

Quand *P. falciparum* fait de la résistance aux Tests de Diagnostic Rapide



Le paludisme reste aujourd'hui la première endémie parasitaire mondiale ; 94 % des cas sont observés en Afrique sub-saharienne, où les infections dues à l'espèce *Plasmodium falciparum*, celle qui tue, sont les plus fréquentes et les plus graves, et 80 % des décès sont observés chez les enfants de moins de 5 ans. L'effort financier international ciblant la lutte antipaludique, l'utilisation massive de moustiquaires imprégnées d'insecticides (pyréthrinoïdes) et des traitements avec des combinaisons thérapeutiques très efficaces à base d'artémisinine (CTA), ont entraîné entre 2000 et 2015, une baisse de 27 % de l'incidence du paludisme et une diminution de 50 % de sa mortalité [1]. Cependant l'émergence et la diffusion de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à l'artémisinine, l'apparition de résistance des anophèles aux insecticides pyréthrinoïdes, pourraient freiner cette évolution positive.

Les tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR p)

Pour le diagnostic du paludisme, la goutte épaisse et /ou le frottis sanguin sont les examens de référence ; l'OMS recommande d'utiliser, quand cela est possible, ce diagnostic parasitologique avant d'administrer le traitement. Cependant, dans certaines zones reculées, particulièrement en Afrique sub-saharienne, les équipements microscopiques ne sont pas disponibles et les personnels ne maîtrisent pas les techniques de laboratoire pour diagnostiquer le paludisme.

De plus, dans les régions où la maladie n'est pas endémique, les techniciens de laboratoire ont une expérience très limitée de la détection et de l'identification des parasites du paludisme. Dans ces situations, les tests de diagnostic rapide du paludisme (TDRp) peuvent améliorer considérablement la qualité de la prise en charge des infections palustres [2].

Les TDRp détectent des antigènes spécifiques (des protéines) produits par les plasmodies présentes dans le sang des personnes infectées. Les deux antigènes principaux détectés par la majorité des tests sont la protéine II riche en histidine (HRP II, exprimé uniquement par les trophozoïtes de *P. falciparum*) et la lactate déshydrogénase (LDH). La LDH, dernière enzyme de la voie glycolytique essentielle à la production d'ATP, est l'une des enzymes les plus abondantes, exprimées par les quatre espèces *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Le TDR utilise des bandelettes sur laquelle sont déposés des anticorps anti HRP II et anti LDH ; en cas de liaisons avec les antigènes présents dans le sang, une zone colorée se formera, témoin de l'infection plasmodiale. Certains TDR détectent les infections monospécifiques (soit *P. falciparum*, soit *P. vivax*), d'autres détectent des infections mixtes (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P.*

ovale) tandis que d'autres distinguent les infections par *P. falciparum* et par « non *P. falciparum* », ou des espèces spécifiques.

Les TDR sont d'exécution et d'interprétation relativement faciles et ne nécessitent qu'une formation limitée. Pour la réalisation du test, le sang est habituellement prélevé par une piqûre au doigt et les résultats sont disponibles en 15 à 30 minutes. Ils permettent de poser un diagnostic de paludisme au niveau communautaire quand le diagnostic parasitologie ne peut être réalisé [2]. Un inconvénient majeur dans l'utilisation des TDR est que le résultat est essentiellement qualitatif et ne permet pas, à la différence du diagnostic parasitologie, d'établir une densité parasitaire plasmodiale.

Des souches de *Plasmodium falciparum* non détectables par les TDR

L'émergence de souches de *P. falciparum* présentant une délétion du gène *hrp2* et/ou du gène *hrp3* a pour conséquence que le parasite ne produit plus de protéine HRPII, une des cibles principales des TDR les plus utilisés pour le diagnostic du paludisme. Ainsi, les patients infectés par une souche de *Plasmodium falciparum* ne produisant pas de HRP, aura un TDR HRPII négatif ; ils peuvent être alors considérés ainsi comme non impaludés et ne recevront pas de traitement efficace contre le paludisme, ce qui augmente le risque de maladie grave, de décès, et facilite la propagation du parasite [3].

Des parasites HRP négatifs ont déjà été identifiés, mais très rarement, en Afrique subsaharienne, ainsi qu'en Amérique du Sud [4]. L'Érythrée a été l'un des premiers pays à entreprendre une étude systématique de la prévalence des parasites avec délétion *hrp2* ou *hrp3* [5]. Cette étude publiée en 2021 a montré que les parasites présentant ces délétions étaient largement répandus dans le pays ; en conséquence, les autorités sanitaires ont remplacé les TDR fondés sur la détection de la HRP II par ceux détectant la LDH du parasite, bien que les TDR LDH soient plus coûteux et disponibles auprès d'un plus petit nombre de fournisseurs.

Une nouvelle menace dans la lutte contre le paludisme

Dans une étude plus récente conduite entre 2016 et 2019 en Érythrée, publiée en 2023 dans *The New England Journal of Medicine*, les chercheurs ont identifié des parasites *P. falciparum* qui non seulement étaient résistants aux artémisinines mais présentaient également des délétions dans *hrp2* et/ou *hrp3*, avec comme conséquence de retarder le diagnostic et le traitement efficace des infections par un parasite résistant à l'artémisinine [6].

Ainsi, la constatation d'un TDR négatif ne doit pas faire éliminer le diagnostic de paludisme. A ce jour la présence de parasites avec les délétions *hrp2* et/ou *hrp3* entraînant la non-production d'histidine par le parasite n'a un impact que sur les tests HRP II. Il est donc préférable d'utiliser des tests recherchant à la fois les antigènes HRP II et LDH, mais aussi ceux recherchant la glutamate déhydrogenase.

Le diagnostic parasitologie reste la référence pour la recherche de plasmodium, permettant l'identification des espèces (diagnostic qualitatif) et l'étude de la densité parasitaire (quantitatif). Cependant, là où les équipements microscopiques ne sont pas disponibles et où les personnels ne maîtrisent pas les techniques de laboratoire pour diagnostiquer le paludisme, les tests de diagnostic rapide du paludisme (TDRp) peuvent améliorer considérablement la qualité de la prise en charge des infections palustres.

Pr Dominique Baudon

RÉFÉRENCES

[1] https://www.jim.fr/medecin/actualites/medicale/e-docs/la_lutte_contre_le_paludisme_en_2023_entre_avancees_et_incertitudes_197835/document_actu_med.phtml. Publié le 21/06/2023.

[2] <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/case-management/diagnosis/rapid-diagnostic-tests#:~:text=Les TDR du paludisme détectent,détectent des infections mixtes>

- [3] Greenwood B. Artemisinin-Resistant and HRP-Negative Malaria Parasites in Africa. *N Engl J Med*. 2023 Sep 28;389(13):1162-1164. doi: 10.1056/NEJMp2309142.
- [4] World Health Organization. False-negative RDT results and implications of new reports of *P. falciparum* histidine-rich protein 2/3 gene deletions. July 2019. <https://www.who.int/publications/item/WHO-HTM-GMP-2017.18>.
- [5] Mihreteab S, et al. Epidemiology of mutant *Plasmodium falciparum* parasites lacking histidine-rich protein 2/3 genes in Eritrea 2 years after switching from HRP2-based RDTs. *Sci Rep*. 2021 Oct 26;11(1):21082. doi: 10.1038/s41598-021-00714-8.
- [6] Mihreteab S, Platon L, Berhane A, et al. Increasing Prevalence of Artemisinin-Resistant HRP2-Negative Malaria in Eritrea. *N Engl J Med*. 2023 Sep 28;389(13):1191-1202. doi: 10.1056/NEJMoa2210956.