

Performance diagnostique de SD Bioline malaria antigen *P.f*® pour la détection des infections palustres chez la femme enceinte au troisième trimestre de grossesse au Burkina Faso

SORGHO H.¹, DOUAMBA K. R. D.¹, VALÉA I.^{1,2}, TINTO H.¹

Résumé

Le Burkina Faso a introduit les tests de diagnostic rapide (TDR) en 2009 pour améliorer la détection des cas de paludisme dans les structures de santé périphériques. Nous avons entrepris d'évaluer la performance diagnostique du TDR SD Bioline malaria antigen *P.f*® (HRP2) chez les femmes au troisième trimestre de la grossesse dans la ville de Bobo-Dioulasso. De février 2014 à février 2015, 705 femmes ont été incluses dans notre étude et ont bénéficié d'un examen parasitologique de goutte épaisse (GE) ainsi que d'un test TDR. Nos résultats ont montré que la prévalence du paludisme parmi les femmes enceintes était de 5,25 % avec la GE contre 11,7 % avec le TDR. La sensibilité du TDR était de 78.4 % (IC95 % 62.1-88.9) et sa spécificité de 91.9 % (IC95 % 89.6-93.8). Sa valeur prédictive positive était de 34.9 % (IC95 % 25.4-45.8) et la valeur prédictive négative était de 98.7 % (IC95 % 97.4-99.4). Nos résultats montrent donc que le TDR SD Bioline malaria antigen *P.f*® peut être utilisé comme alternative à la goutte épaisse pour le diagnostic du paludisme chez les femmes enceintes au troisième trimestre de la grossesse dans les régions où les ressources humaines et techniques sont limitées.

Mots-clés : Paludisme, femmes enceintes, TDR, performance diagnostique.

Abstract

Burkina Faso has introduced the RDT at large scale in 2009 to improve the diagnosis and control of malaria control mainly in peripheral areas with limited resources. We undertook the evaluation of the diagnostic performance of SD Bioline malaria antigen *P.f*® for the diagnosis of malaria in pregnancy in two health districts of Bobo-Dioulasso. From February 2014 to February, 2015 we enrolled 705 women in the 3rd trimester of pregnancy attending the antenatal visits in primary health centers in Bobo-Dioulasso. They were all subjected blood testing for malaria infection using either RDT or microscopy. Together, the results showed that of the prevalence of malaria among our participants were 5.25% by microscopy and 11.7% by RDT. The sensitivity and the specificity of the RDT were respectively 78.4% of (CI95 % 62.1 - 88.9) and 91.9 % of (CI95 % 89.6 - 93.8). Also, the calculated positive and negative predictive values were respectively 34.9% (CI95 % 25.4 - 45.8) and t 98.7 % CI95% 97.4 - 99.4).

Together, the study results showed that SD Bioline malaria antigen *P.f*® could be a reliable alternative to the microscopy for malaria diagnosis during pregnancy in Burkina Faso.

Keywords: Malaria diagnosis, pregnant women, RDT, performance.

¹ IRSS / Unité de Recherche Clinique de Nanoro (URCN), 01 BP 218 Ouaga CMS 11 Burkina Faso, Tél : +226 70117109, e-mail : hsorgho@hotmail.com ; dianedouamba@yahoo.fr ; halidoutinto@gmail.com ;

² Département de Recherche Clinique, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, Tél : +226 70138271,

e-mail : innocentvalea@yahoo.fr

* Auteur correspondant : 01 BP 218 Ouaga CMS 11 Burkina Faso, Tel : +226 70 11 71 09, e-mail : hsorgho@hotmail.com

Introduction

Le diagnostic précoce et le traitement du paludisme demeure un des outils majeurs pour le contrôle de cette affection parasitaire au sein des populations vivant en zone d'endémie. Ceci est particulièrement vrai pour les femmes enceintes chez qui le paludisme est généralement asymptomatique et peut conduire à l'anémie, à un avortement, un accouchement prématuré et à un faible poids de naissance de l'enfant (1, 2). Afin de d'assurer une prise en charge adéquate et rapide des patientes, il est nécessaire de disposer de méthodes diagnostiques fiables. Cependant le diagnostic parasitologique est peu sensible pour la détection des infections plasmodiales chez les femmes enceintes du fait de la séquestration des parasites au niveau placentaire. La mise au point des tests de diagnostic rapide constitue une avancée importante dans le contrôle du paludisme chez la femme enceinte. La présente étude avait pour objectif d'évaluer les performances du test de diagnostic rapide SD Biotline malaria antigen *Pf*® chez des femmes enceintes fébriles et non fébriles en utilisant la goutte épaisse comme technique de référence dans une zone de transmission intense du paludisme au Burkina Faso.

I. Matériel et méthodes

1.1. Site et population d'étude

L'étude a été conduite dans les districts sanitaires de Dô (semi-urbain) et de Dafra (urbain) de la ville de Bobo-Dioulasso, ville située à 365 km de la capitale Ouagadougou. La transmission du paludisme y est saisonnière et intense de juin à décembre, bien qu'autour des zones rizicoles, elle peut être pérenne avec des pics saisonniers.

De février 2014 à février 2015 nous avons recruté 705 femmes enceintes qui étaient revenues à leur première visite du troisième trimestre dans les centres de santé (CSPS) de Baré, Farakan, Guimbi, Yéguéréso, Ouézzin-ville, Kouentou, Sakabi, Tiara relevant des districts sanitaires de Dafra et Dô et ayant consenti à participer.

1.2. Collecte et analyse des données

Un questionnaire a été utilisé pour la collecte des informations socio-démographiques des participantes ainsi que celles relatives au déroulement de la grossesse depuis les CPN antérieures.

La détection d'une infection active par *Plasmodium falciparum* a été réalisée par la technique de goutte épaisse et d'un frotti sanguin ainsi que la réalisation du test de diagnostic rapide. Le TDR a été réalisé conformément aux directives du Programme National de lutte contre le Paludisme (PLNP) et selon les recommandations du fabricant (Standard Diagnostics, Hagal-Dong, Korea), (6). Les lames de gouttes épaisses ont été séchées et colorées au Giemsa selon les procédures opératoires standards en vigueur à l'Unité de Recherche Clinique de Nanoro (URCN). Elles ont ensuite été lues indépendamment par deux microscopistes « qualifiés » et un contrôle de qualité a été réalisé. En cas de discordance significative, une troisième lecture a été réalisée par un microscopiste « expert ». Si une lame est positive, la densité parasitaire (DP) a été déterminée en comptant le nombre de parasites asexués pour 200 leucocytes dans la goutte épaisse.

Toutes les femmes positives à l'une ou l'autre des deux méthodes utilisées ont été traitées conformément aux directives du PNLP.

L'ensemble des données a été saisi et analysé avec les logiciels RedCap et R software version 3.3.1 (R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), including the *FactoMineR* and *lme4* packages

Certaines variables comme la gestité ou la parité ont été catégorisées en primigestes, secondigestes et multigestes, nullipare, primipare etc.

L'évaluation de la performance diagnostique du TDR SD Bioline malaria antigen *Pf*® a été faite par le calcul des paramètres tel que la sensibilité la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN). Aussi le lien entre les résultats parasitologiques et du TDR a été évalué par le calcul du coefficient de concordance kappa.

1.3. Considérations éthiques

La présente étude a reçu l'approbation du comité d'éthique national pour la recherche en santé (CERS délibération N° 2011-6-31) et celui du comité d'éthique de l'OMS-TDR (WHO ERC B00531 Approval 18052012)

II. Résultats

2.1. Caractéristiques de la population d'étude

Le tableau I présente les caractéristiques socio-démographiques et gynéco-obstétricales des femmes à l'inclusion. L'âge médian des participantes était de 24 ans et les femmes dont l'âge était ≤ 25 ans étaient plus représentées (63,3 %). Environ 40,4 % des participantes étaient des multigestes tandis que seulement 31,8 % d'entre elles étaient des nullipares.

Tableau I. Caractéristiques socio-démographiques et gynéco-obstétricales des femmes à l'inclusion.

Caractéristiques		Fréquences (N = 705) n (%)
Ages (ans) :	≤ 25	446 (63,3)
	26-35	236 (33,5)
	> 35	23 (3,2)
Gestité :	Primigestes	210 (29,8)
	Secondigestes	210 (29,8)
	Multigestes	285 (40,4)
Parité :	Nullipares	224 (31,8)
	Primipares	212 (30,1)
	Secondipares	089 (12,6)
	Multipares	180 (25,5)

2.2. Résultats des examens biologiques

Les résultats des tests de diagnostic rapide (TDR) ont montré que 83 participantes soit 11,7 % étaient porteuses d'une infection active par *Plasmodium falciparum* tandis que l'examen microscopique des lames de frottis sanguin a montré que seulement 37 femmes enceintes étaient positives (5,25 %). La densité parasitaire variait de 56 à 122 096 trophozoïtes/ μ L de sang. La grande majorité des femmes qui étaient positives à la microscopie (75,7 %) avait une densité parasitaire supérieure à 1 000 trophozoïtes/ μ L de sang. Les faibles parasitémies (≤ 100 trophozoïtes/ μ L) étaient rares (5,4 %). La prévalence du paludisme selon l'âge, la gestité, la parité des participantes est présentée dans le tableau II.

Tableau II. Prévalence du paludisme en fonction du TDR et de la goutte épaisse selon l'âge, la gestité, la parité et la saison.

Paramètres	TDR, N (83) n(%)	Microscopie, N (37) n(%)
Âges (ans) :	≤ 25	30 (81,1)
	26-35	7 (18,9)
	> 35	0 (0)
Gestité :	Primigestes	19 (51,4)
	Secondigestes	15 (40,5)
	Multigestes	3 (8,1)
Parité :	Nullipares	21 (56,8)
	Primipares	13 (35,1)
	Secondipares	2 (5,4)
	Multipares	1 (2,7)
Période :	Saison sèche	21 (56,8)
	Saison pluvieuse	16 (43,2)

Les résultats des TDR ont montré que les femmes d'âge ≤ 25 ans étaient les plus infectées (69,9 %). Concernant la gestité, la prévalence était plus importante chez les multigestes (38,6 %) comparativement aux autres groupes. Par contre, elle était majoritaire chez les nullipares (39,8 %) que dans les autres groupes. De plus, elle était plus importante en saison pluvieuse (63,9 %) qu'en saison sèche. Il est à noter que 8 participantes qui avaient une goutte épaisse positive étaient négatives au TDR.

2.3. Performance diagnostique du SD Bioline malaria antigen *Pf*[®]

Le calcul de la performance diagnostique du TDR SD Bioline malaria antigen *Pf*[®] a montré que la sensibilité du test était de 78,4 % [IC95 % 62,1 - 88,9] tandis que sa spécificité de 91,9 % [IC95 % 89,6 - 93,8]. Sa valeur prédictive positive (VPP) était de 34,9 % [IC95 % 25,4 - 45,8] tandis que la valeur prédictive négative (VPN) était de 98,7 % [IC95 % 97,4 - 99,4].

La sensibilité des TDR était plus élevée chez les femmes non fébriles 80 % (IC95 % : 63,1-91,6) que chez celles fébriles (tableau III).

Tableau III. Performance du TDR selon l'état fébrile ou non fébrile des femmes.

Groupes	Sensibilités % [IC95%]	Spécificités % [IC95%]	Valeur prédictive positive % [IC95%]	Valeur prédictive négative % [IC95%]
Femmes fébriles	50 [1,2 - 98,7]	60 [14.6 - 94.7]	33,3 [0.8 - 90.6]	75 [24.7 - 46.5]
Femmes non fébriles	80 [63.1 - 91.6]	92,2 [89.8 - 94.1]	35 [19.4 - 99.4]	98,9 [97.6 - 99.5]

Une analyse des performances du TDR selon la densité parasitaire a montré que la sensibilité la plus élevée (100 %) était rencontrée chez les patientes qui avaient une densité parasitaire (DP) comprise entre 101-500 trophozoïtes/ μ L de sang. Par contre, sa spécificité était plus importante pour des densités comprises entre 1-100 trophozoïtes/ μ L de sang. Cette sensibilité était de 82,1 % [95 % IC, 63,1-93,9] chez la patiente qui avait une DP > 1 000 trophozoïtes/ μ L.

Par ailleurs, l'évaluation de la concordance entre le test TDR et l'examen microscopique a montré qu'il existait un accord moyen entre les deux méthodes avec un indice de concordance Kappa (K) = 0,5.

III. Discussion

L'utilisation du TDR SD Bioline malaria antigen Pf® qui détecte l'antigène HRP2 de *Plasmodium falciparum* donc une présence du parasite a montré que plus de femmes étaient porteuses d'une infection plasmodiale comparativement aux résultats de la microscopie. De plus, la supériorité du TDR sur la microscopie n'est pas dépendante de la saison donc du niveau de la transmission. Cela a été démontré par d'autres auteurs (3). Suivant les recommandations du programme national de lutte contre le paludisme du Burkina, la plupart des femmes ont reçu entre une à deux doses de traitement prophylactique de sulphadoxine-pyriméthamine au troisième trimestre de la grossesse (4-5). Cela a pour conséquence une réduction importante de la parasitemie périphérique et rend ainsi difficile la détection des cas par la microscopie. Cela confirme aussi la supériorité des TDR sur la microscopie.

Avec une sensibilité de 78,4 % et une spécificité 91,9 %, notre TDR avait une plus grande capacité à discriminer les personnes saines de celles malades. Cependant, cette sensibilité est en deçà de celle préconisée par l'OMS qui est de 95 % (6). Cette faible sensibilité pourrait s'expliquer par l'existence de la persistance de l'antigène dans le sang pouvant entraîner une augmentation des faux positifs dans notre population, en plus de la faible prévalence de la maladie. En effet, ce test qui détecte l'antigène HRP2 peut persister dans l'organisme jusqu'à 4 semaines après la disparition du parasite du sang circulant (43, 44). Par contre, la spécificité est au-dessus de celle recommandée par l'OMS qui est de 90 % (6). Des études provenant d'autres régions du Burkina Faso mais aussi de plusieurs pays d'Afrique ont montré que la sensibilité et la spécificité des TDR pouvaient être variables (de 36 à 100 %) en fonction du groupe d'âge des femmes, de l'âge de la grossesse, du niveau de transmission, mais aussi en fonction de la méthode de référence utilisée qui peut être la microscopie ou la PCR ou une combinaison des deux (7, 8, 9, 10).

Un autre facteur connu pour influencer la performance est l'état de fébrilité des patientes ainsi que la densité parasitaire. Nos résultats ont montré une assez bonne sensibilité du TDR chez les femmes qui n'avaient pas de fièvre au moment du test (80 %) contrairement. Ceci est similaire aux résultats

rapportés par d'autres auteurs comme Matangila *et al.* (11). Mais nos résultats sont en contradiction avec ceux de Kyabayinze *et al.* (12) qui avait démontré une sensibilité de 96 % du TDR chez des patientes fébriles. Une étude contrôlée qui prends en compte les traitements au cours des patientes tels que la chimioprophylaxie à la sulphadoxine-pyriméthamine pourrait apporter plus d'explication sur ces différences. En effet, Tahita *et al.*, (2013) ont démontré dans la région du centre-ouest du pays que les signes cliniques ne pouvaient pas prédire de manière fiable les infections plasmodiales chez les femmes enceintes (13).

De façon similaire, nos résultats ont montré que le TDR avait une excellente sensibilité (100 %) pour la détection des infections avec une faible densité parasitaire comprise entre 101 et 500 trophozoïdes / μ L de sang. La plupart des infections étant asymptomatiques chez les femmes enceintes, l'utilisation systématique des TDR pendant les visites prénatales permettrait de détecter et de traiter les infections d'éviter ainsi les conséquences du paludisme placentaire sur les fœtus (13). Suivant les recommandations du programme national de lutte contre le paludisme du Burkina, la majorité des femmes ont reçu entre une à deux doses de traitement prophylactique de sulphadoxine-pyriméthamine au troisième trimestre de la grossesse. Cela a pour conséquence une réduction importante de la parasitemie périphérique ce qui rend difficile la détection des cas par la microscopie.

Finalement, l'indice kappa de Cohen a été estimé à 0,5 dans notre étude ce qui traduit une concordance modérée entre la goutte épaisse et le TDR. Ceci pourrait s'expliquer par la faible sensibilité de la parasitologie dans la détection des infections placentaires qui sont communes au troisième trimestre de la grossesse (11).

Conclusion

Notre étude a permis de confirmer la performance diagnostique de TDR SD Bioline malaria antigen *Pf*® pour la détection des infections palustres chez la femme enceinte au troisième trimestre de grossesse au Burkina Faso. Ainsi cet outil constitue donc une alternative de choix pour le diagnostic du paludisme dans les zones dépourvues d'électricité et de microscopistes qualifiés.

Remerciement

Cette étude a reçu un financement de l'OMS-TDR à travers l'Alliance for Health Policy and Systems Research (AHPSR).

Références bibliographiques

1. DE BEAUDRAPP., TURyakira E., WHITE L. J., NABASUMBA C., TUMWEBAZE B., MUEHLENBACHS A. *et al.* Impact of malaria during pregnancy on pregnancy outcomes in a Ugandan prospective cohort with intensive malaria screening and prompt treatment. *Malar J.* 2013 ; 12:139. doi: 10.1186/1475-2875-12-139.
2. BRIAND V., SAAL J., GHAFARI C., HUYNH B. T., FIEVET N., SCHMIEGELow C. *et al.* Fetal growth restriction is associated with malaria in pregnancy: a prospective longitudinal study in Benin. *J Infect Dis.* 2016 ; 214 (3):417-425. doi: 10.1093/infdis/jiw158
3. BISOFFI Z., SIRIMA B. S., ANGHEBEN A., LODESANI C., GOBBI F., TINTO H. *et al.* Rapid malaria diagnostic tests vs. clinical management of malaria in rural Burkina Faso: safety and effect on clinical decisions: A randomized trial. *Trop Med Int Health.* 2009 ; 14(5):491-498. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02246.x.
4. VALEA I., TINTO H., DRABO M. K., HUYBREGTS L., HENRY M. C., ROBERFROID D. *et al.* Intermittent preventive treatment of malaria with sulphadoxine-pyrimethamine during pregnancy in Burkina Faso: effect of adding

a third dose to the standard two-dose regimen on low birth weight, anaemia and pregnancy outcomes. *Malar J.* 2010 ; 9:324. doi: 10.1186/1475-2875-9-324.

5. VALEA I., TINTO H., DRABO M. K., HUYBREGTS L., SORGHO H., OUEDRAOGO J. B., et al. 2012. An analysis of timing and frequency of malaria infection during pregnancy in relation to the risk of low birth weight, anaemia and perinatal mortality in Burkina Faso. *Malar J.* 2012 ; 11:71. doi: 10.1186/1475-2875-11-71.

6. World Health Organization. Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 6 (2014-2015). Geneva, Switzerland. 2015.

7. TIENDREBEOGO A. S. E. Etude comparative de la performance du test de diagnostic rapide du paludisme, le SD Bioline Malaria Pf® chez des gestantes primigestes et chez des jeunes femmes non enceintes. Thèse de médecine. Université de Ouagadougou ; 2014, 106p.

8. UMEH S. I., ENWURU C. P., EGBUOBI R. C., 2013. Diagnosis of malaria in pregnancy : A comparison of microscopy with rapid diagnostic tests. *Microbiol Res Int.* 1(3):35–39.

9. DHORDA M., PIOLA P., NYEHANGANE D., TUMWEBAZE B., NALUSAJI A., NABASUMBA C. et al., 2012. Performance of a histidine-rich protein 2 rapid diagnostic test Paracheck Pf®, for detection of malaria infections in Ugandan pregnant women. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 86 (1): 93-95. doi: 10.4269/ajtmh.2012.10-0631.

10. KATTENBERG J. H., TAHITA C. M., VERSTEEG I. A., TINTO H., TRAORÉ COULIBALY M., D’ALESSANDRO U. et al.,. Evaluation of antigen detection tests, microscopy, and polymerase chain reaction for diagnosis of malaria in peripheral blood in asymptomatic pregnant women in Nanoro, Burkina Faso. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 87 (2) : 251-256. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0125.

11. MATANGILA J. R., LUFULUABO J., IBALANKY A. L., INOCÊNCIO DA LUZ R. A., LUTUMBA P., VAN GEERTRUYDEN J.-P. Asymptomatic *Plasmodium falciparum* infection is associated with anaemia in pregnancy and can be more cost-effectively detected by rapid diagnostic test than by microscopy in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Malar J.* 2014 ; 13:132. doi: 10.1186/1475-2875-13-132.

12. KYABAYINZE D. J., TIBENDERANA J. K., NASSALI M., TUMWINE L. K., RICHES C., MONTAGUE M. et al. Placental *Plasmodium falciparum* malaria infection: operational accuracy of HRP2 rapid diagnostic tests in a malaria endemic setting. *Malar J.* 2011 ; 10:306. doi: 10.1186/1475-2875-10-306.

13. TAHITA M. C., TINTO H., MENTEN J., OUEDRAOGO J.-B., GUIGUEMDE R. T., VAN GEERTRUYDEN J.-P., et al. Clinical signs and symptoms cannot reliably predict *Plasmodium falciparum* malaria infection in pregnant women living in an area of high seasonal transmission. *Malar J.* 2013 ; 12:464. doi: 10.1186/1475-2875-12-464.