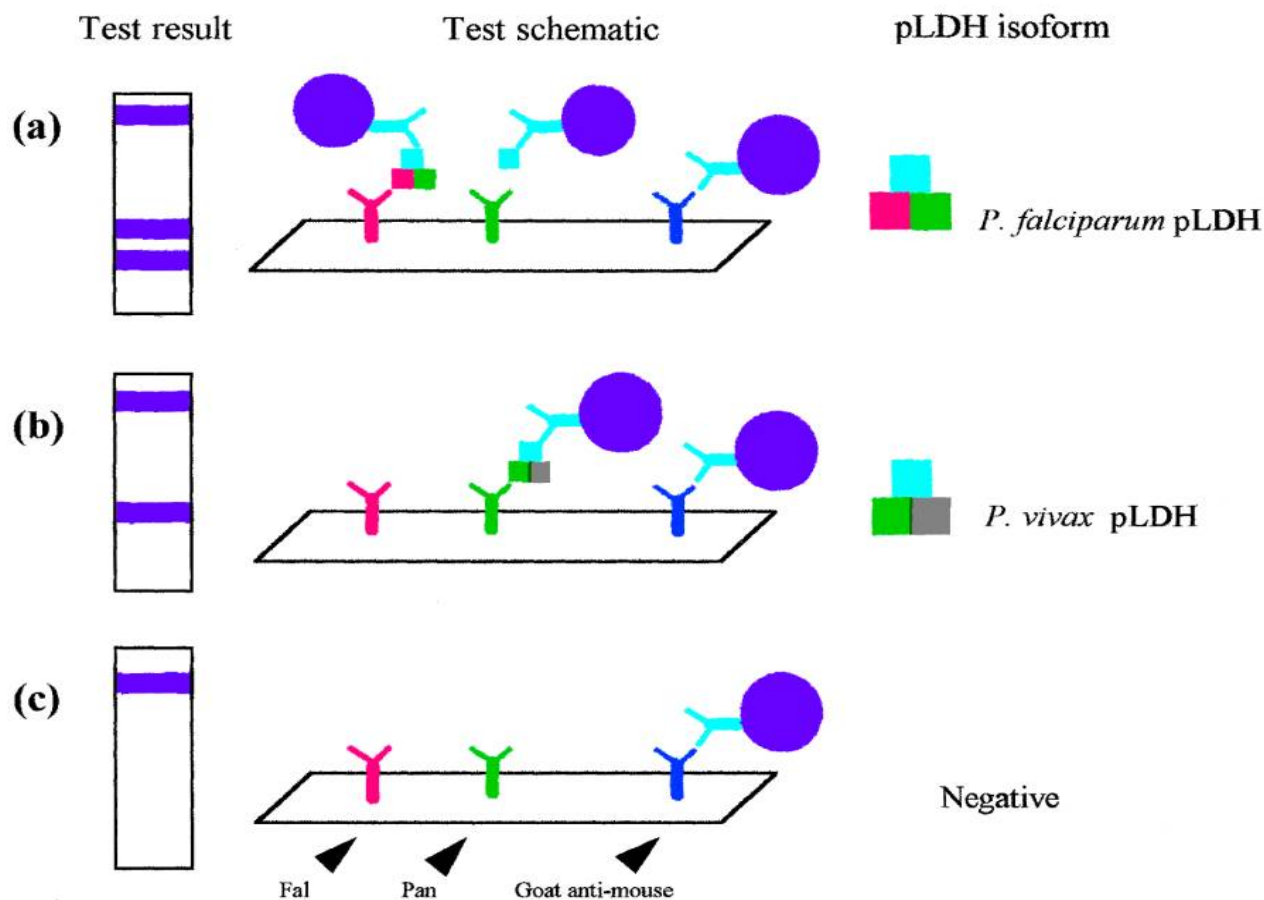


Figure 43: Schéma du premier test Optimal, basé sur la détection de la lactate déshydrogénase du parasite (pLDH).

Trois résultats sont possibles dans un test valide :

- (a) Une bande de contrôle plus deux bandes de test, indiquant la présence de *P. falciparum* ;
- (b) une bande de contrôle plus une bande, indiquant la présence d'une espèce de Plasmodium autre que *P. falciparum* ;
- ou (c) une bande de contrôle seulement, indiquant qu'aucun Plasmodium spp. (viable) n'était présent dans le sang .

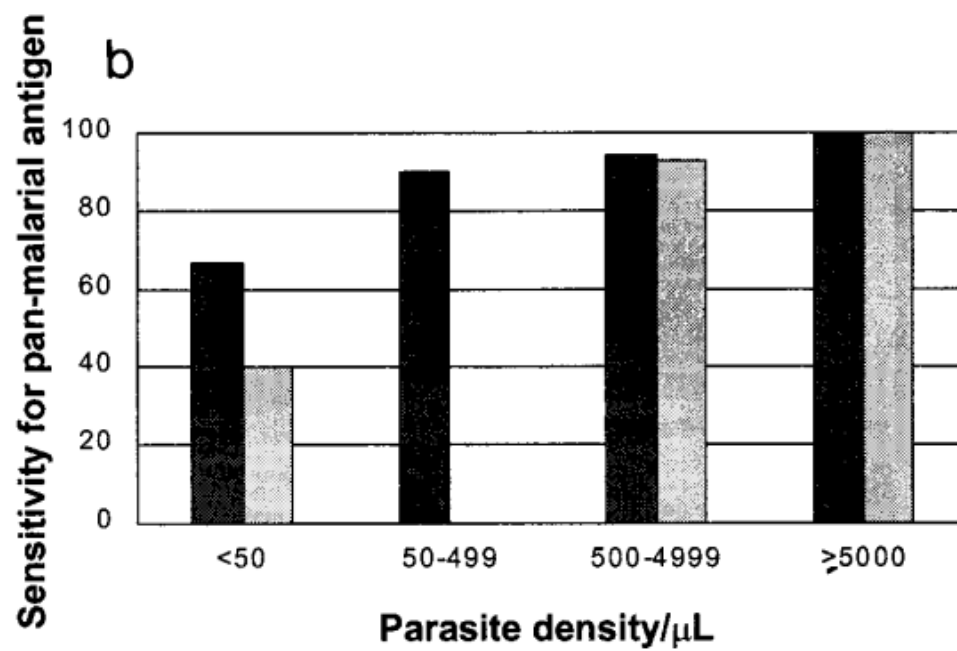
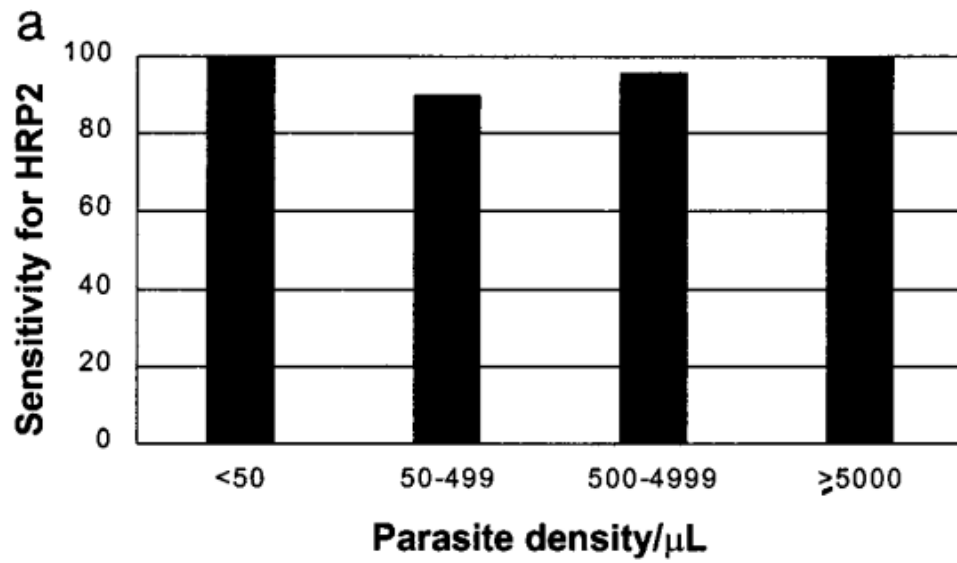


Figure 44: Sensibilité des anticorps aux antigènes HRP2 et pan malarieux à différentes densités de parasites (à l'exclusion des infections mixtes).

Différentes densités parasitaires (à l'exclusion des infections mixtes). (a) Sensibilité des tests pour l'antigène HRP2 pour la détection de *P. falciparum*. (b) Sensibilité des tests pour l'antigène panpaludéen pour la détection des deux espèces.

Sensibilité et spécificité des tests de diagnostic rapide du paludisme :

Le test de diagnostic rapide fonctionne selon le principe immunochromatographique, avec la formation de complexes antigène-anticorps avec l'antigène spécifique du paludisme libéré par le sang lysé. L'antigène spécifique du paludisme est identifié comme une ligne procédurale sur la bandelette de test. La bandelette intracellulaire est recouverte de puits d'anticorps spécifiques. La protéine riche en histidine II (HRPII) est une protéine hydrosoluble produite par les trophozoïtes et les jeunes gamétocytes de *P. falciparum*, tandis que la lactate déshydrogénase parasitaire (pLDH) est produite par les stades asexués et sexuels de tous les parasites du paludisme. Le TDR à base de HRPII détecte le HRP de *P. falciparum* et le TDR de pLDH détecte les 4 espèces chez l'homme. Le choix du TDR par chaque pays/zone géographique dépend du niveau d'endémicité, de la prévalence et du type de résistance aux médicaments, de l'accessibilité géographique, des caractéristiques sociales et économiques et de l'infrastructure sanitaire sous-jacente.

Facteurs influençant la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive d'un TDR pour *P. falciparum* : Plusieurs facteurs peuvent affecter la précision du diagnostic des TDR. On peut les classer en deux grandes catégories :

Les facteurs liés au dispositif de test (contrôle/assurance qualité, stockage, transport, conditions environnementales de manipulation). Les problèmes de préparation et d'interprétation (volume de sang et de tampon, âge et stockage de l'échantillon de sang, activité visuelle du scientifique) et antigène, densité et espèce). [40]

D'autres comprennent des facteurs liés à l'hôte, tels que l'historique des traitements et leur efficacité. L'interprétation des résultats du TDR doit prendre en compte les antécédents cliniques de traitement antipaludique en raison d'une clairance parasitaire retardée (>1 mois) pour l'antigène HRP-2. Dans ce cas, le diagnostic de paludisme ne devrait être atteint qu'en l'absence d'autres maladies infectieuses. Des études ont montré une sensibilité décroissante à faible parasitémie dans une étude menée dans l'alimentation (zone non endémique) avec des

symptômes évocateurs de paludisme, a enregistré une sensibilité de 100% pour ≥ 500 parasites *P. falciparum*/ μl qui a diminué à $\leq 73\%$ à une densité parasitaire plus faible (<500 parasite/ μl). s. Cette variation a été rapportée dans des infections mixtes. La dépendance de la sensibilité par rapport à l'espèce parasitaire a été clairement élucidée dans des travaux antérieurs. Cela pourrait être dû à des kits de TDR défectueux ou à un changement de l'espèce plasmodiale prédominante. Des études menées à Enugu et en Ethiopie ont montré la faible sensibilité d'un TDR P.f. et d'un TDR parascreen indépendamment de la densité parasitaire ou de la variabilité des espèces. [82]

Avantages des TDR

- Les RTD sont plus simples à réaliser et à interpréter. Ils ne nécessitent pas d'électricité, d'équipement spécial ou de formation comme pour la microscopie. Les agents de santé périphériques (et les autres prestataires de santé ainsi que les volontaires communautaires) peuvent apprendre la procédure en quelques heures, avec une bonne rétention des compétences sur une période d'un an.
- Les TDR ne demandent pas de travail intensif.
- Comme les TDR détectent des antigènes circulants, ils peuvent détecter une infection à *P. falciparum* même lorsque le parasite est suggéré dans le compartiment vasculaire profond, ce qui est compréhensible par l'examen microscopique d'un frottis de sang périphérique.
- Les TDR sont plus rapides que la microscopie.

Inconvénients

- Certains TDR disponibles dans le commerce sont ciblés pour HRP-11 qui ne peut détecter qu'un *P. falciparum* nécessairement l'espèce la plus répandue.
- Les TDR actuels sont plus chers que la microscopie et peuvent dépendre de la zone de commercialisation.

- Les TDR ne sont pas quantitatifs. Ils ne fournissent donc pas d'informations sur d'éventuelles espèces importantes et ne sont pas adaptés à des enquêtes détaillées sur l'efficacité thérapeutique des médicaments antipaludiques.
- Des versions antérieures des kits de test ciblant le HRP-II d'un *P. falciparum* ont donné des résultats faussement positifs chez des patients atteints de facteur rhumatoïde, bien que ce problème ait été corrigé.
- Les kits qui détectent à la fois *P. falciparum* et les espèces non *falciparum* ne peuvent pas différencier *P. vivax*, *P. ovale* et le paludisme, ni distinguer les infections pures à *P. falciparum* des infections mixtes incluant *P. falciparum*. [20]

III 2.3. Détection de l'Aldolase :

Aldolase

L'aldolase est une autre cible pour les TDR du paludisme. L'aldolase est une enzyme glycolytique présente dans de nombreux tissus de l'hôte et du parasite du paludisme, où elle catalyse la formation de dihydroxyacétone phosphate et de glycéraldéhyde-3 phosphate à partir du fructose 1,6-bisphosphate. Trois types d'iso enzymes aldolases spécifiques des tissus ont été signalés chez les vertébrés supérieurs, contre un seul type chez *P. falciparum* et *P. vivax*. L'aldolase de *P. falciparum* partage 61 à 68 % d'identité de séquence avec les aldolases eucaryotes. Les aldolases de *P. vivax* et de *P. falciparum* ont toutes deux une longueur de 369 aa et leurs séquences d'acides aminés sont relativement conservées. Une analyse récente de la séquence du gène de l'aldolase de 25 isolats coréens de *P. vivax* a révélé un polymorphisme mono nucléotidique en position 180.

En l'absence du cycle de l'acide citrique, les parasites de la malaria dans les hôtes vertébrés dépendent de la glycolyse pour la synthèse de l'ATP. La fructose 1,6-bisphosphate aldolase est une enzyme importante et bien caractérisée de cette voie importante et bien caractérisée de cette voie, catalysant le clivage du fructose-1,6-bisphosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate et en dihydroacétone phosphate. La nature essentielle de cette enzyme fait d'elle une cible potentielle pour la conception de médicaments antipaludique. Chez les vertébrés supérieurs, trois iso enzymes tissu spécifiques ont été identifiées, avec des spécificités de substrat et des

propriétés cinétiques différentes. Seule une enzyme aldolase a été identifiée Plasmodium falciparum, ce qui suggère que de multiples iso enzymes ne sont pas nécessaires à l'achèvement de la prolifération, et ne sont pas nécessaires à l'achèvement des cycles de vie des parasites protozoaires. En revanche, la preuve de l'existence de deux gènes (aldo1 et aldo-2) codant pour des enzymes distinctes chez Plasmodium berghei a été apportée. [83]

Moins d'études ont porté sur l'utilisation d'anticorps contre l'aldolase pour les TDR du paludisme par rapport aux tests basés sur la PfHRP2 et la pLDH. L'aldolase en conjonction avec la PfHRP2 pour les TDR du paludisme a été utilisée pour le diagnostic des espèces P. falciparum et non-P. falciparum, mais avec une faible performance pour ce dernier groupe. La bandelette à trois lignes ICT Malaria Combo (PfHRP2/aldolase) (Pf/Pv) a été évaluée chez 674 personnes qui avaient visité des zones d'endémie palustre. La sensibilité était de 100 et 48,1 % pour la PfHRP2 et l'aldolase, respectivement, dans l'identification de P. falciparum, bien que la sensibilité pour l'aldolase de P. falciparum s'améliore à 80 % à des parasitémies élevées (>40 000 parasites μ l-1). La sensibilité de l'aldolase de P. vivax était de 37,5 %, tandis que l'aldolase ne réagissait pas avec les parasites P. ovale ou P. malaria. [44]

De faibles concentrations d'aldolase sont libérées par le parasite, et donc le niveau de sensibilité des TDR basés sur l'aldolase est susceptible de dépendre de la densité parasitaire.

Bien que les TDR à base d'aldolase ne semblent pas avoir donné de bons résultats dans les études mentionnées ci-dessus, l'aldolase reste un antigène qui mérite d'être pris en considération.

. La faible sensibilité de la détection de l'antigène aldolase pourrait être due aux faibles niveaux d'expression de l'antigène dans les érythrocytes infectés et/ou être liée au processus de fabrication des TDR. [84]

III.3 Détection de pigments malariques et ADN intra érythrocytaire

Les parasites à l'origine du paludisme sont transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique infecté. La salive du moustique transmet les sporozoïtes dans la circulation sanguine de l'homme qui pénètrent dans le foie pour envahir les cellules hépatiques et incubent pendant quelques semaines à plusieurs mois, voire des années dans le cas de P. vivax. [85]

Bien que cette phase hépatique de l'infection ne provoque pas de morbidité, elle fait l'objet de candidats vaccins prometteurs. Après une période d'incubation, le parasite éclate, libérant un petit stade d'invasion des érythrocytes appelé mérozoïtes qui commence à envahir les érythrocytes. Après l'invasion initiale, le parasite, communément appelé stade annulaire, en raison de son apparence lorsqu'il est coloré, se repose avant de digérer l'hémoglobine présente dans les globules rouges, puis commence à se développer. Le sous-produit toxique de la dégradation de l'hémoglobine, l'hème, est conditionné en cristaux inertes appelés pigment palustre ou hémozoïne. [62]

La détection au microscope de cristaux d'hémozoïne ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'ARN indiquent le stade suivant du parasite appelé trophozoïte. Après la digestion d'une grande partie de l'hémoglobine, les parasites du paludisme vont commencer à synthétiser de l'ADN, ce qui est la marque du stade schizonte. Lorsque la synthèse de l'ADN ralentit, la forme de nage libre du parasite commence à être créée en condensant une copie du génome du parasite dans chaque mérozoïte, juste avant la lyse, ce qui est parfois appelé le stade du segmenteur.

Bien que le temps entre l'invasion et la lyse varie de plusieurs heures d'une souche à l'autre au sein de chaque espèce, en général, ce processus prend environ 24 heures pour *P. knowlesi*, environ 48 heures pour *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*, et environ 72 heures pour *P. malaria*. [82]

Les analyseurs CBC automatisés tels que le Cell-Dyn 4000® (Abbot Diagnostics, Santa Clara, Ca) a été évalué dans le diagnostic du paludisme.

Le principe repose sur la distribution anormale des globules blancs et histogramme des réticulocytes :

1. Différence entre les monocytes normaux et les monocytes ayant digérés les Globules rouges parasités (dépoliarisation de l'hème pour déterminer la POS).
2. Sondes fluorescentes (iodure de propidium pour la coloration des réticulocytes) colorer les globules rouges donnant ainsi un histogramme des réticulocytes marqués "pseudo réticulocytose".

Mais la sensibilité dépend de la présence et de la quantité de pigment les boucles, de plus, ne sont pas évaluées pour les charges parasites. [86]

III.4 Techniques d'amplification génique

Depuis la première description, en 1990, du diagnostic de l'infection par *Plasmodium falciparum* au moyen de la réaction en chaîne par polymérase (PCR), le rôle de ce genre de méthode moléculaire dans le diagnostic de laboratoire du paludisme d'importation est encore une question d'actualité. [87] Bien qu'elle soit considérée comme l'étalon-or en ce qui concerne la sensibilité et la spécificité, l'utilisation des tests basés sur la PCR pour la détection de routine de l'infection palustre est discutable pour de nombreuses personnes, qui considèrent les exigences pratiques (appareils coûteux, besoin de techniciens qualifiés, coûts d'utilisation), ainsi que le risque de contamination et les problèmes de diagnostic d'urgence, sont disproportionnés par rapport aux avantages connus. Cependant, l'amélioration permanente de la technologie a rendu la PCR plus rapide et de plus en plus conviviale. [88]

La réaction en chaîne par polymérase "PCR" peut atteindre un seuil de détection très faible, environ 0,1 parasite/ μ L de sang. Il permet le diagnostic des espèces, en distinguant la confusion entre *P. vivax* et *P. ovale*.

Même pour le personnel expérimenté, la microscopie optique ne peut être ignorée, surtout le diagnostic de coinfection. Cependant, cette technologie existe toujours. [89]

Une méthode actuellement réservée aux laboratoires professionnels. Les différentes techniques développées sont très sensibles et spécifiques, mais leurs indications ne sont pas clairement établies en pratique courante, et il ne convient pas pour diagnostiquer le paludisme dans une certaine situation d'urgence. [90]

III.5 Quel outil utiliser dans le suivi thérapeutique ?

La gestion des cas des populations endémiques est clairement la plus grande application des technologies de diagnostic du paludisme, avec le plus grand impact sur la santé publique. Bien que l'accès au diagnostic soit encore faible par rapport aux besoins potentiels.

La microscopie optique et les TDR, lorsqu'ils sont de bonne qualité, permettent de détecter la plupart des cas de paludisme cliniquement significatifs, et peuvent être utilisés avec succès à grande échelle. [42]

Utilisés depuis les années 1990, les tests de détection de l'antigène par flux latéral (connus sous le nom de TDR) peuvent fournir un diagnostic précis pour la prise en charge des cas lorsqu'ils sont en bon état et préparés et interprétés correctement, et sont plus adaptés aux endroits éloignés et moins dépendants de niveaux de compétences élevés. Actuellement, les TDR sont disponibles à un prix bien moins cher, sont relativement stables sur le terrain, offrent un certain potentiel de différenciation des espèces, bien que la sensibilité puisse encore être insuffisante pour les parasites non falciparum. Cependant, les TDR ne sont pas quantitatifs (ce qui n'a qu'une importance limitée dans la gestion des cas), la différenciation des espèces est limitée et le contrôle de qualité au point d'utilisation est difficile. [91]

Alors que la plupart des TDR ont ciblé la protéine 2 riche en histidine (HRP2) comme marqueur de l'infection par *P. falciparum*, on reconnaît depuis longtemps en Amazonie des populations parasitaires présentant des délétions du gène HRP2, indétectables par ces tests. La fréquence croissante des délétions du gène HRP2 dans les pays africains, reconnue mais non publiée au moment de la rédaction de ce document, soulève la nécessité de tests pour des cibles non spécifiques à *P. falciparum* (par exemple la lactate déshydrogénase), bien que cela implique l'amélioration de la technologie actuelle plutôt que l'introduction d'une nouvelle plateforme. [92]

La persistance de la microscopie optique pour le paludisme plus d'un siècle après son introduction s'explique en partie par sa polyvalence en laboratoire pour différents types d'échantillons et de maladies, et par l'absence d'alternatives pratiques pour des applications telles que la quantification des parasites et la différenciation des espèces. Bien que plus difficile à prendre en charge et moins adaptable à une utilisation au niveau communautaire, la microscopie de terrain présente un potentiel similaire en termes de coût et de débit, et est utile pour la gestion des maladies autres que le paludisme. Cependant, sa dépendance à l'égard des performances du technicien peut entraîner une faible reproductibilité, ce qui rend cette technologie peu adaptée à la prise de décision clinique dans de nombreux contextes où le paludisme est endémique. Sa position bien établie, à la fois en termes de microscopes utilisés et de chaînes d'approvisionnement établies, signifie qu'elle restera probablement largement

utilisée à certains niveaux du système de santé dans un avenir prévisible, malgré l'avènement et l'utilisation croissante des TDR. [93]

Compte tenu des diverses déficiences des tests actuels et de la persistance d'une importante population à risque non atteinte, il subsiste d'importantes lacunes diagnostiques non comblées qui retardent la prise en charge des cas dans les régions où la plupart des cas se produisent. La technologie et les programmes n'ont jamais réussi à combler ces lacunes, et l'augmentation du financement et de l'intérêt pour le développement de produits au cours des dernières années n'a pas permis de produire des technologies de remplacement efficaces. Pour être largement applicable sur ce marché, un test devra au moins égaler les performances actuelles des TDR et de la microscopie de qualité et les égaler en termes de simplicité d'utilisation (TDR) et de coût. L'échec de l'émergence d'alternatives réussies pour la gestion des cas de paludisme suggère qu'il s'agit d'un obstacle technologiquement difficile à surmonter, et que l'innovation du système de santé pourrait être au moins aussi importante que l'innovation technologique pour répondre à ce besoin continu. [48]

IV. QUELLES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DANS LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Le paludisme doit être reconnu rapidement afin de traiter le patient à temps et d'empêcher la propagation de l'infection dans la communauté par les moustiques locaux.

Le paludisme doit être considéré comme une urgence médicale potentielle et doit être traité en conséquence. Le retard dans le diagnostic et le traitement est une des principales causes de décès chez les patients atteints de paludisme.

Le paludisme peut être suspecté sur la base des antécédents de voyage du patient, de ses symptômes et des résultats de l'examen physique. Cependant, pour qu'un diagnostic définitif soit posé, les tests de laboratoire doivent mettre en évidence les parasites du paludisme ou leurs composants. [94]

Le diagnostic du paludisme peut être difficile :

Là où le paludisme n'est plus endémique, les prestataires de soins de santé peuvent ne pas connaître la maladie. Les cliniciens qui voient un patient atteint de paludisme peuvent oublier de considérer le paludisme parmi les diagnostics potentiels et ne pas demander les tests de diagnostic nécessaires. Les laborantins peuvent manquer d'expérience en matière de paludisme et ne pas détecter les parasites lors de l'examen des frottis sanguins au microscope. [95]

Dans certaines zones d'endémie, la transmission du paludisme est si intense qu'une grande partie de la population est infectée mais n'est pas rendue malade par les parasites. Ces porteurs ont développé une immunité juste suffisante pour les protéger de la maladie palustre mais pas de l'infection palustre. Dans cette situation, la découverte de parasites du paludisme chez une personne malade ne signifie pas nécessairement que la maladie est causée par ces parasites. [96]

Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique est basé sur les symptômes du patient et sur les résultats de l'examen physique.

Les premiers symptômes du paludisme (le plus souvent fièvre, frissons, sueurs, maux de tête, douleurs musculaires, nausées et vomissements) ne sont souvent pas spécifiques et se retrouvent dans d'autres maladies (comme la "grippe" et les infections virales courantes). De même, les signes physiques ne sont souvent pas spécifiques (température élevée, transpiration, fatigue).

En cas de paludisme grave (principalement causé par *Plasmodium falciparum*), les signes cliniques (confusion, coma, signes neurologiques focaux, anémie sévère, difficultés respiratoires) sont plus frappants et peuvent augmenter l'indice de suspicion du paludisme.

Les résultats cliniques doivent toujours être confirmés par un test de laboratoire pour le paludisme.

En plus de demander les tests de diagnostic spécifiques au paludisme décrits ci-dessous, le prestataire de soins de santé doit effectuer un bilan initial et demander un hémogramme complet et un bilan chimique de routine. Si le test de dépistage du paludisme est positif, ces tests supplémentaires seront utiles pour déterminer si le patient présente des manifestations non compliquées ou graves de l'infection palustre. Plus précisément, ces tests peuvent détecter une anémie grave, une hypoglycémie, une insuffisance rénale, une hyper bilirubinémie et des troubles acido-basiques. [97]

Diagnostic microscopique

Les parasites du paludisme peuvent être identifiés en examinant au microscope une goutte de sang du patient, étalée sous forme de "frottis sanguin" sur une lame de microscope. Avant l'examen, le spécimen est coloré (le plus souvent avec la coloration de Giemsa) pour donner aux parasites un aspect distinctif. Cette technique reste la référence pour la confirmation en laboratoire du paludisme. Cependant, elle dépend de la qualité des réactifs, du microscope et de l'expérience du laborantin. [98]

Détection des antigènes

Divers kits de test sont disponibles pour détecter les antigènes dérivés des parasites du paludisme. Ces tests immunologiques ("immunochromatographiques") utilisent le plus souvent un format à bandelette ou à cassette, et fournissent des résultats en 2 à 15 minutes. Ces "tests de diagnostic rapide" (TDR) offrent une alternative utile à la microscopie dans les situations où un diagnostic microscopique fiable n'est pas disponible. Les TDR du paludisme sont actuellement utilisés dans certains milieux et programmes cliniques. L'Organisation mondiale de la santé procède à des évaluations comparatives des performances de nombreux TDR disponibles dans le commerce dans le monde entier, sur la base d'un panel de parasites provenant d'un réseau mondial de sites de collecte. [86]

Diagnostic moléculaire

Les acides nucléiques des parasites sont détectés à l'aide de la réaction en chaîne par polymérase (PCR). Bien que cette technique puisse être légèrement plus sensible que la microscopie à frottis, elle est d'une utilité limitée pour le diagnostic des patients gravement malades dans le cadre des soins de santé standard. Les résultats de la PCR ne sont souvent pas disponibles assez rapidement pour être utiles au diagnostic de l'infection palustre.

La PCR est plus utile pour confirmer l'espèce du parasite du paludisme après que le diagnostic ait été établi par la microscopie à frottis ou le TDR. [99]

Sérologie

La sérologie détecte les anticorps contre les parasites du paludisme, en utilisant soit l'immunofluorescence indirecte (IFA), soit le test immuno-enzymatique (ELISA). La sérologie ne détecte pas l'infection actuelle mais mesure plutôt l'exposition passée.

Tests de résistance aux médicaments

Les tests de résistance aux médicaments doivent être effectués dans des laboratoires spécialisés pour évaluer la sensibilité aux composés antipaludiques des parasites prélevés chez un patient spécifique. Il existe deux grandes méthodes de laboratoire :

Les tests in vitro : Les parasites sont mis en culture en présence de concentrations croissantes de médicaments ; la concentration de médicament qui inhibe la croissance du parasite est utilisée comme point final.

Caractérisation moléculaire : Les marqueurs moléculaires évalués par PCR ou séquençage de gènes permettent également de prédire, dans une certaine mesure, la résistance à certains médicaments. Les CDC recommandent que tous les cas de paludisme diagnostiqués soient évalués pour détecter les signes de résistance aux médicaments. [100]

Recommandations

Diagnostic du paludisme

Tous les cas de suspicion de paludisme doivent faire l'objet d'un test parasitologique (microscopie ou test de diagnostic rapide (TDR)) pour confirmer le diagnostic.

La microscopie et les TDR doivent être soutenus par un programme d'assurance qualité.

Déclaration de bonne pratique

Traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué

Traitez les enfants et les adultes atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué (à l'exception des femmes enceintes au cours du premier trimestre) avec l'une des associations thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) recommandées suivantes

- artéméther + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- dihydroartémisinine + pipéraquline
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP)

Durée du traitement ACT

Les schémas ACT doivent prévoir 3 jours de traitement avec un dérivé de l'artémisinine.

Recommandation forte, preuves de haute qualité

Recommandation de dose révisée pour la dihydroartémisinine + pipéraquline chez les jeunes enfants

Les enfants < 25 kg traités par dihydroartémisinine + pipéraquline doivent recevoir au minimum 2,5 mg/kg de poids corporel (pc) par jour de dihydroartémisinine et 20 mg/kg de pc par jour de pipéraquline pendant 3 jours.

Forte recommandation basée sur la modélisation pharmacocinétique.

Réduction de la transmissibilité des infections à *P. falciparum* traitées

Dans les zones de faible transmission, administrer une dose unique de 0,25 mg/kg pc de primaquine avec une ACT aux patients atteints de paludisme à *P. falciparum* (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons âgés de moins de 6 mois et des femmes allaitant des nourrissons âgés de moins de 6 mois) afin de réduire la transmission. Le dépistage du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) n'est pas nécessaire. [101]

Traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans des groupes à risque particuliers

Premier trimestre de la grossesse

Traitez les femmes enceintes atteintes de paludisme à *P. falciparum* non compliqué au cours du premier trimestre avec 7 jours de quinine + clindamycine.

Forte recommandation

Nourrissons de moins de 5 kg de poids corporel

Traitez les nourrissons pesant moins de 5 kg atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué avec une ACT à la même dose cible de mg/kg pc que pour les enfants pesant 5 kg.

Patients co-infectés par le VIH

Chez les personnes atteintes du VIH/SIDA et du paludisme à *P. falciparum* non compliqué, évitez l'artésunate + SP si elles sont traitées par cotrimoxazole, et évitez l'artésunate + amodiaquine si elles sont traitées par éfavirenz ou zidovudine. Déclaration de bonne pratique

Voyageurs non immunisés

Traitez les voyageurs atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum* retournant dans des zones non endémiques avec des ACT.

Hyperparasitémie

Les personnes souffrant d'hyperparasitémie à *P. falciparum* présentent un risque accru d'échec du traitement, de paludisme grave et de décès et doivent être étroitement surveillées, en plus de recevoir des ACT.

Déclaration de bonne pratique

Traitement du paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* ou *P. knowlesi*

Infection au stade sanguin

Si l'espèce de paludisme n'est pas connue avec certitude, traitez comme pour le paludisme non compliqué à *P. falciparum* non compliqué.

Dans les régions où les infections sont sensibles à la chloroquine, traitez les adultes et les enfants atteints de paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* ou *P. knowlesi* soit par une ACT (à l'exception des femmes enceintes au cours du premier trimestre) soit par la chloroquine. [102]

Dans les régions où les infections sont résistantes à la chloroquine, traitez les adultes et les enfants atteints de paludisme non compliqué à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* ou *P. knowlesi* (à l'exception des femmes enceintes au cours de leur premier trimestre) par une ACT.

Traitez les femmes enceintes au cours du premier trimestre qui ont un paludisme à *P. vivax* résistant à la chloroquine avec des ACT.

P. vivax résistant à la chloroquine avec de la quinine.

Prévention de la rechute dans le paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*

Le statut G6PD des patients doit être utilisé pour guider l'administration de primaquine pour la prévention des rechutes.

Déclaration de bonne pratique

Pour prévenir les rechutes, traiter le paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* chez les enfants et les adultes (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons âgés de moins de 6 mois, des femmes qui allaitent des nourrissons âgés de moins de 6 mois, des femmes qui allaitent des nourrissons âgés de moins de 6 mois, des femmes qui allaitent des nourrissons âgés de moins de 6 mois).

< 6 mois, les femmes allaitant des nourrissons plus âgés, sauf si l'on sait qu'ils ne présentent pas de déficit en G6PD, et les personnes présentant un déficit en G6PD) avec un traitement de 14 jours (0,25-0,5 mg/kg pc par jour) de primaquine dans tous les contextes de transmission.

Chez les personnes atteintes d'un déficit en G6PD, envisager de prévenir les rechutes en donnant de la primaquine base à 0,75 mg/kg pc une fois par semaine pendant 8 semaines, avec une surveillance médicale étroite en cas d'hémolyse potentielle induite par la primaquine.

Lorsque le statut G6PD est inconnu et que le test G6PD n'est pas disponible, la décision de prescrire de la primaquine doit être basée sur une évaluation des risques et des bénéfices de l'ajout de primaquine. [103]

Déclaration de bonne pratique

Femmes enceintes et allaitantes

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, envisager une chimio prophylaxie hebdomadaire par la chloroquine jusqu'à la fin de l'accouchement et de l'allaitement, puis, sur la base du statut G6PD, traiter par la primaquine pour prévenir les rechutes futures.

Traitement du paludisme grave

Traitez les adultes et les enfants atteints de paludisme grave (y compris les nourrissons, les femmes enceintes à tous les trimestres et les femmes allaitantes) avec de l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire pendant au moins 24 heures et jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer un traitement oral. Une fois qu'un patient a reçu au moins 24 h de thérapie parentérale et qu'il peut tolérer une thérapie orale, complétez le traitement avec 3 jours d'ACT (ajoutez une dose unique de primaquine dans les zones de faible transmission).

Recommandation de dose révisée pour l'artésunate parentéral chez les jeunes enfants

Les enfants pesant < 20 kg doivent recevoir une dose d'artésunate plus élevée (3 mg/kg pc par dose) que les enfants plus grands et les adultes (2,4 mg/kg pc par dose) afin d'assurer une exposition équivalente au médicament.

Recommandation forte basée sur la modélisation pharmacocinétique.

Alternatives parentérales lorsque l'artésunate n'est pas disponible

Si l'artésunate n'est pas disponible, utiliser l'artéméther de préférence à la quinine pour traiter les enfants et les adultes atteints de paludisme grave.

Traitement des cas de suspicion de paludisme grave en attendant le transfert vers un établissement de niveau supérieur (traitement de pré-référence)

Options de traitement avant le transfert

Lorsqu'un traitement complet du paludisme grave n'est pas possible mais que des injections sont disponibles, administrez aux adultes et aux enfants une dose intramusculaire unique d'artésunate et orientez-les vers un établissement approprié pour la suite des soins. Lorsque l'artésunate intramusculaire n'est pas disponible, utilisez l'artéméther intramusculaire ou, si celui-ci n'est pas disponible, utilisez la quinine intramusculaire.

Lorsque l'injection intramusculaire d'artésunate n'est pas disponible, traiter les enfants < 6 ans avec une dose rectale unique (10mg/kg pc) d'artésunate, et les référer immédiatement dans un établissement approprié pour des soins supplémentaires. Ne pas utiliser l'artésunate par voie rectale chez les enfants plus âgés et les adultes. [102]

Chimio prévention pour les groupes à risque particuliers

Traitement préventif intermittent pendant la grossesse

Dans les zones d'endémie palustre en Afrique, fournir un traitement préventif intermittent à la SP à toutes les femmes lors de leur première ou deuxième grossesse (SP-IPTp) dans le cadre des soins prénataux. Le dosage doit commencer au cours du deuxième trimestre et les doses doivent être espacées d'au moins un mois, l'objectif étant de s'assurer qu'au moins trois doses sont reçues.

Traitement préventif intermittent chez les nourrissons

Dans les zones d'Afrique où la transmission du paludisme est modérée à élevée et où la SP est encore efficace, fournir un traitement préventif intermittent à la SP aux nourrissons (< 12 mois) (SP-IPTi) au moment des deuxièmes et troisièmes cycles de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTP) et de la vaccination contre la rougeole.

Chimio prévention du paludisme saisonnier

Dans les zones de transmission hautement saisonnière du paludisme dans la région subsaharienne de l'Afrique, fournir une chimio-prévention du paludisme saisonnier (SMC) avec de l'amodiaquine + SP tous les mois pour tous les enfants âgés de moins de 6 ans pendant chaque saison de transmission. Recommandation forte, preuves de haute qualité

Qualité des médicaments antipaludiques

Les autorités nationales chargées des médicaments et de la réglementation doivent veiller à ce que les médicaments antipaludiques fournis dans les secteurs public et privé soient de qualité acceptable, par le biais de la réglementation, de l'inspection et de l'application de la loi.

Surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques

Tous les programmes de lutte contre le paludisme doivent surveiller régulièrement l'efficacité thérapeutique des médicaments antipaludiques en utilisant les protocoles standard de l'OMS.

Adaptation et mise en œuvre au niveau national

Le choix des ACT dans un pays ou une région doit être basé sur une efficacité, une sécurité et une observance optimales.

Lorsque cela est possible, utiliser

- des combinaisons à dose fixe plutôt que des formulations à agent unique co-bloquées ou libres
- pour les jeunes enfants et les nourrissons, des formulations pédiatriques, avec une préférence pour les formulations solides (par exemple les comprimés dispersibles) plutôt que les formulations liquides.

- Le traitement doit être opportun. La plupart des recommandations privilégient les associations à base d'artémisinine (ACT). La chloroquine reste une bonne option si vous venez d'une zone sensible à la chloroquine. Si une personne est infectée par *P. vivax* ou ovale, la primaquine doit être administrée pour prévenir les rechutes tardives dues à l'hypnose pendant 14 jours. Contre-indiqué en cas de déficit en G6PD. L'artésunate est le traitement de première intention ou la quinine IV si le patient est originaire d'une zone résistante à la chloroquine, ou par voie orale si l'artésunate n'est pas disponible. La quinine sera utilisée en association avec la doxycycline ou la clindamycine s'il existe un risque de diminution de la sensibilité de *P. falciparum* à la quinine. Une bonne option de traitement par voie orale reste l'atovaquone + proguanil à la dose de 4 < co/j pendant trois jours. Atovaquone pour les patients atteints de paludisme non grave qui peuvent être traités par voie orale. [98]
- Récemment, un vaccin antipaludéen (Mosquirix ou RTS S/AS01) a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les résultats d'efficacité et de tolérance de ce vaccin ont été publiés récemment. L'étude de phase 3 a été menée sur des enfants âgés de 6 à 12 semaines et de 5 à 17 mois dans 11 centres de sept pays d'Afrique subsaharienne du 27 mars 2009 au 31 janvier 2011. Le vaccin a été efficace pour prévenir la première ou la seule crise clinique de paludisme chez 56 % des enfants âgés de 5 à 17 mois et 31 % des enfants âgés de 6 à 12 semaines. Après un an, l'effet diminuera. C'est le premier pas vers un vaccin contre le paludisme. [104]



Conclusion



Le paludisme reste un fléau redoutable dans les zones d'endémies tropicales. L'accès grave tue chaque année 2 millions d'individus, en majorité des enfants de bas âge.

Le paradoxe du paludisme est qu'il reste un fléau sanitaire planétaire alors qu'il est l'une des pathologies infectieuses les plus simples à la fois à prévenir, à diagnostiquer et à traiter en phase non compliquée. Le recul obtenu ces dernières décennies est le résultat de stratégies de lutte antipaludique, mais aussi la conséquence du développement dans la compréhension de certains mécanismes physiopathologiques.

Le diagnostic du paludisme est plus que la simple détection d'une infection. Alors que la démonstration des parasites ou antigènes du paludisme dans le sang périphérique indique une infection paludéenne, le diagnostic de la maladie paludéenne et les décisions relatives à son traitement dépendent des différents facteurs liés à l'hôte et l'endémicité de l'infection. Si l'on ne peut pas interpréter correctement la présence de parasites dans le sang du patient, le diagnostic parasitologique de la malaria n'est pas utile. Dans ce contexte, un test qui fournit des informations complètes sur l'espèce les stades, et la sévérité de la parasitémie est plus utile et plus fiable. Pendant un siècle ou plus, le frottis de sang périphérique a répondu à ces divers besoins.

La détection de l'antigène HRP 2 par les bandelettes est une méthode fiable ne nécessitant pas d'appareillage spécialisé et d'interprétation aisée. Le test Immunoquick Malaria falciparum® ne permet de diagnostiquer que le *P. falciparum*, il perd donc de son avantage en ne permettant pas de diagnostiquer les autres espèces. Ceci n'a pas de conséquences graves sur le pronostic vital du patient ni sur l'attitude thérapeutique, mais sur un plan purement épidémiologique, il est important de pouvoir identifier les espèces autres que *P. falciparum* notamment pour ne pas méconnaître les accès de reviviscence qui peuvent survenir plusieurs années après le retour. Par ailleurs ; l'Immunoquick présente des faux négatifs. A l'inverse, le Now ICT malaria® permet de diagnostiquer les autres espèces. De plus il présente d'autres avantages, par sa maniabilité et sa présentation qui offrent une plus grande sécurité d'emploi pour le personnel qui n'est pas en contact avec le sang. La recherche de l'antigène HRP 2 ne peut cependant se substituer aux techniques de microscopie optique (FSM et GER) qui demeurent les techniques de références. Une réalisation simultanée sur chaque prélèvement

d'une bandelette et d'un examen microscopique est donc nécessaire, d'autant plus que ces bandelettes ne permettent pas d'apprécier la densité parasitaire ou parasitémie ni de différencier les différents stades parasitaires.

La combinaison bandelettes et examen microscopique peut enfin fournir des informations sur les infections parasitaires. L'estimation des coûts et des temps de réalisation de ces tests montrent qu'ils ne sont pas chers et qu'ils permettent un diagnostic rapide qui répond aux exigences de l'urgence thérapeutique. Enfin, c'est l'association GER / Now ICT® qui présente le meilleur rapport coût – rendement, c'est pour ces raisons que nous proposons cette association dans le diagnostic d'accès palustre.

L'artémisinine et ses dérivés sont actuellement les molécules de première ligne pour le traitement de l'accès palustre avec un avantage au traitement par l'artésunate intraveineux par rapport à la quinine dans l'accès palustre grave. Etant donné que la résistance aux antipaludiques continue à progresser dans de nombreuses régions du monde, avec des répercussions sur la morbidité et la mortalité, il est essentiel d'utiliser de façon rationnelle les quelques médicaments efficaces qu'il nous reste afin de prolonger au maximum leur validité thérapeutique tout en continuant d'assurer aux personnes à risque un traitement sans danger, efficace et abordable.

La lutte contre cette parasitose doit se faire par des sensibilisations répétées de l'importance des mesures préventives avant tout départ en zone d'endémie palustre. Elle doit aussi reposer sur une chimio prophylaxie bien tolérée et adaptée en fonction des pays visités et sur l'évaluation du degré d'observance des divers moyens de prophylaxie.



Résumés



RESUME

Titre : Les outils de diagnostic dans le suivi thérapeutique du paludisme.

Auteur : Wassima EL ANKOURI

Directeur de la thèse : Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Mots clés : Paludisme, diagnostic rapide, TDR, sensibilité.

Le paludisme est l'une des principales causes de décès dans le monde transmise par les moustiques du genre Anophèles lors d'un repas sanguin.

L'absolue nécessité d'une thérapie rationnelle face à la résistance aux médicaments confère une importance croissante à la précision du diagnostic du paludisme. Le présent travail a pour but de souligner l'importance des méthodes de diagnostic précises, sensibles et abordables dans la lutte contre le paludisme.

La microscopie Giemsa et les tests de diagnostic rapide (TDR) représentent les deux diagnostics les plus susceptibles d'avoir un grand impact sur le contrôle du paludisme aujourd'hui. Ces deux méthodes, qui présentent chacune des atouts et des limites, représentent le meilleur espoir d'un diagnostic précis, élément clé d'une lutte efficace contre le paludisme, malgré l'augmentation des faux négatifs, reste le test de diagnostic le plus réalisable car il est facile à utiliser, rapide et ne nécessite pas d'équipement coûteux.

L'un des problèmes rencontrés dans la lutte contre le paludisme est l'inexactitude du diagnostic, qui résulte du degré de sensibilité des outils de diagnostic du paludisme. Même si la microscopie reste le gold standard du diagnostic, des outils de diagnostic plus sensibles et plus robustes, tels que les réactions en chaîne par polymérase (PCR), sont utilisés dans le cadre de la recherche pour surveiller les interventions et suivre les infections submicroscopiques en raison de certains des inconvénients de la microscopie.

Ce travail aborde les problèmes de qualité des diagnostics actuels du paludisme et présente des données récentes de tests de diagnostic rapide. Un investissement dans le développement d'un médicament antipaludique ou d'un vaccin contre le paludisme devrait s'accompagner d'un engagement parallèle pour améliorer les outils de diagnostic et leur disponibilité pour les personnes vivant dans les zones impaludées.

ABSTRACT

Title : Diagnostic tools in the therapeutic monitoring of malaria .

Author : Wassima EL ANKOURI

Director of the thesis : Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Key words : Malaria, rapid diagnosis , RDT, sensitivity .

Malaria is one of the main causes of death in the world, due to the infestation of red blood cells by protozoa belonging to the genus Plasmodium. These hematzoa are inoculated into the human host by the female Anopheles during a blood meal.

The absolute necessity of rational therapy in the face of rampant drug resistance makes accurate diagnosis of malaria increasingly important. The purpose of this work is to review and highlight the importance of accurate, sensitive and affordable diagnostic methods in the control of malaria.

Giemsa microscopy and rapid diagnostic tests (RDTs) represent the two diagnostics most likely to have the greatest impact on malaria control today. These two methods, each with their own characteristic strengths and limitations, together represent the best hope for accurate diagnosis, a key element of effective malaria control, despite the increase in false negatives, remains the most feasible diagnostic test because it is easy to use, rapid, and does not require expensive equipment.

One of the problems encountered in malaria control and elimination is the inaccuracy of diagnosis, which results from the degree of sensitivity of the different malaria diagnostic tools. Although microscopy remains the gold standard for malaria diagnosis, more sensitive and robust diagnostic tools, such as polymerase chain reactions (PCRs), are being used in research to monitor interventions and track submicroscopic infections because of some of the drawbacks of microscopy.

This work addresses quality issues in current malaria diagnostics and presents data from recent trials of rapid diagnostic tests. An investment in malaria drug or vaccine development should be accompanied by a parallel commitment to improve diagnostic tools and their availability to people living in malarious areas

ملخص

العنوان: أدوات التشخيص في المراقبة العلاجية للملاريا.

الكاتبة: وسيمة العنكوري

المشرف: الأستاذ بدر الدين ميموني.

الكلمات الأساسية: الملاريا ، التشخيص السريع ، TDR ، الحساسية

الملاريا هي أحد الأسباب الرئيسية للوفاة في العالم، نتيجة إصابة كريات الدم الحمراء بطفيليات تنتمي إلى نوع البلازموديوم (*Plasmodium*) يتم تلقيح هذه الحديميات في المضيف البشري من قبل أنثى بعوضة الأنوفليس خلال امتصاصها لدمه.

إن الضرورة المطلقة للعلاج العقلاني في مواجهة المقاومة المتفشية للأدوية تجعل التشخيص الدقيق للملاريا ذا أهمية عظيمة. الهدف من هذا العمل هو مراجعة وإبراز أهمية طرق التشخيص الدقيقة والحساسة والميسورة التكلفة في مكافحة الملاريا.

الفحص المجهرى *Giemsa* واختبارات التشخيص السريع (*TDR*) يمثلان اليوم التشخيصين الارجح أن يكون لهما أكبر تأثير على مكافحة الملاريا. لكل من هاتين الطريقتان نقاط قوة وحدود تميزها، ويمثلان معاً أفضل أمل للتشخيص الدقيق وهو عنصر أساسي للسيطرة الفعالة على الملاريا، وعلى الرغم من زيادة النتائج السلبية الزائفة يظل الاختبار التشخيصي الأكثر جدوى لأنه سهل الاستخدام، سريع ولا يتطلب معدات باهظة الثمن.

تتمثل إحدى المشاكل التي تواجه مكافحة الملاريا والقضاء عليها في عدم دقة التشخيص، والذي ينتج عن درجة حساسية أدوات تشخيص الملاريا المختلفة. على الرغم من أن الفحص المجهرى لا يزال المعيار الذهبي لتشخيص الملاريا إلا أن أدوات التشخيص الأكثر حساسية وقوة مثل تفاعلات البوليميراز المتسلسلة ((*PCR*) تُستخدم في البحث لرصد التدخلات وتتبع العدوى دون المجهرية بسبب بعض عيوب الفحص المجهرى.

يعالج هذا العمل مشاكل الجودة في تشخيصات الملاريا الحالية ويقدم بيانات من التجارب الأخيرة لاختبارات التشخيص السريع. يجب أن يكون الاستثمار في تطوير عقار أو لقاح الملاريا مصحوباً بالتزام مواز لتحسين أدوات التشخيص وإتاحتها للأشخاص الذين يعيشون في المناطق الموبوءة بالملاريا.



***Références
bibliographiques***

- [1] « Parasite lifecycle | Medicines for Malaria Venture ». https://www.mmv.org/malaria-medicines/parasite-lifecycle?gclid=CjwKCAjwxOCRBhA8EiwA0X8hi1qpu3apYyhhLAeEUVVSKVh0SUstlvDGCxNPTDOK-rxCcc1jjJ-lphoCbKEQAvD_BwE (consulté le 21 mars 2022).
- [2] « Fact sheet about malaria ». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (consulté le 23 février 2022).
- [3] J. C. Yombi et U. N. Olinga, « LA MALARIA : ASPECT CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE », p. 11.
- [4] « (PDF) Rapid Diagnosis of Malaria | Srinivas Kakkilaya - Academia.edu ». https://www.academia.edu/2339815/Rapid_Diagnosis_of_Malaria (consulté le 2 mars 2022).
- [5] B. Greenwood et T. Mutabingwa, « Malaria in 2002 », *Nature*, vol. 415, n° 6872, Art. n° 6872, févr. 2002, doi: 10.1038/415670a.
- [6] W. H. Organization, *World Malaria Report 2015*. World Health Organization, 2016.
- [7] V. T. Anchinmane et R. T. Shedge, « A Review of Malaria Diagnostic Tools: Microscopy and Rapid Diagnostic Test », *Asian J. Med. Sci.*, vol. 1, n° 2, Art. n° 2, 2010, doi: 10.3126/ajms.v1i2.2965.
- [8] C.-C. for D. C. and Prevention, « CDC - Malaria - FAQs », 13 décembre 2021. <https://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html> (consulté le 21 mars 2022).
- [9] B. Autino, A. Noris, R. Russo, et F. Castelli, « Epidemiology of Malaria in Endemic Areas », *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 4, n° 1, p. e2012060, oct. 2012, doi: 10.4084/MJHID.2012.060.
- [10] W. H. Organization et W. E. C. on Malaria, *WHO Expert Committee on Malaria: Twentieth Report*. World Health Organization, 2000.

- [11] « L'OMS appelle à relancer la lutte contre le paludisme ». <https://www.who.int/fr/news/item/30-11-2020-who-calls-for-reinvigorated-action-to-fight-malaria> (consulté le 8 octobre 2021).
- [12] « Malaria », *Wikipedia*. 20 mars 2022. Consulté le: 21 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Malaria&oldid=1078291600>
- [13] Y. Larhali *et al.*, « [Epidemiology of imported malaria and entomological study of breeding sites of potential risk areas in the province of Khemisset (Morocco)] », *Med. Sante Trop.*, vol. 24, n^o 4, p. 397-402, déc. 2014, doi: 10.1684/mst.2014.0388.
- [14] « 25 avril : Journée mondiale du paludisme : Le Maroc indemne du paludisme autochtone en 2010 », *ALBAYANE*, 26 avril 2012. <http://albayane.press.ma/25-avril-journee-mondiale-du-paludisme-le-maroc-indemne-du-paludisme-autochtone-en-2010.html> (consulté le 8 février 2022).
- [15] « 25 avril : Journée mondiale du paludisme : Le Maroc indemne du paludisme autochtone en 2010 », *ALBAYANE*, 26 avril 2012. <https://albayane.press.ma/25-avril-journee-mondiale-du-paludisme-le-maroc-indemne-du-paludisme-autochtone-en-2010.html> (consulté le 24 février 2022).
- [16] E. Adlaoui *et al.*, « Mapping Malaria Transmission Risk in Northern Morocco Using Entomological and Environmental Data », *Malar. Res. Treat.*, vol. 2011, p. e391463, juin 2011, doi: 10.4061/2011/391463.
- [17] « OMS | Paludisme », *WHO*. <http://www.who.int/topics/malaria/fr/> (consulté le 19 mai 2021).
- [18] « Développement et Santé | Diagnostic du paludisme ». <https://devsante.org/articles/diagnostic-du-paludisme> (consulté le 4 mars 2022).

- [19] L. H. Bannister, J. M. Hopkins, R. E. Fowler, S. Krishna, et G. H. Mitchell, « A Brief Illustrated Guide to the Ultrastructure of Plasmodium falciparum Asexual Blood Stages », *Parasitol. Today*, vol. 16, n^o 10, p. 427-433, oct. 2000, doi: 10.1016/S0169-4758(00)01755-5.
- [20] « CDC - DPDx - Diagnostic Procedures - Blood Specimens », 8 janvier 2019. <https://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticprocedures/blood/antigendetection.html> (consulté le 5 mars 2022).
- [21] N. E. Ross, C. J. Pritchard, D. M. Rubin, et A. G. Dusé, « Automated image processing method for the diagnosis and classification of malaria on thin blood smears », *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 44, n^o 5, p. 427-436, mai 2006, doi: 10.1007/s11517-006-0044-2.
- [22] K. J. Milani, T. G. Schneider, et T. F. Taraschi, « Defining the Morphology and Mechanism of the Hemoglobin Transport Pathway in Plasmodium falciparum-Infected Erythrocytes », *Eukaryot. Cell*, vol. 14, n^o 4, p. 415-426, avr. 2015, doi: 10.1128/EC.00267-14.
- [23] « CDC - DPDx - Diagnostic Procedures - Blood Specimens », 4 novembre 2020. <https://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticprocedures/blood/specimenproc.html> (consulté le 2 mars 2022).
- [24] E. Hanssen, P. J. McMillan, et L. Tilley, « Cellular architecture of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes », *Int. J. Parasitol.*, vol. 40, n^o 10, p. 1127-1135, août 2010, doi: 10.1016/j.ijpara.2010.04.012.
- [25] R. E. Sinden et M. E. Smalley, « Gametocytogenesis of Plasmodium falciparum in vitro: the cell-cycle », *Parasitology*, vol. 79, n^o 2, p. 277-296, oct. 1979, doi: 10.1017/S003118200005335X.

- [26] « CDC - Parasites - Malaria », 28 février 2022.
<https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html> (consulté le 21 mars 2022).
- [27] P. R. Gilson et B. S. Crabb, « Morphology and kinetics of the three distinct phases of red blood cell invasion by Plasmodium falciparum merozoites », *Int. J. Parasitol.*, vol. 39, n° 1, p. 91-96, janv. 2009, doi: 10.1016/j.ijpara.2008.09.007.
- [28] P. Alano, « Plasmodium falciparum gametocytes: still many secrets of a hidden life », *Mol. Microbiol.*, vol. 66, n° 2, p. 291-302, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2958.2007.05904.x.
- [29] L. M. Milne, M. S. Kyi, P. L. Chiodini, et D. C. Warhurst, « Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. », *J. Clin. Pathol.*, vol. 47, n° 8, p. 740-742, août 1994, doi: 10.1136/jcp.47.8.740.
- [30] C.-C. for D. C. and Prevention, « CDC - Malaria - Diagnosis & Treatment (United States) - Diagnosis (U.S.) », 28 octobre 2020.
https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnostic_tools.html (consulté le 3 mars 2022).
- [31] C.-C. for D. C. and Prevention, « CDC - Malaria - Malaria Worldwide - How Can Malaria Cases and Deaths Be Reduced? - Rapid Diagnostic Tests », 28 janvier 2019.
https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/dx_rdt.html (consulté le 5 mars 2022).
- [32] R. Tuteja, « Malaria – an overview », *FEBS J.*, vol. 274, n° 18, p. 4670-4679, 2007, doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05997.x.
- [33] « ScienceDirect Snapshot ». Consulté le: 21 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S222116911260029X>
- [34] J. K. Baird, Purnomo, et T. R. Jones, « Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC® capillary tubes », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 86, n° 1, p. 3-5, janv. 1992, doi: 10.1016/0035-9203(92)90412-6.

- [35] K. Chotivanich, K. Silamut, et N. P. Day, « Laboratory Diagnosis of Malaria Infection », *Aust. J. Med. Sci.*, vol. 27, n^o 1, p. 11-15, doi: 10.3316/informit.122045368954375.
- [36] L. H. Miller, M. F. Good, et G. Milon, « Malaria Pathogenesis », *Science*, vol. 264, n^o 5167, p. 1878-1883, juin 1994, doi: 10.1126/science.8009217.
- [37] A. Amir, F.-W. Cheong, J. R. De Silva, et Y.-L. Lau, « Diagnostic tools in childhood malaria », *Parasit. Vectors*, vol. 11, n^o 1, p. 53, janv. 2018, doi: 10.1186/s13071-018-2617-y.
- [38] C. Wongsrichanalai, M. J. Barcus, S. Muth, A. Sutamihardja, et W. H. Wernsdorfer, *A Review of Malaria Diagnostic Tools: Microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT)*. American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2007. Consulté le: 2 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1695/>
- [39] M. Arai, A. Ishii, et H. Matsuoka, « LABORATORY EVALUATION OF THE ICT MALARIA P.F./P.V. IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TEST FOR DETECTING THE PANMALARIAL ANTIGEN USING A RODENT MALARIA MODEL », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 70, n^o 2, p. 139-143, févr. 2004, doi: 10.4269/ajtmh.2004.70.139.
- [40] C. Azikiwe, C. Ifezulike, I. Siminialayi, L. Amazu, J. Enye, et O. Nwakwunite, « A comparative laboratory diagnosis of malaria: microscopy versus rapid diagnostic test kits », *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 2, n^o 4, p. 307-310, avr. 2012, doi: 10.1016/S2221-1691(12)60029-X.
- [41] M. A. C. Dowling et G. T. Shute, « A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitaemia », *Bull. World Health Organ.*, vol. 34, n^o 2, p. 249-267, 1966.

- [42] [O. Gaye, M. Diouf, et S. Diallo, « A comparison of thick smears, QBC Malaria, PCR and PATH Falciparum Malaria® Test Trip in Plasmodium falciparum diagnosis », *Parasite*, vol. 6, n° 3, Art. n° 3, sept. 1999, doi: 10.1051/parasite/1999063273.
- [43] « Dowling et Shute - A Comparative Study of Thick and Thin Blood Films .pdf ». Consulté le: 4 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/262908/PMC2475932.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [44] S. C. Parija, R. Dhodapkar, S. Elangovan, et D. R. Chaya, « A comparative study of blood smear, QBC and antigen detection for diagnosis of malaria », *Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 52, n° 2, p. 200, janv. 2009, doi: 10.4103/0377-4929.48917.
- [45] S. Aryal, « Differences Between Thick Blood Smear and Thin Blood Smear », *Microbiology Info.com*, 21 juillet 2015. <https://microbiologyinfo.com/differences-between-thick-blood-smear-and-thin-blood-smear/> (consulté le 4 mars 2022).
- [46] « How malaria RDTs work ». <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/lymphatic-filariasis/morbidity-management-and-disability-prevention/global-malaria-programme> (consulté le 5 mars 2022).
- [47] S. L. Varma et S. S. Chavan, « Detection of Malaria Parasite Based on Thick and Thin Blood Smear Images Using Local Binary Pattern », in *Computing, Communication and Signal Processing*, Singapore, 2019, p. 967-975. doi: 10.1007/978-981-13-1513-8_98.
- [48] J. Cabezos et J. L. Bada, « [The diagnosis of malaria by the thick film and the QBC: a comparative study of both technics] », *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 101, n° 3, p. 91-94, juin 1993.
- [49] M. Makler, C. Palmer, et A. Ager, « A review of practical techniques for the diagnosis of malaria », *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, vol. 92, p. 419-33, juin 1998, doi: 10.1080/00034989859401.

- [50] B. V. S. Krishna et A. R. Deshpande, « Comparison between conventional and QBC methods for diagnosis of malaria », *Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 46, n^o 3, p. 517-520, juill. 2003.
- [51] « Microscopic Tests », *Malaria Site*, 25 février 2015. <https://www.malariasite.com/microscopic-tests/> (consulté le 3 mars 2022).
- [52] N. Singh, N. Valecha, et V. P. Sharma, « Malaria diagnosis by field workers using an immunochromatographic test », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 91, n^o 4, p. 396-397, juill. 1997, doi: 10.1016/S0035-9203(97)90254-6.
- [53] M. A. C. Dowling et G. T. Shute, « A Comparative Study of Thick and Thin Blood Films in the Diagnosis of Scanty Malaria Parasitaemia », p. 19.
- [54] D. Bell, A. E. Fleurent, M. C. Hegg, J. D. Boomgard, et C. C. McConnico, « Development of new malaria diagnostics: matching performance and need », *Malar. J.*, vol. 15, n^o 1, p. 406, août 2016, doi: 10.1186/s12936-016-1454-8.
- [55] S. Aryal, « Differences Between Thick Blood Smear and Thin Blood Smear », *Microbiology Info.com*, 21 juillet 2015. <https://microbiologyinfo.com/differences-between-thick-blood-smear-and-thin-blood-smear/> (consulté le 2 mars 2022).
- [56] A. Benito, J. Roche, R. Molina, C. Amela, et J. Alvar, « Application and evaluation of QBC malaria diagnosis in a holoendemic area », *Appl. Parasitol.*, vol. 35, n^o 4, p. 266-272, nov. 1994.
- [57] « QBC Malaria Test », *Drucker Diagnostics*. <https://druckerdiagnostics.com/qbc-malaria-test/> (consulté le 4 mars 2022).
- [58] T. E. Clendennen, G. W. Long, et J. K. Baird, « QBC® and Giemsa-stained thick blood films: diagnostic performance of laboratory technologists », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 89, n^o 2, p. 183-184, mars 1995, doi: 10.1016/0035-9203(95)90486-7.

- [59] F. Gay, B. Traoré, J. Zanoni, M. Danis, et M. Gentilini, « [Evaluation of the QBC system for the diagnosis of malaria] », *Sante Montrouge Fr.*, vol. 4, n^o 4, p. 289-297, juill. 1994.
- [60] A. J. Oloo *et al.*, « Evaluation of the QBC method to detect malaria infections in field surveys », *East Afr. Med. J.*, vol. 71, n^o 5, p. 297-299, mai 1994.
- [61] B. S. Lowe, N. K. Jeffa, L. New, C. Pedersen, K. Engbaek, et K. Marsh, « Acridine orange fluorescence techniques as alternatives to traditional Giemsa staining for the diagnosis of malaria in developing countries », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 90, n^o 1, p. 34-36, janv. 1996, doi: 10.1016/S0035-9203(96)90470-8.
- [62] M. J. Pinto, S. R. Rodrigues, R. Desouza, et M. P. Verenkar, « Usefulness of quantitative buffy coat blood parasite detection system in diagnosis of malaria », *Indian J. Med. Microbiol.*, vol. 19, n^o 4, p. 219-221, oct. 2001.
- [63] G. O. Adeoye et I. C. Nga, « Comparison of Quantitative Buffy Coat technique (QBC) with Giemsa-stained thick film (GTF) for diagnosis of malaria », *Parasitol. Int.*, vol. 56, n^o 4, p. 308-312, déc. 2007, doi: 10.1016/j.parint.2007.06.007.
- [64] X. Wang *et al.*, « Field evaluation of the QBC technique for rapid diagnosis of vivax malaria. », *Bull. World Health Organ.*, vol. 74, n^o 6, p. 599-603, 1996.
- [65] J.-L. Portero *et al.*, « Accuracy of an Immunochromatographic Diagnostic Test (ICT Malaria Combo Cassette Test) Compared to Microscopy among under Five-Year-Old Children when Diagnosing Malaria in Equatorial Guinea », *Malar. Res. Treat.*, vol. 2010, p. e858427, août 2010, doi: 10.4061/2010/858427.
- [66] « Accuracy of an Immunochromatographic Diagnostic Test (ICT Malaria Combo Cassette Test) Compared to Microscopy among under Five-Year-Old Children when Diagnosing Malaria in Equatorial Guinea ». Consulté le: 21 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/mrt/2010/858427/>

- [67] S. Houzé *et al.*, « Immunocapture diagnostic assays for malaria using Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH). », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 60, n^o 1, p. 109-118, janv. 1999, doi: 10.4269/ajtmh.1999.60.109.
- [68] M. S. Harani, M. A. Beg, Lubna Khaleeq, S. Adil, G. N. Kakepoto, et M. Khurshid, « Role of ICT malaria immunochromatographic test for rapid diagnosis of malaria », *J. Pak. Med. Assoc.*, vol. 56, n^o 4, p. 167-171, janv. 2006.
- [69] M. P. Grobusch, U. Alpermann, S. Schwenke, T. Jelinek, et D. C. Warhurst, « False-positive rapid tests for malaria in patients with rheumatoid factor », *The Lancet*, vol. 353, n^o 9149, p. 297, janv. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(05)74930-8.
- [70] « Accuracy of an Immunochromatographic Diagnostic Test (ICT Malaria Combo Cassette Test) Compared to Microscopy among under Five-Year-Old Children when Diagnosing Malaria in Equatorial Guinea ». <https://www.hindawi.com/journals/mrt/2010/858427/> (consulté le 21 mars 2022).
- [71] M. Mishra et R. Misra, « Immunochromatographic Methods in Malaria Diagnosis », *Med. J. Armed Forces India*, vol. 63, n^o 2, p. 127-129, avr. 2007, doi: 10.1016/S0377-1237(07)80054-2.
- [72] M. H. Nyunt, M. P. Kyaw, K. K. Win, K. M. Myint, et K. M. Nyunt, « Field evaluation of HRP2 and pan pLDH-based immunochromatographic assay in therapeutic monitoring of uncomplicated falciparum malaria in Myanmar », *Malar. J.*, vol. 12, n^o 1, p. 123, avr. 2013, doi: 10.1186/1475-2875-12-123.
- [73] G. A. Farcas, K. J. Y. Zhong, T. Mazzulli, et K. C. Kain, « Evaluation of the RealArt Malaria LC Real-Time PCR Assay for Malaria Diagnosis », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, n^o 2, p. 636-638, févr. 2004, doi: 10.1128/JCM.42.2.636-638.2004.
- [74] D. C. Warhurst et J. E. Williams, « ACP Broadsheet no 148. July 1996. Laboratory diagnosis of malaria. », *J. Clin. Pathol.*, vol. 49, n^o 7, p. 533-538, juill. 1996, doi: 10.1136/jcp.49.7.533.

- [75] T.-S. Feng *et al.*, « Effects of highly active novel artemisinin–chloroquinoline hybrid compounds on β -hematin formation, parasite morphology and endocytosis in *Plasmodium falciparum* », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 82, n^o 3, p. 236-247, août 2011, doi: 10.1016/j.bcp.2011.04.018.
- [76] P. P. Aubry, « Tests de diagnostic rapide par immunochromatographie en zones tropicales », p. 10.
- [77] H. Rodulfo, M. De Donato, R. Mora, L. González, et C. E. Contreras, « Comparison of the diagnosis of malaria by microscopy, immunochromatography and PCR in endemic areas of Venezuela », *Braz. J. Med. Biol. Res.*, vol. 40, p. 535-543, avr. 2007.
- [78] M.-F. Ho *et al.*, « Circulating antibodies against *Plasmodium falciparum* histidine-rich proteins 2 interfere with antigen detection by rapid diagnostic tests », *Malar. J.*, vol. 13, n^o 1, p. 480, déc. 2014, doi: 10.1186/1475-2875-13-480.
- [79] V. Alunni-perret *et al.*, « Fatal Cerebral Malaria Diagnosed After Death in a French Patient », *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, vol. 31, n^o 3, p. 269-272, sept. 2010, doi: 10.1097/PAF.0b013e3181e2efe4.
- [80] E. Tjitra, S. Suprianto, M. Dyer, B. J. Currie, et N. M. Anstey, « Field Evaluation of the ICT Malaria P.f/P.v Immunochromatographic Test for Detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in Patients with a Presumptive Clinical Diagnosis of Malaria in Eastern Indonesia », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 37, n^o 8, p. 2412-2417, août 1999, doi: 10.1128/JCM.37.8.2412-2417.1999.
- [81] W. H. Organization, *Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030*. World Health Organization, 2015.
- [82] J. A. Nájera, « Malaria control: achievements, problems and strategies », *Parassitologia*, vol. 43, n^o 1-2, p. 1-89, juin 2001.

- [83] N. Cloonan, K. Fischer, Q. Cheng, et A. Saul, « Aldolase genes of Plasmodium species », *Mol. Biochem. Parasitol.*, vol. 113, n^o 2, p. 327-330, avr. 2001, doi: 10.1016/S0166-6851(01)00226-2.
- [84] « Cloonan et al. - 2001 - Aldolase genes of Plasmodium species.pdf ». Consulté le: 13 mars 2022. [En ligne].
- [85] E. I. Obeagu, C. Uo, et E. Is, « Malaria Rapid Diagnostic Test (RDTs) », *Ann. Clin. Lab. Res.*, vol. 6, n^o 4, p. 0-0, doi: 10.21767/2386-5180.100275.
- [86] « Malaria antigen detection tests », *Wikipedia*. 13 décembre 2021. Consulté le: 5 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Malaria_antigen_detection_tests&oldid=1060036392
- [87] L. Andrews *et al.*, « Quantitative real-time polymerase chain reaction for malaria diagnosis and its use in malaria vaccine clinical trials », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 73, p. 191-8, août 2005, doi: 10.4269/ajtmh.2005.73.191.
- [88] T. Hänscheid et M. P. Grobusch, « How useful is PCR in the diagnosis of malaria? », *Trends Parasitol.*, vol. 18, n^o 9, p. 395-398, sept. 2002, doi: 10.1016/S1471-4922(02)02348-6.
- [89] S. P. Johnston, N. J. Pieniazek, M. V. Xayavong, S. B. Slemenda, P. P. Wilkins, et A. J. da Silva, « PCR as a Confirmatory Technique for Laboratory Diagnosis of Malaria », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 44, n^o 3, p. 1087-1089, mars 2006, doi: 10.1128/JCM.44.3.1087-1089.2006.
- [90] A. Berry, F. Benoit-Vical, R. Fabre, S. Cassaing, et J. F. Magnaval, « PCR-based methods to the diagnosis of imported malaria », *Parasite*, vol. 15, n^o 3, Art. n^o 3, sept. 2008, doi: 10.1051/parasite/2008153484.
- [91] E. Stürenburg et R. Junker, « Point-of-Care Testing in Microbiology », *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 106, n^o 4, p. 48-54, janv. 2009, doi: 10.3238/arztebl.2009.0048.

- [92] A. Ratsimbaoa, L. Fanazava, R. Radrianjafy, J. Ramilijaona, H. Rafanomezantsoa, et D. Ménard, « Short Report: Evaluation of Two New Immunochromatographic Assays for Diagnosis of Malaria », p. 3.
- [93] J. Sachs et P. Malaney, « The economic and social burden of malaria », *Nature*, vol. 415, n^o 6872, Art. n^o 6872, févr. 2002, doi: 10.1038/415680a.
- [94] « Paludisme », *Institut Pasteur*, 6 octobre 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme> (consulté le 8 février 2022).
- [95] « Malaria », *nhs.uk*, 23 octobre 2017. <https://www.nhs.uk/conditions/malaria/> (consulté le 21 mars 2022).
- [96] « Paludisme : situation mondiale 2020 (Organisation mondiale de la santé) », *Paludisme : situation mondiale 2020 (Organisation mondiale de la santé)*. <http://www.mesvaccins.net/web/news/16794-paludisme-situation-mondiale-2020-organisation-mondiale-de-la-sante> (consulté le 24 février 2022).
- [97] « Malaria - Symptoms and causes », *Mayo Clinic*. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/malaria/symptoms-causes/syc-20351184> (consulté le 21 mars 2022).
- [98] « Paludisme ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (consulté le 8 février 2022).
- [99] B. E. Gama *et al.*, « Real-time PCR versus conventional PCR for malaria parasite detection in low-grade parasitemia », *Exp. Parasitol.*, vol. 116, n^o 4, p. 427-432, août 2007, doi: 10.1016/j.exppara.2007.02.011.
- [100] I. of Medicine, D. of I. Health, et C. for the S. on M. P. and Control, *Malaria: Obstacles and Opportunities*. National Academies Press, 1991.
- [101] « Paludisme ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (consulté le 8 février 2022).
- [102] W. H. Organization, *Guidelines for the Treatment of Malaria. Third Edition*. World Health Organization, 2015.

- [103] C. Um, « Malaria Treatment in Children Based on Presumptive Diagnosis: A Make or Mar? », *Pediatr. Infect. Dis. Open Access*, vol. 1, n^o 2, mai 2016, doi: 10.21767/2573-0282.100006.
- [104] B. T. Grimberg, « Methodology and Application of Flow Cytometry for Investigation of Human Malaria Parasites », *J. Immunol. Methods*, vol. 367, n^o 1-2, p. 1-16, mars 2011, doi: 10.1016/j.jim.2011.01.015.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 69

سنة : 2022

أدوات التشخيص في المراقبة العلاجية للملاريا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة وسيمة العنكوري

المزودة في 18 شتنبر 1997 بخريكة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الملاريا؛ التشخيص السريع؛ TDR ؛ الحساسية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عبد القادر بلمكي أستاذ في علم الدم
مشرف	السيد بدر الدين الميموني أستاذ في علم الطفيليات والفطريات
عضو	السيد مراد بوشريك أستاذ في علم الطفيليات
عضو	السيدة حكيمه قباج أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيدة حفيظة الناوي أستاذة في علم الطفيليات