



ELISA Anti-Plasmodium (IgG) Mode d'emploi

REFERENCE	ANTICORPS ANTI	CLASSE-IG	SUBSTRAT	FORMAT
EI 2260-9601 G	Plasmodium	IgG	Puits coatés avec l'Ag	96 x 01 (96)




Indication: Cet ELISA permet la réalisation d'un dosage semi-quantitatif in vitro pour la détection d'anticorps humains de classe d'immunoglobuline IgG dirigés contre Plasmodium ssp. dans le sérum ou le plasma pour le diagnostic de l'infection avec Plasmodium ssp.

Application: L'ELISA Anti-Plasmodium (IgG) d'EUROIMMUN est conçu pour la détection du contact du pathogène ou comme un test supplémentaire pour exclure les infections chroniques et ainsi joue un rôle important particulièrement dans le diagnostic des donneurs de sang et pour l'épidémiologie. A cause des résultats faux-négatifs dans la détection directe du pathogène de la malaria (ex : PCR), dépendant du moment du prélèvement de l'échantillon (par ex : dans un stade sans fièvre, dans des cas déjà traités et les cas chroniques), le diagnostic sérologique est ici d'une importance majeure. A travers l'utilisation d'antigènes spécifiques de toutes les espèces de plasmodium pathogènes pour l'humain, l'ELISA Anti-Plasmodium (IgG) d'EUROIMMUN permet de détecter les anticorps dirigés contre P. falciparum,

P. vivax, P. malariae, P. ovale et P. knowlesi avec la plus forte sensibilité.

Principe du test: Le coffret contient des barrettes de microtitration de 8 puits sécables, chacun coâté avec des antigènes cibles recombinants adaptés pour toutes les espèces de Plasmodium pathogènes de l'humain. Dans la première étape de la réaction, les échantillons dilués de patients sont incubés dans les puits. Dans le cas d'échantillons positifs, les anticorps spécifiques de classe IgG se fixent sur les antigènes. Pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti-IgG humaine couplé à une enzyme (conjugué enzymatique) catalysant une réaction colorée.

Composition du coffret:


Composants	Couleur	Format	Symbole
1. Puits de la microplaque coatés avec des antigènes 12 barrettes de 8 puits sécables sur leur support, prêts à l'emploi	---	12 x 8	STRIPS
2. Calibrateur (IgG, humain), prêt à l'emploi	rouge foncé	1 x 2,0 ml	CAL
3. Contrôle positif (IgG, humain), prêt à l'emploi	bleu	1 x 2,0 ml	POS CONTROL
4. Contrôle négatif (IgG, humain), prêt à l'emploi	vert	1 x 2,0 ml	NEG CONTROL
5. Conjugué enzymatique anti-IgG humaine (lapin) couplé à la peroxydase, prêt à l'emploi	vert	1 x 12 ml	CONJUGATE
6. Tampon échantillon , prêt à l'emploi	bleu clair	1 x 100 ml	SAMPLE BUFFER
7. Tampon de lavage , concentré 10x	incolore	1 x 100 ml	WASH BUFFER 10x
8. Solution de chromogène/substrat TMB/H ₂ O ₂ , prête à l'emploi	incolore	1 x 12 ml	SUBSTRATE
9. Solution d'arrêt Acide sulfurique 0,5 M, prête à l'emploi	incolore	1 x 12 ml	STOP SOLUTION
10. Film protecteur	---	4 pièces	FOIL
11. Certificat de contrôle qualité	---	1 feuille	
12. Mode d'emploi	---	1 livret	
LOT Lot			
IVD Dispositif médical de diagnostic in vitro			
			 Température de conservation  Non ouvert, utilisable jusqu'à



Préparation et stabilité des réactifs

Remarque: Tous les réactifs doivent être amenés à température ambiante (+18°C à +25°C), environ 30 minutes avant d'être utilisé. Après la première utilisation, tous les réactifs sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée, s'ils sont conservés entre +2°C et +8°C et protégés de la contamination, sauf dans les cas spécifiés ci-dessous.

L'incubateur ELISA à thermostat ajusté doit être réglé sur 37°C ± 1°C.

- **Puits coatés:** Prêts à l'emploi. Ouvrir l'emballage protecteur refermable de la microplaque au-dessus de la fermeture rapide (zip). Ne pas ouvrir tant que la microplaque n'a pas atteint la température ambiante afin d'éviter toute condensation sur les barrettes individuelles. Remplacer immédiatement les puits non utilisés d'une microplaque entamée dans l'emballage protecteur et refermer soigneusement avec la fermeture intégrée (ne pas retirer le sachet de dessiccateur). Une fois que l'emballage protecteur a été ouvert pour la première fois, les puits coatés avec de l'antigène peuvent être conservés dans un endroit sec et à une température comprise entre +2°C et +8°C pendant 4 mois.
- **Calibrateurs et contrôles:** Prêts à l'emploi. Les réactifs doivent être homogénéisés soigneusement avant d'être utilisés.
- **Conjugué enzymatique:** Prêt à l'emploi. Le conjugué enzymatique doit être homogénéisé soigneusement avant d'être utilisé.
- **Tampon échantillon:** Prêt à l'emploi.
- **Tampon de lavage:** Le tampon de lavage est concentré 10x. Si une cristallisation apparaît dans le flacon de tampon concentré, chauffer le flacon à 37°C et mélanger son contenu soigneusement avant de le diluer. La quantité requise doit être prélevée du flacon avec une pipette propre, et diluée avec de l'eau distillée ou déionisée (1 volume de réactif plus 9 volumes d'eau distillée). Par exemple, pour une barrette de microplaque: ajouter 5 ml de tampon concentré à 45 ml d'eau. Le tampon de lavage dilué prêt à l'emploi est stable pendant 4 semaines s'il est conservé entre +2°C et +8°C et proprement manipulé.
- **Solution de chromogène/substrat:** Prête à l'emploi. Refermer le flacon immédiatement après utilisation, car la solution est sensible à la lumière . La solution de chromogène/substrat doit être claire au moment de l'utilisation. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée en bleu.
- **Solution d'arrêt:** Prête à l'emploi.

Conservation et stabilité: Le coffret doit être conservé entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. Non-ouvert, tous les composants du coffret sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée.

Elimination des déchets: Les échantillons patients, les calibrateurs, les contrôles et les barrettes de microplaque incubées doivent être manipulés comme déchets infectieux. Tous les réactifs doivent être éliminés selon les réglementations officielles en vigueur.

Mise en garde: Le calibrateur et les contrôles d'origine humaine ont été testés et trouvés négatifs pour le HBsAg, les anti-VHC, les anti-VIH-1 et les anti-VIH-2. Néanmoins, tous les réactifs doivent être traités comme potentiellement infectieux et doivent donc être manipulés avec précautions. Certains réactifs contiennent de l'azide de sodium dans une concentration non déclarable. Éviter tout contact avec la peau.

Préparation et stabilité des échantillons patients

Echantillons: Sérum humain ou plasma sur EDTA ou héparine.

Stabilité: Les échantillons patients à doser peuvent généralement être conservés entre +2°C et +8°C jusqu'à 14 jours. Les échantillons dilués doivent être dosés dans la journée.

Dilution de l'échantillon: Les échantillons patients sont dilués au 1:101 dans du tampon échantillon. Par exemple: Diluer 10 µl d'échantillon dans 1,0 ml de tampon échantillon et mélanger soigneusement sur un vortex (le pipetage d'échantillon n'est pas suffisant pour bien mélanger).

REMARQUE: Les calibrateurs et les contrôles sont pré-dilués et prêts à l'emploi, ne pas les diluer.



Incubation

Réalisation du test (en partie) manuelle

Incubation des échantillons: (1^{er} Etape)

Déposer 100 µl du calibrateur, des contrôles positif et négatif ou des échantillons patients dilués dans des puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage. Pour le traitement manuel des puits de la microplaque, couvrir la plaque de test finie avec le film protecteur. Lors de l'utilisation d'un préparateur de microplaque automatisé pour l'incubation, suivre les recommandations du fabricant de l'appareil.

Incuber **60 minutes à 37°C ± 1°C**.

Lavage:

Manuel: Enlever la feuille de protection. Vider les puits, puis laver 3 fois de suite les puits avec 300 µl de tampon de lavage prêt à l'emploi par cycle de lavage.

Automatique: Enlever le film protecteur et laver les puits 3 fois avec 450 µl de tampon de lavage prêt à l'emploi (réglage du programme: exemple, laveur TECAN Columbus "Overflow Mode").

Laisser, par cycle de lavage, le tampon de lavage 30 à 60 secondes dans les puits, vider ensuite les puits. Après le lavage (tests manuels et automatisés), éliminer toute trace de liquide dans les puits en tapotant énergiquement la microplaque face vers le bas sur du papier absorbant, afin de se débarrasser de tout résidu de tampon de lavage.

Remarque: Du liquide résiduel (>10 µl) restant dans les puits après le lavage peut interférer avec le substrat et générer des valeurs de DO faussement faibles.

Un lavage insuffisant (exemple: moins de 3 cycles de lavage, volumes de tampon de lavage trop faibles ou temps de réaction trop courts) peut aboutir à des valeurs de DO anormalement élevées.

Les positions libres sur la barrette de microplaque doivent être complétées avec des puits vides du même format que celui de la microplaque du paramètre à analyser.

Incubation du conjugué: (2^{ème} Etape)

Déposer 100 µl du conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puits de la microplaque. Couvrir la plaque finie avec le film protecteur. Incuber **30 minutes à 37°C ± 1°C**.

Lavage:

Vider les puits. Laver comme décrit ci-dessus.

Incubation du substrat: (3^{ème} Etape)

Déposer 100 µl de la solution de chromogène/substrat dans chaque puits de la microplaque. Incuber **30 minutes** à température ambiante (+18°C à +25°C), protéger de la lumière directe du soleil.

Arrêt de la réaction:

Déposer 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque dans le même ordre et avec la même cadence que l'étape de distribution de la solution du chromogène/substrat.

Lecture:

La mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à une longueur d'onde de **450 nm** et avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620 nm et 650 nm **dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction**. Avant de mesurer, agiter soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution.



Réalisation du test en utilisant des systèmes d'analyses automatisés

La dilution d'échantillon et la réalisation de test sont effectuées de façon entièrement automatique, en utilisant un appareil d'analyse. Les conditions d'incubation programmées dans les différents logiciels autorisés par EUROIMMUN peuvent légèrement varier par rapport aux libellés du mode d'emploi du dosage ELISA. Cependant, ces conditions ont été validées en respectant la combinaison entre l'Analyser I ou l'Analyzer I-2P d'EUROIMMUN d'une part, et ce dosage ELISA EUROIMMUN d'autre part. Les documents de validation sont disponibles sur demande.

L'exécution automatique de test utilisant d'autres appareils d'analyse à système ouvert entièrement automatisés est possible. Cependant, la combinaison doit être validée par l'utilisateur.

Protocole de pipetage

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C	P 6	P 14	P 22								
B	pos.	P 7	P 15	P 23								
C	neg.	P 8	P 16	P 24								
D	P 1	P 9	P 17									
E	P 2	P 10	P 18									
F	P 3	P 11	P 19									
G	P 4	P 12	P 20									
H	P 5	P 13	P 21									

Le protocole de pipetage ci-dessus est donné à titre d'exemple pour un **dosage semi-quantitatif** de 24 échantillons patients (P 1 à P 24).

Le calibrateur (C), les contrôles positif (pos.) et négatif (neg.) et les échantillons patients ont été incubés chacun dans un puits. La fiabilité du dosage ELISA peut être améliorée en dosant chaque échantillon en double.

Les puits peuvent être séparés individuellement de la barrette. Cela permet d'ajuster le nombre de puits utilisés au nombre d'échantillons qui doivent être analysés et de minimiser le gaspillage de réactifs.

Les contrôles positif et négatif servent au contrôle interne de la fiabilité des procédures du dosage. Ils doivent être dosés dans chaque série.

Calcul des résultats

Semi-quantitatif: Les résultats peuvent être évalués semi-quantitativement par le calcul d'un ratio de la DO du contrôle ou de l'échantillon patient sur la DO du calibrateur. Calculer ce ratio selon la formule suivante:

$$\frac{\text{DO du contrôle ou de l'échantillon patient}}{\text{DO du calibrateur}} = \text{Ratio}$$

EUROIMMUN recommande d'interpréter les résultats de la manière suivante:

Ratio <0,8:	négatif
Ratio ≥0,8 à <1,1:	douteux
Ratio ≥1,1:	positif



Pour les dosages en double, utiliser la moyenne des deux valeurs. Si les deux valeurs varient significativement l'une de l'autre, EUROIMMUN recommande de tester à nouveau les échantillons.

Un résultat sérologique négatif n'exclut pas une infection. Dans la phase précoce d'une infection, particulièrement, les anticorps peuvent ne pas être présents ou être présent en si faible quantité qu'ils ne sont pas détectables. Dans le cas d'un résultat douteux, une évaluation sûre n'est pas possible. S'il y a une suspicion clinique et un résultat négatif, nous recommandons une clarification au moyen d'autres méthodes de diagnostic et/ou un examen sérologique sur un échantillon prélevé ultérieurement. Un résultat positif indique qu'il y a eu un contact avec le pathogène. Dans la détection des anticorps IgM spécifiques du pathogène, la stimulation polyclonale du système immunitaire ou la persistance en anticorps peut affecter la fiabilité diagnostique des résultats positifs. Une augmentation significative du titre (supérieure à un facteur 2) et/ou une séroconversion dans un échantillon prélevé après 7 à 10 jours peut indiquer une infection aiguë. Pour étudier les changements de titre, le premier échantillon et l'échantillon suivant doivent être incubés dans des puits adjacents de la microplaque d'ELISA et dans la même série. Dans le cadre du diagnostic, les symptômes cliniques du patient doivent toujours être pris en compte en association avec les résultats sérologiques.

Caractéristiques du dosage

Calibration: Du fait qu'aucun sérum de référence international n'existe pour les anticorps de classe IgG anti-*Plasmodium* spp., les résultats sont donnés sous la forme de ratios, qui sont une mesure relative de la concentration en anticorps.

Pour toutes les séries de dosages réalisées, les valeurs de DO du calibrateur et les ratios pour les contrôles positif et négatif doivent se situer dans les limites fixées pour le lot de la production du coffret. Un certificat de contrôle qualité contenant ces valeurs de référence est inclus. Si les valeurs spécifiées pour les contrôles ne sont pas obtenues, les résultats du test peuvent être inexacts et le dosage doit être refait.

L'activité de fixation des anticorps et l'activité de l'enzyme utilisée sont dépendantes de la température. Il est donc recommandé d'utiliser un thermostat durant les trois étapes d'incubation. Plus la température ambiante est élevée (+18°C à +25°C) pendant les étapes d'incubation, plus les valeurs de DO seront élevées. Les mêmes variations s'appliquent aussi pour les temps d'incubation. Cependant, les calibrateurs sont soumis aux mêmes influences et ces variations sont largement compensées dans le calcul des résultats.

Antigène: Les puits ont été coatés avec un mélange d'antigènes cibles recombinants adaptés des cinq espèces de *Plasmodium* pathogènes pour l'humain (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*).

Limite de détection: La limite de détection inférieure est définie comme étant la valeur moyenne d'un échantillon libre de toute trace de l'analyte plus trois fois l'écart type et est le plus faible titre en anticorps détectables. La limite de détection inférieure de l'ELISA Anti-*Plasmodium* (IgG) est un ratio de 0,04.

Réaction croisée: La réactivité croisée de l'ELISA Anti-*Plasmodium* (IgG) a été évaluée dans une étude réalisée sur 153 sérums patients qui étaient positifs soit pour les ANA, les facteurs rhumatoïdes, *Giardia lamblia*, *Leishmania*, *Leptospira*, *Schistosoma mansoni*, *Trichomonas*, *Trypanosoma cruzi* ou *Toxoplasma gondii*. 22 autres échantillons ayant pour origine des patients avec une infection EBV aiguë. Seulement deux sur un total de 175 échantillons ont été trouvés positifs en utilisant l'ELISA Anti-*Plasmodium* (IgG). Un aperçu des résultats est présenté dans le tableau suivant.



Facteurs d'influence possible	n	Positif ELISA Anti-Plasmodium (IgG)
Infection EBV aiguë	22	4,5%
Anticorps divers (ANA)	35	2,9%
Giardia lamblia	10	0%
Leishmania	9	0%
Leptospira	17	0%
Facteur rhumatoïde	37	0%
Schistosoma mansoni	10	0%
Trichomonas	10	0%
Trypanosoma cruzi	15	0%
Toxoplasma gondii	10	0%

Interférence: Avec cet ELISA aucune interférence n'a été observée avec des échantillons hémolysés, lipémiques ou ictériques pour des concentrations allant jusqu'à 10 mg/ml pour l'hémoglobine, 20 mg/ml pour les triglycérides et 0,4 mg/ml pour la bilirubine.

Reproductibilité: La reproductibilité du dosage a été étudiée par détermination des coefficients de variation (CV) intra- et inter-dosage en utilisant 3 échantillons. Les CVs intra-dosage sont basés sur 20 déterminations et les CVs inter-dosage sur 3 déterminations réalisées sur 10 séries différentes.

Variation Intra-Dosage, n = 20		
Echantillon	Moyenne (Ratio)	CV (%)
1	2,5	2,3
2	3,5	3,2
3	5,1	3,1

Variation Inter-Dosage, n = 4 x 6		
Echantillon	Moyenne (Ratio)	CV (%)
1	2,6	3,4
2	3,5	2,4
3	5,2	3,1

Spécificité et sensibilité:

24 échantillons pré-caractérisés (INSTAND et Reference Institute of Bioanalytic (RfB)) ont été examinés avec l'ELISA Anti-Plasmodium (IgG) d'EUROIMMUN. La sensibilité atteint 100%, avec une spécificité de 100%. Les résultats douteux n'ont pas été inclus dans le calcul.

n = 24		INSTAND/RfB		
		positif	douteux	négatif
ELISA Anti-Plasmodium (IgG) d'EUROIMMUN	positif	9	1	0
	douteux	0	0	0
	négatif	0	0	14

113 échantillons pré-caractérisés (origine : Europe ; méthode de référence : ELISA d'un autre fabricant disponible sur le marché) ont été examinés avec l'ELISA Anti-Plasmodium (IgG) d'EUROIMMUN. La sensibilité atteint 100%, avec une spécificité de 100%. Les résultats douteux n'ont pas été inclus dans le calcul.

n = 113		INSTAND/RfB		
		positif	douteux	négatif
ELISA Anti-Plasmodium (IgG) d'EUROIMMUN	positif	8	0	0
	douteux	0	0	1
	négatif	0	1	103

Valeurs de référence: Les taux en anticorps anti-Plasmodium (IgG) ont été analysés avec ce test ELISA d'EUROIMMUN dans un panel de 500 donneurs de sang en bonne santé. Avec un ratio seuil de 1,0 ; 2,0% des donneurs de sang ont été trouvés positifs en anti-Plasmodium (IgG).



Signification clinique

Le paludisme est une maladie fébrile provoquée par un microorganisme monocellulaire du genre *Plasmodium*. A ce jour, cinq espèces de *Plasmodium* sont connues pour causer le paludisme chez les humains : *Plasmodium falciparum* (Paludisme tropical), *Plasmodium vivax* et ovale (Paludisme tierce), *Plasmodium malariae* (Paludisme quarte) et *Plasmodium knowlesi*.

La distribution géographique des pathogènes du paludisme varie grandement dans les régions endémiques, en particulier en Afrique dans le sud du Sahara, mais aussi en Asie et en Amérique Centrale et du Sud. *P. falciparum* est trouvé principalement dans les régions tropicales et subtropicales, de même que *P. malariae*, et est considéré comme le pathogène le plus important des cinq espèces de *Plasmodium*. *P. ovale* et *P. vivax* apparaissent principalement dans les climats tempérés (Moyen Orient). *P. knowlesi* a été identifié jusqu'à présent en Asie du Sud Est (ex : Malaisie, Bornéo et Thaïlande) et a son réservoir naturel chez les macaques. Ces dernières années, cependant, le nombre d'évolution grave d'infections par *P. knowlesi* a augmenté chez les humains.

Toutes les cinq espèces de *Plasmodium* pathogènes pour l'humain sont transmises par les moustiques femelles du genre *Anophèle*, qui a besoin de sang humain pour l'oogenèse. Durant un repas sanguin, un moustique femelle *Anophèle* infecté par le *Plasmodium* inocule des sporozoïtes dans l'hôte humain. Les sporozoïtes infectent les cellules du foie et se transforment en schizontes, qui éclatent et libèrent des mérozoïtes dans la circulation sanguine. Les infections par *P. vivax* et *P. ovale* sont caractérisées par un stade supplémentaire appelé "hypnozoïte". Les hypnozoïtes peuvent rester sous forme dormante dans le foie pendant des semaines ou même des années, provoquant des rechutes quand ils libèrent des mérozoïtes dans le sang. Après la réplication initiale dans le foie (schizogonie exo-érythrocytaire), les parasites se multiplient dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire). Les mérozoïtes infectent les cellules sanguines et se transforment en trophozoïtes en forme d'anneau. Ceux-ci deviennent adultes sous la forme de schizontes qui éclatent et libèrent des mérozoïtes en retour. Ces stades sanguins sont responsables des manifestations cliniques du paludisme.

Quelques parasites se différencient en stades érythrocytaire sexuel (gamétocytes). Ces gamétocytes, qui peuvent être mâle (microgamétocytes) ou femelle (macrogamétocytes), sont ingérés par le moustique *Anophèle* au cours de l'aspiration du sang. Dans le moustique, les parasites se multiplient par reproduction asexuée. Les microgamètes et les macrogamètes s'unissent dans l'intestin du moustique où ils produisent des oocystes. Les oocystes se développent, éclatent et libèrent des sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires du moustique pour être injecté dans un nouvel hôte humain. Les transfusions sanguines sont une autre voie de transmission des *Plasmodium*.

Le temps d'incubation pour le paludisme est de 8 à 40 jours selon les espèces de *Plasmodium*. Les premiers symptômes sont de la fatigue, une perte d'appétit, des douleurs articulaires et des migraines. Une anémie et une splénomégalie apparaissent et causent parfois des dommages au cerveau ou au tractus gastro-intestinal. La destruction récurrente des érythrocytes provoquent des crises de paludisme, qui sont caractérisées par des frissons, de la fièvre et des sueurs. La fréquence des crises dépend du temps nécessaire pour qu'une nouvelle génération de parasites se développe dans le corps. Cela peut prendre un jour (Paludisme quotidien, infection avec deux parasites en même temps), trois jours (Paludisme tierce), quatre jours (Paludisme quarte) ou quelque durée que ce soit (Paludisme tropical).

Une complication arrivant fréquemment au cours de la maladie et appelé paludisme cérébral, dans lequel la circulation du sang dans les capillaires du cerveau est bloquée par les érythrocytes infectés. Cela conduit en premier à des déficiences neurologiques et dans les stades avancés au coma. Les défaillances multiples des organes internes peuvent éventuellement conduire à la mort de la personne. *P. falciparum* et *P. vivax* provoquent la majorité des infections fatales du paludisme.

Une infection au paludisme pendant la grossesse peut conduire à une anémie, une naissance prématurée ou une maturité réduite du fœtus. Il est à souligner que la majorité des femmes enceintes qui vivent dans les régions endémiques comme l'Afrique sont asymptomatiques ou montrent des symptômes très légers de la maladie.

Le diagnostic du paludisme aiguë est basé sur les symptômes cliniques et la détection microscopique du parasite dans le sang (ex : "goutte épaisse" ou frottis sanguin). La détection directe avec des méthodes de biologie moléculaire telles que la PCR est généralement considéré comme insuffisamment



sensible et est donc d'usage limité pour le diagnostic du paludisme aiguë. La détermination sérologique des anticorps anti-Plasmodium est essentielle pour l'identification d'infections chroniques, asymptomatiques et silencieuses et pour le dépistage des banques de sang.

Références bibliographiques

1. Ramasamy R. **Zoonotic malaria - global overview and research and policy needs.** Front Public Health. 2 (2014) 123.
2. EUROIMMUN AG. Stöcker W, Schlumberger W, Krüger C. Alle Beiträge zum Thema Autoimmundiagnostik und Labordiagnostik der Infektionskrankheiten. In: Gressner A, Arndt T (Hrsg.) **Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.** 2. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2012).
3. WHO – World Health Organization. **WHO Malaria Report 2013.**
4. Millar SB, Cox-Singh J. **Human infections with Plasmodium knowlesi – zoonotic malaria.** Clin Microbiol Infect. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.03.017 (2015) in press.
5. Hotez PJ, Bottazzi ME, Strych U, Chang LY, Lim YAL, Goodenow MM, AbuBakar S. **Neglected Tropical Diseases among the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN): Overview and Update.** PLOS Negl Trop Dis 9 (2015) e0003575.
6. Suphavitai C, Looareesuwan S, Good MF. **Analysis of circumsporozoite protein-specific immune responses following recent infection with Plasmodium vivax.** Am J Trop Med Hyg 71 (2004) 29-39.
7. Dups JN, Pepper M, Cockburn IA. **Antibody and B cell responses to Plasmodium sporozoites.** Front Microbiol. 5 (2014) 625.
8. Frevert U1, Nacer A2. **Fatal cerebral malaria: a venous efflux problem.** Front Cell Infect Microbiol. 4 (2014) 155.
9. Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, Fullman N, Naghavi M, Lozano R, Lopez AD. **Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis.** Lancet 379 (2012) 413-431.
10. Scopel KK, da Silva-Nunes M, Malafronte RS, Braga EM, Ferreira MU. **Variant-specific antibodies to merozoite surface protein 2 and clinical expression of Plasmodium falciparum malaria in rural Amazonians.** Am J Trop Med Hyg 76 (2007) 1084-1091.
11. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, Levitz CE, Lopez AD, Murray CJ. **Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.** Lancet 380 (2013) 2071-2094.
12. Genrich GL, Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Greer PW, Barnwell JW, Zaki SR. **Fatal malaria infection in travelers: novel immunohistochemical assays for the detection of Plasmodium falciparum in tissues and implications for pathogenesis.** Am J Trop Med Hyg 76 (2007) 251-259.
13. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). **Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria.** Version August 2014
14. Badu K, Gyan B, Appawu M, Mensah D, Doodoo D, Yan G, Drakeley C, Zhou G, Owusu-Dabo E, Koram KA. **Serological evidence of vector and parasite exposure in Southern Ghana: the dynamics of malaria transmission intensity.** Parasit Vectors 8 (2015) 251
15. Mockenhaupt FP1, Bedu-Addo G, von Gaertner C, Boyé R, Fricke K, Hannibal I, Karakaya F, Schaller M, Ulmen U, Acquah PA, Dietz E, Eggelte TA, Bienzle U. **Detection and clinical manifestation of placental malaria in southern Ghana.** Malar J. 5 (2006) 119.



-
16. Bundesärztekammer. **Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie).** Zweite Richtlinienanpassung 2010.
-