

### Répondre à la menace des parasites du paludisme qui échappent au TDR-HRP2

#### Des réponses aux questions en suspens

#### Questions pour Dionicia Gamboa et Selam Mihreteab

- 1. Comment encourager les professionnels du Ministère de la Santé à adopter la recommandation de l'OMS préconisant de passer aux tests de diagnostic rapides (TDR) pour la détection de la lactate déshydrogénase de *Plasmodium falciparum* (pLDH) lorsqu'ils constatent une prévalence supérieure à 5 %?**

**SM :** Un solide leadership de la part du Ministère de la Santé, du siège et, en particulier, du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) est essentiel pour la prise de décisions politiques sanitaires. Il doit s'accompagner d'orientations destinées aux professionnels de santé sur les causes du problème et sur ses conséquences si les TDR ciblant la protéine riche en histidine 2 (HRP2) sont utilisés dans des situations où les délétions du gène *pfhrp2* entraînent plus de 5 % de faux résultats négatifs aux TDR. Par ailleurs, si le passage aux TDR-pLDH est uniquement requis dans certaines régions spécifiques, le programme doit prendre des précautions vis-à-vis des différents stocks et ne distribuer les nouveaux TDR qu'à ces régions afin d'éviter toute confusion.

**DG :** Les autorités de santé nationales et locales, en particulier le PNL, jouent un rôle majeur pour informer et former les travailleurs de santé et superviser leurs activités, en ce compris les promoteurs de santé communautaires (des responsables chargés pour chaque communauté de réaliser les diagnostics sur la base de TDR et d'administrer un traitement lorsque cela s'avère nécessaire).

- 2. Dans les zones rurales où le seul moyen de détecter *P. falciparum* est le TDR ciblant le HRP2, que convient-il de faire face aux faux résultats négatifs?**

La première mesure consiste à déterminer si un faux résultat négatif est attribuable à des erreurs des opérateurs, aux conditions de stockage ou à la qualité du TDR. Ensuite, le statut du gène *pfhrp2* peut être évalué au moyen des techniques moléculaires. L'étape suivante implique la mise en œuvre de mesures correctives face aux causes identifiées, notamment l'amélioration des compétences pour l'utilisation des TDR, l'amélioration des sites de stockage, la qualité des TDR (en coopération avec le fabricant), etc. en fonction des problèmes décelés. S'il s'agit de la délétion du gène *pfhrp2*, et si une forte prévalence est confirmée, les TDR doivent être immédiatement retirés et remplacés par des tests adaptés.

- 3. Que suggérez-vous s'il s'avère nécessaire d'exercer une surveillance de la délétion des gènes *pfhrp2/3* dans des contextes où le stockage pose des difficultés pour les TDR-pLDH?**

Dans les régions confrontées à des difficultés de stockage, le stock le plus important de TDR-pLDH doit être conservé dans un entrepôt médical central, où une température idéale peut être maintenue. Des quantités relativement inférieures peuvent être déplacées vers les provinces, tandis que les périphéries ne doivent conserver que de faibles volumes. De plus, 2 ou 3 expéditions partielles peuvent être envisagées durant les approvisionnements, plutôt qu'une seule livraison annuelle, afin de limiter la quantité d'articles stockés dans le ou les entrepôts.

Ces documents peuvent également offrir de précieuses ressources :

- [Transporting, Storing, and Handling Malaria RDTs at Central and Peripheral Storage Facilities](#)
- [Transporting, Storing, and Handling Malaria RDTs in Health Clinics](#)

## Questions pour Eric Rogier

### **4. Quels facteurs entraînent la délétion du gène *pfhrp2* chez le parasite du paludisme?**

Il est très probable que les délétions se produisent spontanément et qu'elles sont ensuite sélectionnées lors de l'utilisation de TDR détectant le HRP2. Cependant, il y a certainement d'autres facteurs en jeu qui donnent un avantage à ces parasites puisqu'ils se sont développés au Pérou et dans d'autres pays d'Amérique du Sud où il n'y avait pas de pression significative des TDR. Les études de parenté génétique suggèrent que le génotype *pfhrp2/3* des parasites de la même zone géographique présente une parenté maximale avec les souches de référence de la même population avec des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* intacts. Il n'y a aucune preuve d'une importation à distance de l'allèle délété de *pfhrp2*, mais plutôt d'une mutation/délétion de novo et d'une propagation dans la Corne de l'Afrique.

### **5. Cette mutation peut-elle être transmise par les moustiques, d'une personne infectée par ce parasite altéré à un autre être humain?**

Oui, tout indique que les parasites Pf qui ont délété l'un ou l'autre (ou les deux) de ces gènes produisent toujours des gamétocytes qui ont la même infectivité pour l'hôte Anophélin, et produisent toujours des sporozoïtes pour infecter les humains lors d'une piqûre de moustique.

### **6. Y a-t-il une relation entre la délétion du gène *pfhrp2/3* et les variantes de *pfhrp2/3*?**

Comme le parasite Pf peut déléter de façon aléatoire l'un ou l'autre de ces deux gènes, des petites délétions et mutations ponctuelles aléatoires peuvent entraîner une variation des séquences génomiques de *pfhrp2* et *pfhrp3*. La variation, en particulier dans la séquence du gène *pfhrp2*, peut hypothétiquement avoir un impact sur la sensibilité des TDR, notamment en cas de faible densité de parasites. À ce jour, les variantes du gène *pfhrp2/3* semblent montrer un regroupement géographique similaire à celui observé dans d'autres mesures de la parenté de Pf. Il n'a pas encore été démontré que les populations Pf présentant une plus grande variation dans la séquence du gène *pfhrp2* soient susceptibles de présenter davantage de délétions de gènes.

### **7. J'aimerais connaître la taille maximale des séquences (bases) qui peuvent être capturées par les sondes d'inversion moléculaire (MIP).**

Pour obtenir la meilleure réponse à cette question, veuillez contacter l'auteur correspondant du récent manuscrit de [Feleke et al.](#) décrivant les délétions en Éthiopie.

### **8. Avez-vous vérifié si les parasites présentant une délétion de HRP2 présentent une autre mutation telle que les mutations du gène 1 de la résistance à plusieurs médicaments (*mdr1*)?**

Il s'agit certainement d'un domaine d'intérêt et de préoccupation, car les parasites qui échapperaient au diagnostic et aussi à la thérapeutique compliqueraient considérablement la gestion des cas et les efforts d'élimination. À ce jour, aucune association n'a été constatée entre les délétions des gènes *pfhrp2/3* et les mutations ponctuelles de marqueurs putatifs de résistance aux médicaments (ou la variation du nombre de copies); toutefois, des recherches sont en cours pour trouver de telles associations.

### **9. Les TDR ultra-sensibles (basés sur HRP2) échouent-ils à détecter les parasites présentant des délétions *pfhrp2/3* tout autant que les TDR conventionnels?**

Cela dépend du profil de délétion des parasites Pf.

Si Pf est délété uniquement pour *pfhrp2*, l'antigène HRP3 peut encore compenser pour fournir des résultats de test positifs sur les TDR-HRP2, en particulier lors d'infections cliniquement pertinentes et à haute densité. Cependant, à des densités parasitaires plus faibles, ces infections avec des parasites ne produisant que des HRP3 seront plus susceptibles de provoquer des résultats de TDR faux négatifs. Comme la limite de détection est améliorée dans les TDR ultra-sensibles, ceux-ci devraient être capables de capturer une certaine quantité d'infections à faible densité. Cependant, si *pfhrp2* et *pfhrp3* sont tous deux délétés du génome d'un parasite, aucun TDR basé sur HRP2 ne peut détecter cette infection, quelle que soit la sensibilité du test.

### **10. Pourquoi les délétions des gènes *pfhrp2/3* semblent-elles plus fréquentes parmi les infections submicroscopiques en comparaison avec celles détectables par les tests de diagnostic classiques (microscopie et TDR)?**

Il y a probablement plusieurs facteurs qui conduisent à ce résultat. Pour pouvoir « détecter » les délétions des gènes, la souche Pf délétée doit être le seul génotype de l'infection. Si une souche Pf de type sauvage est également présente chez la personne infectée, même si la densité parasitaire est beaucoup plus faible, il y a de fortes chances que les TDR basés sur l'HRP2 donnent quand même un résultat positif, et il est presque certain que l'identification des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* par PCR donnera un résultat « positif » provenant de cet ADN parasitaire de type sauvage.

Dans les régions du monde où le taux de transmission est plus élevé, il est presque certain que nous sous-estimons la prévalence des souches avec des délétions en raison de l'incidence des infections multi-clonales, mais heureusement, ces infections multi-clonales donneraient toujours des résultats positifs au test TDR-HRP2 permettant une gestion appropriée des cas.

### **11. Ces mutations ont-elles une influence sur la pathologie causée par le parasite?**

Il s'agit d'un sujet très intéressant qui n'a pas encore été étudié.

Il est bien connu que les parasites Pf présentant ces délétions peuvent toujours causer un paludisme grave et mortel, y compris le paludisme cérébral. Cependant, il y a potentiellement un coût en terme de valeur adaptative qui soit impartie à ces souches délétées, bien que ce mécanisme potentiel n'ait pas encore été élucidé. Il est également possible que les parasites présentant des délétions des gènes *pfhrp2/3* aient un seuil pyrogène réduit - ce qui entraîne une diminution de la recherche de traitement et une progression vers la gamétocytémie. Je m'attends à une multitude d'études sur ces questions importantes dans un avenir proche.

## **Questions pour Jane Cunningham**

### Modèle de protocole de l'OMS

- Sites et population de l'étude:

### **12. Quelle devrait être la taille acceptable de la population dans un domaine donné pour qu'on puisse y consacrer 10 établissements de santé?**

Le niveau de l'État ou d'une province semble le niveau administratif le plus couramment utilisé. Le niveau du district peut également être utilisé mais il nécessitera beaucoup plus de ressources.

**13. Le protocole de l'OMS indique que vous devez collecter 370 échantillons par zone d'étude. Si l'étude est menée dans différentes provinces, s'agit-il de 370 cas Pf dans chaque région, ou de l'ensemble des échantillons pour toute l'étude?**

Pour démontrer que la prévalence des délétions des gènes *pfhrp2/3* (entraînant des résultats faux négatifs aux TDR) chez les patients symptomatiques infectés par *P. falciparum* est inférieure ou supérieure à 5 %, il convient de prendre une taille d'échantillon fondé sur une prévalence attendue dans la population de 3,2 % (n=370) ou 8,0 % (n=318), respectivement, par domaine d'échantillonnage. **Par conséquent, une taille d'échantillon d'au minimum 370 personnes infectées par *P. falciparum* par domaine d'échantillonnage (p. ex., province) est recommandé (37 personnes par établissement de santé, 10 établissements de santé par domaine d'échantillonnage).** Au sein du domaine, les établissements de santé doivent être sélectionnés sur la base d'une probabilité proportionnelle à la taille en fonction du nombre de cas de fièvre ou de suspicion de paludisme.

Si un pays dispose déjà d'informations sur la prévalence attendue, celles-ci peuvent être utilisées pour faire des estimations d'échantillonnage plus précises - voir le Tableau 2 du [Protocole type pour la surveillance des délétions](#).

**14. Pourquoi le seuil de modification à 5 % n'est-il calculé que pour les patients symptomatiques? Qu'en est-il des cas asymptomatiques, souvent plus fréquents dans les milieux endémiques?**

Actuellement, dans la majorité des contextes, nous ne recommandons le diagnostic et le traitement des cas suspects de paludisme que sur la base de la présence de symptômes/de paludisme clinique - il s'agit donc du groupe prioritaire dans lequel nous devons vérifier la performance des TDR-HRP2. Si les ressources sont disponibles, nous recommandons d'évaluer un sous-ensemble d'échantillons provenant d'individus positifs au test TDR-HRP2 et d'individus négatifs au test TDR-HRP2 pour déterminer si les délétions des gènes *pfhrp2/3* sont présentes dans ces populations sous forme d'infections mixtes ou d'infections à faible densité. Les données relatives aux cas asymptomatiques peuvent être utiles pour déterminer des zones prioritaires pour les études auprès des personnes symptomatiques. Les raisons pour lesquelles les parasites présentant des délétions des gènes *pfhrp2/3* peuvent être plus « communs » dans les infections à faible densité et asymptomatiques sont un domaine de recherche.

○ Tests de comparaison:

**15. L'utilisation de TDR combinés (en tant que test de routine) est-elle suffisante pour la surveillance des délétions des gènes HRP2/3, ou est-il encore nécessaire de mener une étude?**

Cela dépend du type de test combiné auquel vous faites référence.

- Si vous faites référence à un test HRP2-pfLDH (deux lignes de test distinctes ciblant les antigènes Pf), celui-ci serait acceptable pour la surveillance. Les échantillons HRP2(-)/pfLDH(+) seront prioritaires pour l'analyse moléculaire (confirmation de l'infection par Pf et ensuite dépistage des délétions *pfhrp2* et *pfhrp3*).
- Si vous faites référence aux tests combinés HRP2-panLDH, alors certains parasites présentant des délétions des gènes *pfhrp2/3* peuvent être détectés par la ligne de test pan-LDH mais un second TDR (avec ligne de test pvLDH) ou microscopie serait nécessaire pour déterminer l'espèce causant la réaction panLDH, c'est-à-dire différencier entre Pf (avec délétion *pfhrp2*) et les espèces mineures (Pv (si TDR pvLDH) ou Pv, Po, Pm (si microscopie)). Gardez également à l'esprit que sur la base de ce TDR, les individus panLDH(+)/HRP2(-) seront classés comme paludisme non falciparum et pourraient potentiellement être traités de manière inappropriée selon les directives nationales pour le traitement de Pf vs Pv.

## 16. Comment sélectionner un TDR basé sur le LDH approprié (et efficace) pour l'étude?

Pour la réalisation d'études, il est particulièrement indiqué d'utiliser un TDR-LDH spécifique de Pf – les options disponibles sont limitées. Une liste est néanmoins incluse dans le [Protocole type pour la surveillance des délétions](#) [Tableau 1].

**Tableau 1.** Options de TDR non basés sur le HRP2 qui peuvent être utilisés pour l'étude et leurs caractéristiques de performance correspondantes d'après les séries 1 à 8 de tests de produits de TDR de l'OMS pour le paludisme.

Critères de performance (surlignés en vert si satisfaits) :		A : Score de détection sur panel (PDS) de <i>P. falciparum</i> <sup>a</sup> ≥ 75 % à 200 parasites/μL B : Score de détection sur panel (PDS) de <i>P. vivax</i> <sup>a</sup> ≥ 75 % à 200 parasites/μL C : Taux de faux positifs (FP) par rapport aux vrais négatifs < 10 % D : Taux de non valides (TNV) < 5 % E : Score de détection sur panel (PDS) de <i>P. falciparum</i> négatif pour le <i>pfhrp2</i> > 75 % à 200 parasites/μL (dans les zones où les délétions du <i>pfhrp2</i> sont prévalentes)										
		Panels à <i>P. falciparum</i> exprimant le HRP2 et négatifs pour <i>P. Vivax</i> et le paludisme					Panel à <i>P. falciparum</i> n'exprimant pas le HRP2					
Produit	Fabricant	PDS*				Satisfait aux critères d'approvisionnement de l'OMS <sup>b</sup>	PDS		Satisfait aux critères d'approvisionnement de l'OMS pour la détection de <i>P. falciparum</i> avec des délétions <i>pfhrp2/3</i> <sup>c</sup>	Applicable pour une utilisation avec le TDR du HRP2 en tant qu'outil de dépistage pour les études portant sur les études des délétions du gène <i>pfhrp2</i> <sup>d</sup>	Série	
		A <sup>e</sup>	B <sup>e</sup>	C <sup>e</sup>	D <sup>e</sup>		E <sup>e</sup>	Pf à 2 000 p/μL				
<b>Pf uniquement</b>												
CareStart™ Malaria Pf (HRP2/pLDH) Ag Combo 3-line RDT <sup>f</sup>	RMSM-02571	Access Bio Inc.	82 (81/40) <sup>g</sup>	S.O.	0,5	0,0	Non (non préqualifié par l'OMS)	12,5 (0/12,5) <sup>h</sup>	100	Non	Oui	8
SD BIOLINE Malaria Ag P.f (HRP2/pLDH) <sup>i</sup>	05FK90	Standard Diagnostics Inc. (Alere)	90 (88/71) <sup>j</sup>	S.O.	0,0	0,1	Oui <sup>k</sup>	32,5 (0/32,5) <sup>h</sup>	100	Non	Oui	8
<b>Pf, Pf et Pv</b>												
SD BIOLINE Malaria Ag P.f/P.v <sup>l</sup>	05FK120	Standard Diagnostics Inc. (Alere)	89 (89/62) <sup>j</sup>	97,1	0,0	0,0	Oui <sup>k</sup>	20 (0/20) <sup>h</sup>	100	Non	Oui	8

NC– non connu ; Pf, *Plasmodium falciparum* ; Pv, *Plasmodium vivax*

a - Un échantillon est considéré comme étant détecté uniquement si tous les TDR des deux lots analysés par le premier technicien, à une vitesse d'analyse minimale donnée, sont positifs  
b - Série 1, n=79 ; Série 2, n=100 ; Série 3, n=99 ; Série 4, n=98 ; Série 5, n=100 ; Série 6, n=100 ; Série 7, n=100 ; Série 8, n=100  
c - Série 1, n=20 ; Série 2, n=40 ; Série 3, n=35 ; Série 4, n=34 ; Série 5, n=35 ; Série 6, n=35 ; Série 7, n=35 ; Série 8, n=35  
d - Série 1, n=168 ; Série 2, n=200 ; Série 3, n=200 ; Série 4, n=232 ; Série 5, n=236 ; Série 6, n=208 ; Série 7, n=220 ; Série 8, n=208  
e - Série 1, n=954 ; Série 2, n=1 240 ; Série 3, n=1 204 ; Série 4, n=1 192 ; Série 5, n=1 214 ; Série 6, n=1 210 ; Série 7, n=1 210 ; Série 8, n=1 210  
f - Le PDS présenté dans le tableau est fondé sur une ligne de test positive pour Pf (soit HRP2 soit Pf-LDH). Les résultats entre parenthèses correspondent au PDS seul pour les lignes de test du PDS et du Pf-LDH, respectivement.  
g - Indique un produit préqualifié par l'OMS (en date du 15 février 2019), voir les mises à jour à l'adresse : [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/malaria/public\\_report/en/](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/malaria/public_report/en/)  
h - <https://www.who.int/malaria/news/2019/rdt-procurement-criteria/en/>  
i - Série 8, n = 40 (18 doubles délétions : pfhrp2-/pfhrp3 - ; 22 délétions simples ; pfhrp2-/pfhrp3+)  
j - Résultats (PDS) d'une évaluation ponctuelle des TDR de la série 8 contenant du pLDH par rapport au panel négatif pour le HRP2 à haute densité : n = 40 (18 doubles délétions : pfhrp2-/pfhrp3 - ; 22 délétions simples ; pfhrp2-/pfhrp3+)  
k - Ces résultats doivent être pris en compte au moment d'effectuer l'approvisionnement en TDR dans les zones où les délétions du pfhrp2 et/ou du pfhrp3 sont prévalentes.  
l - Des TDR incluant des lignes de test individuelles du pf-LDH ayant un PDS >90 % par rapport aux échantillons de parasites avec une délétion du pfhrp2 de 2 000 parasites/μL peuvent être utilisés pour détecter des délétions du pfhrp2 conformément au présent protocole type d'étude de l'OMS.

Parallèlement à ces options, 3 autres produits pLDH figurent dans le pipeline de pré-qualification de l'OMS (2 ciblent le Pf uniquement, 1 cible le Pf et le Pv). Ils ont passé la composante d'évaluation en laboratoire et obtenu l'approbation du groupe d'experts sur les diagnostics (Expert Review Panel for Diagnostics - ERPD) – voir Tableau 2 ci-dessous. Ces produits satisfont aux critères de performance pour les parasites exprimant et non-exprimant le HRP2 et peuvent également être utilisés pour la gestion de cas. En revanche, ceux du Tableau 1 ci-dessus ne peuvent être utilisés qu'à des fins de surveillance puisque la performance des lignes de tests du pLDH ne satisfait pas aux exigences définies par l'OMS à cet égard.

**Tableau 2.** Produits pLDH du pipeline de pré-qualification de l'OMS qui ont passé la composante d'évaluation en laboratoire et ont obtenu l'approbation de l'ERPD.

Nom du produit	Code(s) du produit	Fabricant
Biocredit Malaria AG Pf (pLDH)	C14RHG25 et C14RHH25	Rapigen Inc.
Biocredit Malaria AG Pf (pLDH/HRP2)	C13RHG25 et C13RHH25	Rapigen Inc.
Biocredit Malaria AG Pf/Pv (pLDH/pLDH)	C61RHG25 et C61RHH25	Rapigen Inc.

**17. Quelle est l'importance de ces délétions dans la gestion des cas par rapport aux enquêtes épidémiologiques?**

Les délétions sont d'une importance capitale en raison de leur impact sur la prise en charge des cas, car elles peuvent conduire à un diagnostic ignoré ou retardé et à une morbidité et une mortalité associées. Si les TDR-HRP2 sont utilisés pour des enquêtes épidémiologiques, les délétions peuvent entraîner une sous-estimation de la prévalence du parasite. Par conséquent, les enquêtes sur la délétion des gènes *pfhrp2/3* permettront d'acquérir des outils pour la gestion des cas et les enquêtes épidémiologiques.

**18. Quelles sont les preuves connues à ce jour et les implications possibles en termes d'échelle d'impact?**

Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour déterminer l'ampleur de l'impact en raison du nombre limité d'études réalisées.

**19. La mise en œuvre de l'administration massive de médicaments (AMM) ne pourrait-elle pas atténuer l'effet des délétions de *pfhrp2/3*?**

En théorie, oui, une AMM peut atténuer les effets des délétions des gènes *pfhrp2/3* en éliminant les parasites exprimant et non-exprimant le HRP2 dans la population; cependant, il sera incomplet et la réémergence due aux mutations spontanées (et à la sélection avec les TDR-HRP2, en plus des autres facteurs), ainsi que l'importation, sont susceptibles de menacer la durabilité d'une telle intervention. Nous ne recommandons pas actuellement cette approche pour gérer les délétions de *pfhrp2/3*.

**20. Quels sont les raisons ou les facteurs ayant entraîné la propagation de la délétion du HRP2 dans la Corne de l'Afrique? Y-a-t'il une explication? Pourrait-il s'agir d'un signe de réussite de la lutte contre le paludisme?**

Des mutations se produisent naturellement et comme le parasite peut survivre sans HRP2 et HRP3, nous soupçonnons que le respect strict des tests utilisant des TDR basés sur HRP2 et le traitement uniquement des cas HRP2-positifs ont pu contribuer à l'émergence des délétions des gènes *pfhrp2/3* dans les pays de la Corne de l'Afrique. Indépendamment du génotype *pfhrp2/3*, les parasites provenant de la même zone géographique présentent la plus grande parenté, de sorte que la propagation/importation régionale est également susceptible d'être un facteur, mais il n'y a pas de preuve d'importation à distance à partir de l'Amérique du Sud (Pérou). De plus, dans les milieux à faible transmission, les individus sont plus susceptibles d'être infectés par moins de souches de parasites et les mono-infections avec des parasites présentant des délétions des gènes *pfhrp2/3* entraîneront des TDR négatifs. En plus de la pression de sélection, nous soupçonnons que d'autres facteurs donnent un avantage à ces parasites, d'autant plus que nous les voyons se développer dans des pays où la pression du TDR-HRP2 est très faible, p.ex. au Pérou.

**21. Comment gérer la transmission de parasites délétés par des personnes qui traversent la frontière en provenance de pays présentant un pourcentage élevé de délétions des gènes? Comment assurer une surveillance de routine dans les pays affectés et les pays voisins?**

Une stratégie pour gérer la transmission transfrontalière lorsque des groupes à haut risque croisent la frontière consiste à utiliser des TDR combinés HRP2/pfLDH dans ces endroits.

Le [Protocole type pour la surveillance des délétions](#) est conçu pour pouvoir être intégré dans le flux de travail de routine - test parallèle avec un deuxième TDR-pfLDH (ou microscopie) et collecte de 2 gouttes de sang séché sur papier filtre. Un consentement éclairé ne devrait pas

être requis à des fins de surveillance de la *pfhrp2/3*. Il existe un réseau international de laboratoires capables d'effectuer les analyses moléculaires requises. Le Fonds mondial soutiendra les demandes de financement pour la réalisation de la surveillance. L'OMS travaille sur une approche de surveillance sentinelle à mettre en œuvre après les enquêtes initiales.

#### Alternatives aux TDR basés sur le HRP2

### **22. Pourquoi maintenir les TDR basés sur le HRP2 ? Sont-ils plus abordables que les TDR-pfLDH?**

Oui, les TDR-HRP2 se sont avérés moins coûteux et plus efficaces (plus sensibles) que les TDR-pfLDH. Par ailleurs, les fournisseurs de TDR-HRP2 sont bien plus nombreux que ceux des TDR-pfLDH.

### **23. Un soutien est-il apporté à l'innovation dans le domaine des TDR du paludisme?**

L'OMS promeut depuis près de 15 ans l'amélioration de l'efficacité des TDR-pfLDH, tandis que, ces dernières années, certaines entreprises ont investi dans des tests plus efficaces qui ne sont pas exclusivement basés sur le HRP2, c'est-à-dire RapiGen. Par ailleurs, des donateurs tels que la Fondation Bill & Melinda Gates soutiennent la recherche en finançant des sociétés œuvrant au développement de TDR-pfLDH plus efficaces qui font cette année l'objet d'essais sur le terrain (2022).

### **24. Est-il prévu de créer un profil de produit cible (PPC) pour des tests alternatifs susceptibles de remplacer les TDR-HRP2?**

Non. L'OMS n'a pas prévu de développer un PPC pour les TDR non-HRP2 ou non-exclusifs HRP2. Il existe déjà des TDR ciblant les antigènes autres que le HRP2 qui satisfont aux critères de performance minimum pour la détection des parasites Pf exprimant et non-exprimant le HRP2. Nous avons besoin de produits supplémentaires pour garantir un marché sain et un approvisionnement sûr.

### **25. Si une approche diagnostique alternative était mise en œuvre, le problème de la délétion de gènes persisterait-il?**

Sachant que les délétions de *pfhrp2/3* ont persisté, se sont étendues géographiquement et ont vu leur fréquence s'accroître au Pérou, sans qu'aucune modification n'ait été apportée à l'approche diagnostique, l'on peut supposer que d'autres facteurs interviennent au-delà des outils de diagnostic. Les études de suivi réalisées dans des pays après l'abandon des TDR-HRP2 peuvent être utiles pour expliquer la contribution de l'impact de ces tests à la persistance. Les données provenant d'Érythrée suggèrent que ces parasites persistent, selon une prévalence néanmoins inférieure, 2 années et plus après la transition vers le diagnostic pan ou pfLDH.

#### La voie à suivre

### **26. Quelle est l'étendue des délétions à ce jour ? Quelles mesures préventives pouvons-nous mettre en œuvre pour en éviter les pires effets?**

Veuillez vous reporter aux [Cartes des menaces du paludisme](#) pour obtenir une synthèse des régions dans lesquelles des échantillons ont été analysés au regard des délétions de *pfhrp2/3*, et où elles ont été identifiées ou non. De nombreux pays n'ont pas été étudiés ou ont fait l'objet d'études dont l'ampleur et la portée étaient limitées.

Les pays doivent aller au-devant du problème en exerçant une surveillance afin de garantir que les TDR-HRP2 demeurent efficaces. Des travaux sont nécessaires dans le domaine de la recherche et du développement pour identifier et valider des antigènes ou biomarqueurs alternatifs qui sont essentiels à la survie du parasite afin que le problème puisse être évité à

l'avenir. Les fabricants doivent s'orienter vers les TDR-HRP2 non exclusifs afin de préserver les options disponibles et de maintenir des prix compétitifs.

**27. La délétion de cette protéine signifie-t-elle que les TDR-HRP2 seront abandonnés dans ces régions?**

Non. Les délétions du *pfhrp2* n'entraînent pas toutes des résultats négatifs aux TDR et ne conduisent donc pas nécessairement à des diagnostics erronés ou tardifs.

L'impact des délétions du *pfhrp2* peut être réduit, au moins temporairement, comme suit :

- Une infection polyclonale au type sauvage et au *P. falciparum* avec délétion de *pfhrp2*
- Les possibilités de détection offertes par un recours à une analyse PCR multiplexe en temps réelle ou PCR digitale en gouttelettes et non à une analyse PCR conventionnelle
- Le HRP2 résiduel issu d'une précédente infection à Pf et une infection en cours avec parasites supprimés
- Le *pfhrp3* est présent et les anticorps sur la bandelette de TDR réagissent avec les épitopes communs

Nous prévoyons que, finalement, au fur et à mesure que sont proposées des alternatives présentant des performances similaires, à des prix comparables, la dépendance exclusive au HRP2 pour le diagnostic du Pf arrivera à son terme et que tous les pays adopteront des solutions alternatives.

**28. Les directives de l'OMS en matière de diagnostic sont en cours de révision. Par la suite, préciseront-elles que certaines souches de parasites avec délétions de *pfhrp2/3* peuvent ne pas être décelées par les TDR?**

Oui.

**29. Une nouvelle technologie, qui ne se limite pas aux TDR, capable de détecter des parasites quelle que soit leur délétion, suffirait-elle? Une surveillance des délétions s'impose-t-elle malgré tout?**

La surveillance vise à fournir les informations requises pour poursuivre l'utilisation des TDR-HRP2. Lorsque des alternatives abordables et pré-qualifiées sont disponibles, un abandon des TDR exclusifs HRP2 sur la base de données empiriques peut être justifié, auquel cas une surveillance ne serait plus indiquée.

**30. Peut-on présumer que l'étendue/la progression de ces délétions spécifiques sont le résultat d'une pression sélective exercée sur le parasite en conséquence de l'utilisation des TDR pour diagnostiquer (puis traiter) les infections au paludisme? Dans ce cas, devrions-nous considérer l'étendue/la progression des délétions comme une indication de la réussite des programmes de contrôle ou d'élimination (c'est-à-dire, qu'ils ont été capables d'exercer suffisamment de pression sur une caractéristique particulière)? S'agit-il d'un effet inévitable de la quête visant à détecter et traiter les cas de paludisme, ou s'agit-il d'une sorte d'échec de stratégie (et nous en serons encore dans 15 ans à découvrir une autre caractéristique de parasite entraînant de faux résultats négatifs)?**

La pression sélective sur les parasites présentant des délétions liée à l'utilisation stricte de la stratégie de tester avec des TDR basés sur le HRP2 et traiter les cas a probablement joué et joue encore un rôle dans l'émergence de ce problème. Toutefois, il est probable que d'autres facteurs entrent en jeu. Ceux-ci n'ont pas encore été expliqués. À l'avenir, il serait souhaitable de cibler des biomarqueurs essentiels à la survie des parasites et stables / non sujets à des mutations fréquentes – de sorte que, s'ils étaient perdus, le parasite ne serait plus en mesure de provoquer la maladie ou les épitopes ciblés par les anticorps sur la bandelette de test ne seraient plus susceptibles de perdre leur affinité.