

Jean-Claude Bitéghé Bi Essone¹ et Roméo-Karl Imboumy-Limoukou¹

Auteur correspondant

Jean-Claude Biteghe-Bi-Essone, MD, PhD

Courriel: biteghebiteghe@gmail.com

Summary

Malaria parasite detection is undertaken using microscopy of blood films or rapid diagnostic tests. However, these tests do not detect all cases of malaria infection. The adoption of molecular techniques to detect *P. falciparum* infection has revealed many low-density infections that are not detected by routine techniques but are yet transmissible. In the present paper, the current status of submicroscopic infections was analyzed and their relevance to the development of control strategies to eliminate malaria discussed. Often reported as asymptomatic, *P. falciparum* submicroscopic infection can specifically trigger uncomplicated malaria in both adults and childhood. The proportion of this infection is typically highest in low transmission settings. The occurrence of submicroscopic infection is influenced mainly by climate notably the dry season and the intermittent preventive treatment. There is evidence that submicroscopic infections persist in countries in the pre-elimination phase of malaria and throughout the year in areas with perennial malaria transmission. It is therefore important to develop simple and accessible tools to detect sub-microscopic infections for the management of malaria.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, malaria, submicroscopic infection, PCR, perennial transmission

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v15i3.8>

Received: January 27th, 2022

Accepted: May 10th, 2022

¹ Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), BP 769 Franceville, Gabon

Résumé

La détection des parasites responsables du paludisme se fait par microscopie ou par des tests de diagnostic rapide mais ces techniques ne permettent pas de détecter tous les cas d'infection. L'adoption de techniques moléculaires pour la détection de *P. falciparum* a révélé, la présence de nombreuses infections de faible densité indétectables par des techniques de routine et pourtant transmissibles. Dans cette revue, nous avons analysé, la situation actuelle des infections submicroscopiques et discuter ; de leurs intérêts, dans le développement des stratégies de lutte, visant à éliminer le paludisme. Souvent rapportée comme asymptomatique, l'infection submicroscopique à *P. falciparum* peut de manière imprévisible, donner des accès palustres simple. La proportion de ces infections est généralement plus élevée dans les milieux à faible transmission. La rupture temporaire de la transmission du paludisme pour des raisons thérapeutiques, prophylactique ou climatique est souvent, en lien avec l'augmentation du taux des infections submicroscopiques. Des données montrent une persistance des infections submicroscopiques dans des pays en phase de pré-élimination du paludisme et tout au long de l'année dans des zones à transmission pérenne. Il est important de développer des outils simples et accessibles permettant de détecter Les infections submicroscopiques pour une prise en charge globale du paludisme.

Mots-clés : *Plasmodium falciparum*, paludisme, infection submicroscopique, PCR, transmission pérenne

Reçu le 27 janvier 2022

Accepté le 10 mai 2022

Introduction

P. falciparum, en raison de son tropisme pour les érythrocytes, donne essentiellement une symptomatologie fébrile, souvent mortelle surtout chez l'enfant, les femmes enceintes et les sujets non immuns qui arrivent en zone d'endémie (1-2). La grande létalité associée à certaines formes comme l'anémie sévère et le neuropaludisme amène à envisager devant tout patient avec fièvre un diagnostic du paludisme quels que soient les signes cliniques qui accompagnent cette fièvre surtout si le patient vit en zone endémique (1). La stratégie globale de lutte contre cette maladie repose essentiellement sur la détection précoce et l'administration d'un traitement approprié (1).

Le diagnostic du paludisme constitue ainsi une urgence pour la prise en charge rapide du malade. En règle générale, la détection de l'infection palustre se fait par lecture des gouttes épaisses/frottis sanguin en microscopie ou par des tests de diagnostic rapide. Ces dernières années, l'utilisation de méthodes moléculaires plus sensibles que la microscopie a augmentée, dans les contextes de la recherche. Ces techniques (principalement basées sur la "Polymerase Chain Reaction ou PCR") ont révélé la présence répandue d'infections plasmodiales avec des densités de parasite très faibles, inférieures au seuil de détection des méthodes de diagnostic de routine telles que la microscopie (3). Ces infections plasmodiales ne pouvant être diagnostiquées par des méthodes de routine sont appelées infections submicroscopiques (ISM) ou sub-patentes (2).

Les ISM à *P. falciparum*, l'espèce plasmodiale la plus répandue et la plus virulente, sont importantes en santé publique en raison de leur potentiel à évoluer de façon imprévisible vers un paludisme simple (4) et à être transmissible (3). La mise en œuvre des moyens de lutte contre le paludisme ont permis une baisse significative de la prévalence et de la charge parasitaire dans les zones endémiques (1,5) bien que la prise en charge de l'infection submicroscopique reste encore mal assurée car elle est dépendante de l'appréciation du personnel soignant. Des études antérieures ont en effet montré que la microscopie ne détecte qu'environ la moitié des infections à *P. falciparum* par rapport aux méthodes basées sur la PCR dans les enquêtes transversales (6). Malgré leur potentiel intérêt dans le maintien de la transmission du paludisme, la compréhension des facteurs influençant la taille du réservoir submicroscopique, les personnes les plus vulnérables et où et quand elles sont les plus répandues est loin d'être complète. Ce qui représente un important handicap pour les pays endémiques dont l'objectif à long terme est l'élimination du paludisme.

De ce fait, il est important de soutenir les programmes nationaux de lutte contre cette

maladie par le renforcement de leur capacité, afin de maintenir de façon soutenue la baisse de la prévalence du paludisme jusqu'à l'éradication. C'est à ce prix que nous pourrions avoir le développement et la maîtrise des outils épidémiologiques performants, susceptibles de mesurer correctement les indicateurs d'impact de programme dans nos pays en développement (7-8). Il est donc crucial d'améliorer notre compréhension des moteurs de l'ISM dans des zones à risque et mieux définir qui, quand et quels rôles peuvent jouer ces infections à très faible parasitémie. Dans cette revue nous discutons de la situation actuelle des infections submicroscopiques et de leurs intérêts dans le développement des stratégies de lutte visant à éliminer le paludisme.

Du portage sain à la maladie

ISM : *Symptomatologie et personnes vulnérables*

Très souvent attribuées à la présence d'autres agents infectieux, les ISM sont soit asymptomatiques dans la majorité des cas ou symptomatiques surtout chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans (3). Un lien a été établi entre l'ISM et l'anémie maternelle. A cet égard, une étude a rapporté une association significative entre la parasitémie submicroscopique et la baisse de l'hémoglobine (9-11). L'ISM chez la femme enceinte est presque toujours symptomatique et des études ont rapporté que celle-ci peuvent être à l'origine de naissances prématurées et du faible poids de naissance (12-13). Dans des zones endémiques, des études ont montré la présence submicroscopique de gamétocytes à *P. falciparum* chez la femme enceinte. Ces gamétocytes s'accumulent surtout dans le placenta (3,14) Chez l'enfant, l'ISM peut se présenter sous la forme asymptomatique ou symptomatique (4, 15 -16) et est associé à l'anémie dans des zones de haute transmission (17). Lorsque l'ISM est symptomatique, elle peut évoluer de la forme simple à la forme grave (18-19). Des études menées en Afrique Subsaharienne (ASS) ont montré que les porteurs asymptomatiques d'ISM constituent un réservoir pour l'infection (20-21). En zone

d'endémie palustre, les enfants constituent de meilleurs réservoirs de gamétoyte que les adultes et contribuent significativement à la transmission du paludisme (3).

Ces résultats suggèrent que les enfants et les femmes enceintes sont particulièrement importants dans la lutte contre le paludisme en tant que personnes les plus vulnérables et réservoirs de gamétoytes submicroscopiques à *P. falciparum*, représentant ainsi des groupes cibles importants pour les interventions de contrôle. La nécessité de développer des outils diagnostiques adaptés, permettant de détecter ces ISM notamment chez les symptomatiques est de ce fait indispensable. De façon plus générale, il est nécessaire d'évaluer la prévalence des gamétoytes dans les communautés endémiques et de déterminer quels groupes démographiques sont les plus importants porteurs de gamétoytes, dans le but d'une lutte ciblée.

ISM chez les sujets asymptomatiques

Les porteurs asymptomatiques d'ISM à *P. falciparum* jouent un rôle important pour le réservoir et la transmission du paludisme. Plusieurs études ont été menées dans le but de mettre en évidence le portage asymptomatique des ISM en zone d'endémie (2, 17). En effet, des études réalisées au Sénégal, zone holoendémique, avaient pour la première fois relié le portage asymptomatique d'ISM à l'introduction de nouvelles espèces de moustiques après une rupture de transmission constatée durant cette période (22). D'autres travaux ont par ailleurs démontré que les ISM à *P. falciparum* étaient très courantes chez les personnes asymptomatiques surtout pendant la saison sèche (23) et étaient associées à la discontinuité de la transmission (24). Ces études démontrent la nécessité de développer des outils diagnostiques capables d'évaluer l'ampleur réelle du réservoir de parasites surtout lorsque la transmission atteint un niveau très bas. Une utilisation des méthodes de diagnostic moléculaire permettra de mieux identifier les porteurs de parasite afin de mieux guider les stratégies luttés.

En 2009, Okell LC *et al.* ont réalisé une revue systématique sur les précédents travaux en

martelant sur l'importance de l'utilisation de la PCR comme technique de détection de parasites (6). Il ressort de cette revue et méta analyse qu'environ deux tiers des sujets infectés par *Plasmodium* ne sont pas détectés par microscopie notamment dans les zones endémiques à faible niveau de transmission. Dans ces zones, la prévalence des ISM chez les asymptomatiques est plus élevée comparée à celle des zones de forte transmission. Si le lien est fait entre niveau de transmission et la survenue des ISM, les facteurs qui déterminent cette survenue ne sont pas bien connus. Une des hypothèses serait la diminution de la prévalence du paludisme liée certainement à l'amélioration des mesures préventives et de prise en charge, les zones de forte transmission devenant progressivement celles à transmission modérée voire faible (2).

ISM chez les sujets symptomatiques

Les femmes enceintes comme les enfants sont des populations à risque pour le paludisme. Face à la gravité de la maladie chez ces personnes de nombreuses équipes ont mené des études visant à comprendre les causes de la gravité pour mieux protéger la mère et l'enfant. Ainsi, la mise en évidence de la séquestration des parasites par le placenta reste une grande avancée pour la compréhension de la sévérité du paludisme chez la femme enceinte (25). Aussi plusieurs équipes ont développé des tests moléculaires par PCR afin de détecter les parasites submicroscopiques au niveau placentaire et du cordon ombilical après l'accouchement (26). Ces auteurs ont montré une association entre les ISM et le faible poids à la naissance (13). Les ISM à *P. falciparum* ont été décrits comme étant non seulement associés mais aussi à l'origine d'un risque de faire une fièvre et une anémie surtout chez les enfants de moins de 10 ans (16-17).

Des études menées au Sud-est du Gabon à Franceville ont montré que la prévalence des ISM chez les patients symptomatiques et chez les sujets asymptomatiques oscille entre 9 % et 18 % selon les périodes de l'année (18, 27). Une autre étude réalisée à Libreville (Gabon) mettra l'accent sur le fait que les ISM à *P. falciparum* sont fréquents chez les patients

symptomatiques bien que leur distribution diffère d'une zone à une autre (4). Une plus récente étude menée au Malawi sur la population générale et publiée en 2020 n'a pas rapporté d'association entre les ISM à *P. falciparum* et le risque de faire la fièvre (15). À la lumière de ces résultats, il paraît nécessaire de développer des outils diagnostiques adaptés permettant de détecter ces ISM notamment chez les symptomatiques et de mettre en place une reconnaissance clinique de la maladie d'autant plus que ces infections représentent une part importante du réservoir de transmission du paludisme.

Intérêt des ISM chez l'homme

ISM et prémunition

Un ensemble d'études réalisées en zones endémiques et contenue dans une revue ont montré l'implication des ISM dans le développement de l'immunité antiparasitaire des sujets non immuns ou partiellement immunisés (28-29). En effet, des études s'accordent sur le fait que l'immunité naturellement acquise contre le paludisme à *P. falciparum* est non stérile et pourrait être soutenue par la persistance des ISM. Une récente étude a montré que les infections asymptomatiques microscopiques et plus fortement submicroscopiques à *P. falciparum* étaient associées à la protection contre le paludisme fébrile (17, 29). Ces résultats montrent une fois de plus que l'immunité est entretenue par les ISM dans les zones de haute transmission.

De même, d'autres travaux soulignent que la densité parasitaire diminue avec l'âge ce qui pourrait expliquer le nombre plus important d'ISM observées chez les adultes par rapport aux enfants (23-24). En effet, une précédente analyse en régression linéaire réalisée par Okell *et al.* avait montré que le taux d'infections plasmodiales détectables par microscopie diminue avec l'âge et que cela pourrait être dû à l'exposition fréquente des individus conduisant au développement d'une immunité beaucoup plus prononcée chez l'adulte que l'enfant. Cependant, il n'est pas clairement établi que l'ISM varie avec l'âge en zone de haute

transmission suggérant ainsi qu'il existerait des facteurs n'ayant aucun lien avec l'immunité des populations qui favorisent la détection de la forte proportion d'infection microscopique dans ces zones.

D'autres travaux réalisés essentiellement sur les ISM à gamétocytes du *Plasmodium falciparum* ont révélé que l'immunité acquise est essentielle et importante pour la lutte contre les gamétocytes car elle agit sur la gamétogénèse, influence la concentration des gamétocytes et joue sur le pouvoir infectieux des gamétocytes (3). De plus, l'augmentation du taux d'anticorps entraîne la diminution de la transmission en bloquant l'activité de transmission du paludisme exercée par les gamétocytes (3,30).

ISM et niveau de transmission

Bien que les ISM soient caractérisées par des très faibles densités parasitaires et une infectivité plus faible que les infections détectables au microscope (31), les personnes atteintes d'infections submicroscopiques sont fréquemment porteuses de gamétocytes et peuvent contribuer à la transmission du paludisme.

Les gamétocytes de *P. falciparum* se développent sous 5 stades (I-V) avec des caractéristiques morphologiques différentes de celles de parasites asexués. Le stade précoce de gamétocyte (I-IV) se séquestre généralement dans la moelle osseuse, la rate pour éviter la clairance immunitaire tandis que le stade V circulant est soit dégradé par l'hôte soit ingéré par le moustique lors de la transmission. Un autre déterminant du transport de gamétocytes est l'infection par des clones multiples des parasites asexués qui augmente les chances de certains clones d'échapper à la réponse immunitaire, persister dans l'hôte et favoriser le développement des gamétocytes. Le réservoir asymptomatique est hétérogène en termes de persistance et transport des gamétocytes. L'importance du paludisme est que le réservoir repose sur deux caractéristiques : la durée de l'infection et la densité gamétocytaire (32).

L'ISM est un important contributeur dans la transmission en zone de faible intensité de

transmission (environ 0,5%) et pourrait être important lorsque la prévalence de la goutte épaisse est en dessous de 24% mais contribue de façon moins considérable dans la transmission en zone de très haute intensité de transmission (28). Des études réalisées en zone de faible transmission, suggéraient que les enfants constituent un réservoir d'infection confirmant le caractère de réservoir des ISM dans les zones à faibles transmissions (3,33).

Facteurs favorisant des ISM

L'analyse des études montre que la baisse du niveau de transmission semble être la principale raison qui favorise la survenue des ISM (2). En effet, les études réalisées au Gabon, montrent que les ISM bien que présente tout au long de l'année sont plus importantes durant les saisons sèches, avec des pics en début et en fin de saison sèche (27). Le niveau de transmission dans les pays d'ASS est fonction des saisons, la saison pluvieuse correspondant à la période de haute transmission tandis que la sèche correspond à celle de faible transmission. Aussi la saison sèche demeure la période pendant laquelle les ISM atteignent les proportions les plus élevées (2). Outre les variations saisonnières, la végétation a été également mise en cause dans la survenue des ISM, notamment au Gabon zone de transmission pérenne à fluctuations d'intensité. En effet, une étude réalisée sur tout le Gabon a révélé que la prévalence du portage asymptomatique était plus élevée selon que se trouvait en forêt, moins en savane et faible autour des lacs, ces résultats ont permis de confirmer que les ISM sont également favorisés par la présence de végétation (34).

Diagnostic des infections submicroscopiques

Rappel

Le diagnostic de l'infection palustre se fait par la goutte épaisse/frottis sanguin (diagnostic microscopique). Celle-ci constitue le gold standard, non seulement pour détecter les plasmodies mais aussi pour mesurer l'impact des programmes de lutte. Cependant, la goutte épaisse nécessite un personnel bien expérimenté, la technique demande un bon matériel

(microscopique) et des réactifs de bonne qualité (35). La sensibilité de cette technique de diagnostic est fonction de la densité parasitaire. La méthode est d'autant plus sensible que la densité parasitaire augmente et diminue avec de très faibles parasitémies, de l'ordre de 50 parasites par microlitre de sang (36). Les faibles parasitémies ne peuvent parfois être détectées par la goutte épaisse et posent le problème de l'estimation de la prévalence réelle de la maladie, surtout dans les régions à faible transmission. D'où l'importance de développer des techniques capables de diagnostiquer des faibles parasitémies. Un premier niveau d'efficacité dans le diagnostic du paludisme a été atteint avec l'utilisation des tests de diagnostic rapide (TDR). Les TDR sont très utilisés sur le terrain et ont une sensibilité similaire ou inférieure à celle de la goutte épaisse (37-38). Ces TDR sont devenus des outils diagnostiques de choix dans les zones reculées aux infrastructures limitées. Ils permettent entre autre de réduire le temps de prise en charge chez les patients fébriles vivant en zone endémique.

De nos jours, plusieurs TDR sont disponibles dans le marché. Ces tests peuvent être classés en fonction du nombre d'antigènes détectés, de leur sensibilité, de leur temps de réalisation ou de leur intervalle de température de conservation. La plupart des TDR, à l'exception de la série OptiMAL permettent la mise en évidence de la Pf-HRP2. La protéine Pf-HRP-2 spécifique à *P. falciparum* est exposée à la surface du globule rouge parasité et, en même temps, sécrétée par les formes sexuées et les jeunes gamétocytes au cours du cycle érythrocytaire avec un pic au moment de la rupture des schizontes. Il existe une circulation prolongée de Pf-HRP2 détectable une quinzaine de jours après la disparition du parasite du sang. Cette persistance autorise un diagnostic rétrospectif mais ne permet donc pas de juger de l'efficacité d'un traitement. À l'inverse, les LDH sont produites exclusivement par les plasmodies encore vivant (39). Les programmes d'évaluation et certains auteurs ont décrit une absence totale ou partielle de production de la protéine Pf-HRP2 par certains isolats de *P. falciparum* due à une délétion du

gène *pfhrp2* codant pour cet antigène (40). Ainsi, lors d'un accès palustre à *P. falciparum* impliquant des parasites délétes au niveau du gène *pfhrp2*, le risque est d'étiqueter à tort une absence d'infection surtout en cas de mono-infection à *P. falciparum*. Du fait de l'existence de tels parasites à l'échelle mondiale et compte tenu de l'impact en termes de santé publique et de prise en charge, l'OMS recommande une surveillance attentive de la prévalence des parasites délétes en zones d'endémie. Malgré les efforts consentis pour mettre en place des TDR, il existe encore des cas d'infection plasmodiale qui échappent au diagnostic. Afin de pallier à cette insuffisance, des outils moléculaires beaucoup plus sensibles et spécifiques ont été développés.

Utilisation des techniques moléculaires pour le diagnostic des ISM à Plasmodium

Les tests actuels de diagnostic du paludisme reposent sur la détection des parasites par microscopie ou sur des TDR basés sur des antigènes. La prévalence réelle de l'infection plasmodiale est sous-estimée parce que la goutte épaisse et les TDR ne sont pas suffisamment sensibles pour la détection des infections palustres submicroscopiques. Le développement des méthodes de diagnostic moléculaire plus sensibles et plus spécifiques ont non seulement permis le diagnostic des ISM à Plasmodium mais aussi d'avoir une meilleure estimation de la prévalence de l'infection palustre (41-42). Le seuil de détection de certains tests de diagnostic moléculaire comme la PCR (polymerase chain reaction) peut être de l'ordre de 0,01 parasite par microlitre de sang total (6,42). Pour le diagnostic de l'infection à *P. falciparum*, des études ont montré que la méthode PCR basée sur l'amplification du gène STEVOR (Subtelomeric Variable Open Reading frame) a une sensibilité de 100 % contre 83 % pour SSrRNA et 72 % pour MSA-2 (merozoite surface antigens) (43). Malheureusement, les méthodes moléculaires telles que la PCR sont coûteuses et nécessitent des équipements de laboratoire sophistiqués et un personnel qualifié, ce qui les rend irréalisables pour le diagnostic de routine.

Récemment, une technique s'appuyant sur la technologie moléculaire LAMP (loop-mediated isothermal amplification) appelé Illunigene Malaria a été mise au point par Meridian avec l'aide technique des centres de contrôle et prévention des pathologies et de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar du Sénégal. Ce test moléculaire de diagnostic palustre permet la détection de l'infection avec une sensibilité inférieure à 0,2 parasites par microlitre de sang en seulement moins d'une 1h (44) et ne nécessite pas une expertise technique de haut niveau. Illunigene Malaria (test LAMP) représente une avancée majeure dans la détection des ISM et améliore de façon significative la prise en charge du paludisme. Plusieurs travaux montrent en effet que la technologie LAMP permet de détecter deux fois plus d'infection plasmodiale par rapport à la microscopie seul (16-17). Le déploiement à large échelle de la technologie LAMP permettra d'avoir une meilleure estimation de la prévalence de l'infection surtout de l'ISM dont la prise en charge reste indispensable dans les pays visant à un contrôle efficace et à l'éradication du paludisme.

Prise en charge des ISM

La prise en charge globale du paludisme repose sur le diagnostic et le traitement. Celle-ci est relativement facile pour les sujets présentant une goutte épaisse et/ou un TDR positif. Le traitement des autres patients négatifs aux deux méthodes de diagnostic (ISM) dépend des signes cliniques et de l'appréciation du médecin. Dans les zones de co-morbidité les signes cliniques sont souvent confondus. Certains patients souffrant de paludisme (notamment chez ceux ayant ISM) sont pris en charge pour d'autres types de pathologie, situation particulièrement complexe lors des épidémies de Dengue et de Chikungunya. D'autre part, la thrombocytopénie est l'une des complications hématologiques la plus fréquemment liée au paludisme (45). A ce propos, Eduardo Samo Gudo 2013 suggérait que cette thrombocytopénie puisse être pour les cliniciens un guide diagnostique des ISM (46). Les ISM peuvent être parfois présentes chez plus de 10 % des personnes fébriles (47). Malgré le

fait qu'elles puissent être associées au paludisme sévère, elles ne sont pas prises en charge par manque d'outil de détection mieux adapté. Dans certaines régions où la transmission du paludisme est pérenne, les ISM sont plus fréquemment rencontrées que les infections patentes, ce phénomène est probablement dû à l'amélioration de la prise en charge et des mesures préventives (2). Néanmoins, si ces ISM ne sont pas détectées et traitées (chez les sujets asymptomatiques et symptomatiques), elles constitueront un réservoir potentiel infectant les moustiques et contribuant ainsi à pérenniser la transmission du paludisme (2, 16). Le traitement préventif intermittent (TPI) des enfants et des femmes enceintes demeure une prometteuse stratégie de lutte contre le paludisme. Mais elle est basée sur le traitement avant le diagnostic.

Le traitement de toutes les infections, y compris les ISM permettra la réduction de la charge parasitaire au niveau individuel comme au niveau communautaire. Cela avait été démontré lors du TPI développé par Liljander A *et al.* 2010 (48). Cette réduction, à court et à long terme, aura un impact sur la santé publique puisque l'intensité de la transmission sera réduite voire interrompue. Actuellement, les stratégies de lutte contre le paludisme doivent tenir compte des ISM. Dans les zones endémiques, le taux de prévalence des ISM pourrait être un indicateur épidémiologique.

Après le traitement aux combinaisons thérapeutiques avec au moins un dérivé de l'artémisinine (CTA), la parasitémie submicroscopique résiduelle est fréquente et est associée à une transmission. Les dérivés d'artémisinine agissent contre les jeunes gamétocytes, réduisant de manière significative le transport des gamétocytes mais ne sont pas puissants contre les gamétocytes matures du stade V de *P. falciparum* (49). La parasitémie résiduelle peut aussi avoir des conséquences sur le patient parce que c'est un haut risque de parasitémie récurrente (50). L'utilisation de combinaison thérapeutique diminue le taux d'ISM, mais après chaque traitement, on observe l'apparition de nouveau génotype parasitaire chez les ISM provenant soit de parasites

séquestrés ou d'une nouvelle infection (51). Des études cliniques ont par ailleurs montré que l'ajout d'une dose unique de 0,25 mg base/kg de primaquine aux régimes antipaludiques standard stérilise rapidement les gamétocytes de *P. falciparum* (52). Le contrôle et l'élimination du paludisme peuvent être accélérés par des interventions bloquant la transmission, comme les vaccins. Un antigène de surface des gamétocytes de *P. falciparum*, le Pfs230, est l'un des principaux antigènes cibles des vaccins et a récemment fait l'objet d'essais cliniques expérimentaux (53).

Conclusion

Les ISM, chez les asymptomatiques et symptomatiques, sont des porteurs occultes de parasites servant non seulement de réservoir mais pouvant aussi initier une symptomatologie grave. Le défi auquel nous sommes actuellement confrontés reste la nécessité de développer de nouveaux outils diagnostiques adaptés aussi sensibles que la PCR et de moindre coût pour améliorer davantage les stratégies de lutte contre le paludisme.

Conflit d'intérêt

Tous les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit dans la rédaction et la publication de ce manuscrit.

Contribution des auteurs

Bitéghé-Bi-Essone J-C et Imboumy-Limoukou R-K : recherche bibliographique et rédaction du manuscrit. Tous les deux auteurs ont approuvé la version révisée et finale de ce manuscrit.

Support financier

Le CIRMF est financé par Total Gabon, le Gouvernement Gabonais et le « Ministère Français des Affaires Etrangères ».

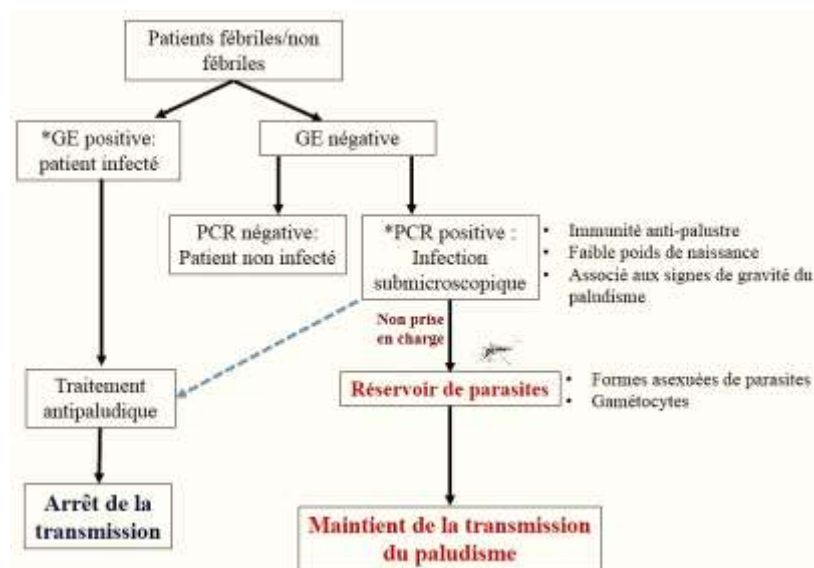


Figure 1. Diagnostic et intérêt des infections submicroscopiques
GE : Goutte épaisse : PCR : polymérase chain reaction

Références

1. WHO. World Malaria Report 2021. 2021:5-7.
2. Whittaker C, Slater H, Nash R, Bousema T, Drakeley C, Ghani AC *et al.* Global patterns of submicroscopic *Plasmodium falciparum* malaria infection: insights from a systematic review and meta-analysis of population surveys. *Lancet Microbe* 2021, **2**:e366-e374.
3. Lamptey H, Ofori MF, Kusi KA, Adu B, Owusu-Yeboah E, Kyei-Baafour E *et al.* The prevalence of submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage and multiplicity of infection in children, pregnant women and adults in a low malaria transmission area in Southern Ghana. *Malar J* 2018, **17**: 331.
4. Mawili-Mboumba DP, Ndong RN, Rosa NB, Largo JLL, Lembet-Mikolo A, Nzamba P *et al.* Submicroscopic Falciparum Malaria in Febrile Individuals in Urban and Rural Areas of Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 2017, **96**:815-818.
5. Shretta R, Liu J, Cotter C, Cohen J, Dolenz C, Makomva K *et al.* Malaria Elimination and Eradication. 2017.
6. Okell LC, Ghani AC, Lyons E, Drakeley CJ. Submicroscopic infection in *Plasmodium falciparum*-endemic populations: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2009; **200**:1509-1517.
7. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE *et al.* High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Molecular and biochemical parasitology* 1993, **61**: 315-320.
8. Hershey CL, Bhattarai A, Florey LS, McElroy PD, Nielsen CF, Ye Y *et al.* Implementing Impact Evaluations of Malaria Control Interventions: Process, Lessons Learned, and Recommendations. *Am J Trop Med Hyg* 2017, **97**:20-31.
9. Mohammed AH, Salih MM, Elhassan EM, Mohammed AA, Elzaki SE, El-Sayed BB *et al.* Submicroscopic *Plasmodium falciparum* malaria and low birth weight in an area of unstable malaria transmission in Central Sudan. *Malar J* 2013, **12**:172.
10. Unger HW, Rosanas-Urgell A, Robinson LJ, Ome-Kaius M, Jally S, Umbers AJ *et al.* Microscopic and submicroscopic *Plasmodium falciparum* infection, maternal anaemia and adverse pregnancy outcomes in Papua New Guinea: a cohort study. *Malar J* 2019, **18**:302.
11. Jean Erick Massamba JCD, Christevy Jeannhey Vouvoungui, Nerly Chirere Gampio Gueye, Francine Ntumi,. Prevalence of *Plasmodium falciparum* Submicroscopic Infection and Pregnancy Outcomes in Congolese Women at Delivery. *AJCEM* 2022; **10**: 15-22.

12. Cottrell G, Moussiliou A, Luty AJ, Cot M, Fievet N, Massougboji A *et al.* Submicroscopic *Plasmodium falciparum* Infections Are Associated With Maternal Anemia, Premature Births, and Low Birth Weight. *Clin Infect Dis* 2015; **60**:1481-1488.
13. Gavina K, Gnidehou S, Arango E, Hamel-Martineau C, Mitran C, Agudelo O *et al.* Clinical Outcomes of Submicroscopic Infections and Correlates of Protection of VAR2CSA Antibodies in a Longitudinal Study of Pregnant Women in Colombia. *Infect Immun* 2018, 86.
14. Boudova S, Cohee LM, Kalilani-Phiri L, Thesing PC, Kamiza S, Muehlenbachs A *et al.* Pregnant women are a reservoir of malaria transmission in Blantyre, Malawi. *Malar J* 2014, **13**:506.
15. Jimmy Vareta AGB, Angelica Barrall, Lauren M. Cohee, Jenny A. Walldorf, Jenna E. Coalson, Karl Seydel, Alick Sixpence, Don P. Mathanga, Terrie E. Taylor & Miriam K. Laufer. Submicroscopic malaria infection is not associated with fever in cross-sectional studies in Malawi. *Malar J* 2020, 19.
16. Katrak S, Nayebare P, Rek J, Arinaitwe E, Nankabirwa JI, Kanya M *et al.* Clinical consequences of submicroscopic malaria parasitaemia in Uganda. *Malar J* 2018; **17**:67.
17. Lufungulo Bahati Y, Delanghe J, Bisimwa Balaluka G, Sadiki Kishabongo A, Philippe J. Asymptomatic Submicroscopic Plasmodium Infection Is Highly Prevalent and Is Associated with Anemia in Children Younger than 5 Years in South Kivu/Democratic Republic of Congo. *Am J Trop Med Hyg* 2020; **102**: 1048-1055.
18. Iroungou B, Bitéghé C, Kassa F, Nkoghé D, JeanLouis M, FS N. Submicroscopic plasmodial infection may lead to severe malaria in children. February. *Journal of Life Sciences* 2014; **8**: 120-127.
19. Giha HA, IE AE, TM AE, Adam I, Berzins K, Elghazali G *et al.* Cerebral malaria is frequently associated with latent parasitemia among the semi-immune population of eastern Sudan. *Microbes Infect* 2005; **7**:1196-1203.
20. Goncalves BP, Kapulu MC, Sawa P, Guelbeogo WM, Tiono AB, Grignard L *et al.* Examining the human infectious reservoir for *Plasmodium falciparum* malaria in areas of differing transmission intensity. *Nat Commun* 2017; **8**:1133.
21. Ochwedo KO, Omondi CJ, Magomere EO, Olumeh JO, Debrah I, Onyango SA *et al.* Hyper-prevalence of submicroscopic *Plasmodium falciparum* infections in a rural area of western Kenya with declining malaria cases. *Malar J* 2021 ; **20**: 472.
22. Daubersies P, Sallenave-Sales S, Magne S, Trape JF, Contamin H, Fandeur T *et al.* Rapid turnover of *Plasmodium falciparum* populations in asymptomatic individuals living in a high transmission area. *Am J Trop Med Hyg* 1996, **54**:18-26.
23. Adu B, Issahaque QA, Sarkodie-Addo T, Kumordjie S, Kyei-Baafour E, Sinclear CK *et al.* Microscopic and Submicroscopic Asymptomatic *Plasmodium falciparum* Infections in Ghanaian Children and Protection against Febrile Malaria. *Infect Immun* 2020, 88.
24. Niang M, Thiam LG, Sane R, Diagne N, Talla C, Doucoure S *et al.* Substantial asymptomatic submicroscopic Plasmodium carriage during dry season in low transmission areas in Senegal: Implications for malaria control and elimination. *PLoS ONE* 2017; **12**:e0182189.
25. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature* 2002; **415**: 673-679.
26. Mbouamboua Y, Koukouikila-Koussounda F, Ntoui F, Adukpo S, Kombo M, Vouvongui C *et al.* Sub-microscopic *Plasmodium falciparum* infections in matched peripheral, placental and umbilical cord blood samples from asymptomatic Congolese women at delivery. *Acta Trop* 2019, **193**: 142-147.
27. Biteghe Bi Essone JC, Iroungou BA, Lekana-Douki JB, Touré Ndouo FS, Onanga R, Ollomo B. Submicroscopic infection from uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria of Franceville, southeastern Gabon. *International Journal of Advanced Research*, Volume 2, Issue 1, 117-123 2014; **2**:117-123.
28. Okell LC, Bousema T, Griffin JT, Ouedraogo AL, Ghani AC, Drakeley CJ. Factors determining the occurrence of submicroscopic malaria infections and their relevance for control. *Nat Commun* 2012, **3**: 1237.
29. Bjorkman A, Morris U. Why Asymptomatic *Plasmodium falciparum* Infections Are Common in Low-Transmission Settings. *Trends Parasitol* 2020, **36**: 898-905.
30. Coelho CH, Tang WK, Burkhardt M, Galson JD, Muratova O, Salinas ND *et al.* A human monoclonal antibody blocks malaria transmission and defines a highly conserved neutralizing epitope on gametes. *Nat Commun* 2021, **12**: 1750.
31. Slater HC, Ross A, Felger I, Hofmann NE, Robinson L, Cook J *et al.* Author Correction: The temporal dynamics and infectiousness of subpatent *Plasmodium falciparum* infections in relation to parasite density. *Nat Commun* 2019, **10**:2644.

32. Chawla J, Oberstaller J, Adams JH. Targeting Gametocytes of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum* in a Functional Genomics Era: Next Steps. *Pathogens* 2021, **10**.
33. Touray AO, Mobegi VA, Wamunyokoli F, Butungi H, Herren JK. Prevalence of asymptomatic *P. falciparum* gametocyte carriage among school children in Mbita, Western Kenya and assessment of the association between gametocyte density, multiplicity of infection and mosquito infection prevalence. *Wellcome Open Res* 2020, **5**:259.
34. Nkoghe D, Akue JP, Gonzalez JP, Leroy EM. Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in asymptomatic rural Gabonese populations. *Malar J* 2011; **10**:33.
35. Wanja E, Achilla R, Obare P, Adeny R, Mosei C, Otieno V *et al.* Evaluation of a laboratory quality assurance pilot programme for malaria diagnostics in low-transmission areas of Kenya, 2013. *Malar J* 2017; **16**:221.
36. Mischlinger J, Pitzinger P, Veletzky L, Groger M, Zoleko-Manego R, Adegnika AA *et al.* Use of Capillary Blood Samples Leads to Higher Parasitemia Estimates and Higher Diagnostic Sensitivity of Microscopic and Molecular Diagnostics of Malaria Than Venous Blood Samples. *J Infect Dis* 2018, **218**: 1296-1305.
37. Gorret AM, Muhindo R, Baguma E, Ntaro M, Mulogo EM, Deutsch-Feldman M *et al.* Comparison of Capillary Versus Venous Blood for the Diagnosis of *Plasmodium falciparum* Malaria Using Rapid Diagnostic Tests. *J Infect Dis* 2021, **224**: 109-113.
38. Mpina M, Stabler TC, Schindler T, Raso J, Deal A, Acuche Pupu L *et al.* Diagnostic performance and comparison of ultrasensitive and conventional rapid diagnostic test, thick blood smear and quantitative PCR for detection of low-density *Plasmodium falciparum* infections during a controlled human malaria infection study in Equatorial Guinea. *Malar J* 2022, **21**:99.
39. Markwalter CF, Gibson LE, Mudenda L, Kimmel DW, Mbambara S, Thuma PE *et al.* Characterization of Plasmodium Lactate Dehydrogenase and Histidine-Rich Protein 2 Clearance Patterns via Rapid On-Bead Detection from a Single Dried Blood Spot. *Am J Trop Med Hyg* 2018, **98**: 1389-1396.
40. Agaba BB, Yeka A, Nsohya S, Arinaitwe E, Nankabirwa J, Opigo J *et al.* Systematic review of the status of pfrp2 and pfrp3 gene deletion, approaches and methods used for its estimation and reporting in *Plasmodium falciparum* populations in Africa: review of published studies 2010-2019. *Malar J* 2019, **18**: 355.
41. Grossenbacher B, Holzschuh A, Hofmann NE, Omar KA, Stuck L, Fakih BS *et al.* Molecular methods for tracking residual *Plasmodium falciparum* transmission in a close-to-elimination setting in Zanzibar. *Malar J* 2020; **19**:50.
42. Tedla M. A focus on improving molecular diagnostic approaches to malaria control and elimination in low transmission settings: Review. *Parasite Epidemiol Control* 2019, **6**: e00107.
43. Oyedeji SI, Awobode HO, Monday GC, Kendjo E, Kreamsner PG, Kun JF. Comparison of PCR-based detection of *Plasmodium falciparum* infections based on single and multicopy genes. *Malar J* 2007, **6**:112.
44. Lucchi NW, Gaye M, Diallo MA, Goldman IF, Ljolje D, Deme AB *et al.* Evaluation of the Illumigene Malaria LAMP: A Robust Molecular Diagnostic Tool for Malaria Parasites. *Sci Rep* 2016, **6**:36808.
45. O'Sullivan JM, O'Donnell JS. Platelets in malaria pathogenesis. *Blood* 2018, **132**:1222-1224.
46. Gudo ES, Prista A, Jani IV. Impact of asymptomatic *Plasmodium falciparum* parasitemia on the immunohematological indices among school children and adolescents in a rural area highly endemic for malaria in southern Mozambique. *BMC infectious diseases* 2013, **13**:244.
47. Toure FS, Mezui-Me-Ndong J, Ouwe-Missi-Oukem-Boyer O, Ollomo B, Mazier D, Bisser S. Submicroscopic *Plasmodium falciparum* infections before and after sulfadoxine-pyrimethamine and artesunate association treatment in Dienga, Southeastern Gabon. *Clin Med Res* 2006, **4**:175-179.
48. Liljander A, Chandramohan D, Kweku M, Olsson D, Montgomery SM, Greenwood B *et al.* Influences of intermittent preventive treatment and persistent multiclonal *Plasmodium falciparum* infections on clinical malaria risk. *PLoS ONE* 2010, **5**:e13649.
49. Stepniewska K, Humphreys GS, Goncalves BP, Craig E, Gosling R, Guerin PJ *et al.* Efficacy of Single-Dose Primaquine With Artemisinin Combination Therapy on *Plasmodium falciparum* Gametocytes and Transmission: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2022, **225**:1215-1226.
50. Beshir KB, Sutherland CJ, Sawa P, Drakeley CJ, Okell L, Mweresa CK *et al.* Residual *Plasmodium falciparum* parasitemia in Kenyan children after artemisinin-combination therapy is associated with increased transmission to mosquitoes and parasite recurrence. *The Journal of infectious diseases* 2013, **208**:2017-2024.

51. Nkhoma SC, Banda RL, Khoswe S, Dzoole-Mwale TJ, Ward SA. Intra-host dynamics of co-infecting parasite genotypes in asymptomatic malaria patients. *Infect Genet Evol* 2018, **65**:414-424.
52. Chotsiri P, Mahamar A, Hoglund RM, Koita F, Sanogo K, Diawara H *et al.* Mechanistic Modeling of Primaquine Pharmacokinetics, Gametocytocidal Activity, and Mosquito Infectivity. *Clin Pharmacol Ther* 2022, **111**: 676-685.
53. Lee SM, Wu Y, Hickey JM, Miura K, Whitaker N, Joshi SB *et al.* The Pfs230 N-terminal fragment, Pfs230D1+: expression and characterization of a potential malaria transmission-blocking vaccine candidate. *Malar J* 2019 ; **18**:356.

Comment citer cet article: Bi Essone JC B, Sarr A, Imboumy-Limoukou RK. Infection submicroscopique à *Plasmodium falciparum* en zone d'endemie palustre: revue de la littérature. *Ann Afr Med* 2022; **15** (3): e4707-e4717. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v15i3.8>