

UNIVERSITE DE LIMOGES

# FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

<p><b>PREVENTION DU PALUDISME ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE</b></p>
--

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

Présentée et soutenue publiquement

Le Lundi 26 Septembre 2011

par

**Nelly KEPSEU**

Née le 5 Mars 1982 à BORDEAUX (Gironde)

JURY

Monsieur Gilles DREYFUSS, Professeur..... Président  
Mademoiselle Marie-Laure DARDE, Professeur-Praticien hospitalier ..... Juge  
Madame Voharina RAZIMBAZAFI, Docteur en Pharmacie-Praticien hospitalier..... Juge  
Madame Jeanne MOREAU, Maître de Conférences..... Juge



UNIVERSITE DE LIMOGES

# FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

<p><b>PREVENTION DU PALUDISME ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE</b></p>
--

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

Présentée et soutenue publiquement

Le Lundi 26 Septembre 2011

par

**Nelly KEPSEU**

Née le 5 Mars 1982 à BORDEAUX (Gironde)

JURY

Monsieur Gilles DREYFUSS, Professeur..... Président

Mademoiselle Marie-Laure DARDE, Professeur-Praticien hospitalier ..... Juge

Madame Voharina RAZIMBAZAFI, Docteur en Pharmacie-Praticien hospitalier..... Juge

Madame Jeanne MOREAU, Maître de Conférences..... Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---

<b><u>DOYEN DE LA FACULTE :</u></b>	Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX
<b><u>1<sup>er</sup> VICE DOYEN</u></b>	Madame Catherine FAGNERE, Maitre de Conférences
<b><u>2<sup>e</sup> VICE DOYEN</u></b>	Monsieur Serge BATTU, Maître de Conférences

**PROFESSEURS :**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

### **MAITRES DES CONFERENCES**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN –GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES INFORAMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES INFORAMATIQUE

**SIMON** Alain                      CHIMIE GENERALE ET MINERALE  
**TROILLAS** Patrick                BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES INFORAMATIQUE  
**VIANA** Marylène                 PHARMACOTECHNIE  
**VIGNOLES** Philippe               BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES INFORAMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS  
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**DREYFUSS** Marie-Françoise      CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

**MARBOUTY** Jean-Michel        ANGLAIS

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles DREYFUSS, Professeur de Parasitologie à la Faculté de Pharmacie, pour le grand honneur que vous me faites en acceptant la Présidence de cette Thèse. Vous m'avez guidé dans la réalisation. Votre disponibilité et votre efficacité m'ont été d'une aide précieuse. Je vous prie de trouver le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Mademoiselle le Professeur Marie-Laure DARDE, Chef du Service de Parasitologie-Mycologie, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté juger cette thèse. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A Madame Voharina RAZIMBAZAFI, Pharmacien praticien hospitalier, pour l'honneur que vous me faites de juger ce mémoire. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance

A Madame Jeanne MOREAU, Professeur d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie, pour m'avoir fait l'honneur d'être présente dans ce jury et d'accepter de juger ce mémoire. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur des Universités Jean DUPOUY-CAMET, Praticien hospitalier, pour avoir accepté de me recevoir dans votre service de Parasitologie à l'hôpital Cochin, et me guider dans ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes très chers parents que j'aime énormément, que ce travail soit la reconnaissance de votre soutien et vos encouragements,

A ma sœur jumelle Sandrine, et future consœur, merci de cette complicité que nous avons partagé durant toutes ces années d'études à Limoges et de ta force de caractère qui m'ont permis d'avancer,

A mon petit frère Liston, merci ton affection et ta gentillesse,

A mes défunts Grands Parents, merci pour ces humbles valeurs que vous m'avez apportés,

A ma famille, pour le soutien et encouragement apportés,

A Annie, merci pour ta gentillesse, ta franchise et les conseils que tu m'apportes,

A Carole, vous m'avez donné la possibilité de m'épanouir dans mon travail. Merci pour votre gentillesse, confiance, disponibilité, encouragements et votre très grande générosité . Vos conseils me sont d'une aide précieuse. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Myriam, ma meilleure amie et aussi consoeur, à toi je dédie ce mémoire. Merci pour avoir toujours été là aussi bien pour partager les bons moments, que pour me soutenir dans les moments les plus difficiles.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : IMPORTANCE DES VOYAGES INTERNATIONAUX.....	3
CHAPITRE 2 : LE PALUDISME.....	9
CHAPITRE 3 : LUTTE ANTI-VECTORIELLE.....	22
CHAPITRE 4 : CHIMIO PROPHYLAXIE DU PALUDISME.....	28
CHAPITRE 5 : LES TERRAINS PARTICULIERS.....	46
CHAPITRE 6 : ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE.....	55
CONCLUSION.....	59
BIBLIOGRAPHIE.....	61
TABLE DES MATIERES.....	65

# INTRODUCTION

La progression des flux de voyageurs internationaux pour raison touristique ou travail, a provoqué une recrudescence des maladies d'importation. Parmi elles, on note le paludisme qui est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. On estime à plus de 2 milliards le nombre d'hommes soumis au risque palustre et à plus d'un million le nombre de décès annuels parmi les habitants des régions intertropicales, ce nombre étant sous estimé car la plupart des décès provoqués par le paludisme ne sont pas recensés formellement. Parmi les victimes, on dénombre beaucoup d'enfants et de femmes enceintes. Le nombre de morts provoquées par le paludisme est proche du nombre de morts dus au virus du Sida qui tue 2 millions de personnes par an dans le monde.

La quasi totalité des cas de paludisme diagnostiqués en France ont été contractés lors d'un séjour en dehors de la France et définit le paludisme d'importation. En 2010, on note une progression du nombre de cas de 7,5% par rapport à l'année 2009.

A l'échelle nationale, l'arsenal médicamenteux est limité à une dizaine de médicaments à titre prophylactique et le parasite résiste à certains d'entre eux. Face à la résistance accrue du parasite, les mesures anti-vectorielles doivent être renforcées, d'où l'importance du rôle joué par les professionnels de santé .

Dans ce mémoire, après avoir abordé les principales destinations des voyageurs français, étudier l'évolution dans leur comportement et faire un rappel sur le paludisme en détaillant l'épidémiologie du parasite et la clinique qui paraît importante pour le diagnostic parasitologique, nous évoquerons les moyens mis à disposition à titre prophylactique pour les français souhaitant se rendre dans un pays en zone d'endémie, à savoir les mesures anti- vectorielles associées à une chimioprophylaxie, puis nous terminerons en faisant la synthèse de tout ceci dans la conclusion.

# **CHAPITRE 1 : IMPORTANCE DES VOYAGES INTERNATIONAUX**

## **1. Importance des flux de voyages [2]**

Selon les données d'une étude Protourisme (2011), 66 % des Français ont prévu de partir en vacances en 2011 contre 72 % en 2010. Globalement, 35 % des touristes français prévoient un séjour à l'étranger en 2011. Cela représente 600 000 personnes de plus qu'en 2010 soit 14,2 millions de personnes, enfants et adultes. Ces voyages se classent en trois catégories : touristes, voyageurs professionnels et migrants [2].

En 2010, l'Europe représente plus de 60 % des séjours avec en première ligne Espagne, Grèce et Italie ; le Maghreb représente 13 %, les Amériques 11% , et l'Asie 8 % [26].

Les îles département d'Outre Mer et Territoire d'Outre Mer (DOM TOM) représentent environ 10 % des séjours. Les départements et régions d'outre mer attirent principalement les touristes de la métropole ; viennent ensuite les touristes de l'union européenne [27]. Les DROM (Départements et Régions d'Outre Mer) attirent surtout des touristes de séjour et les croisiéristes.

En long courrier, ceux qui connaissent une forte hausse sont les îles (Bali, Maurice, Maldives, Seychelles, DOM TOM), l'Asie en général et notamment la Chine, et l'Amérique avec les Etats-Unis, le Mexique et le Brésil [2]. L'Afrique progresse de 6 % avec 49 millions d'arrivée. Les îles Caraïbes, l'Océan indien, les îles de la Méditerranée connaissent une forte hausse. De même, la Thaïlande, le Vietnam, le Cambodge et l'Indonésie connaissent une forte augmentation de la fréquentation [26].

## **Evolution dans le comportement des Français**

Quatre-vingt un pour cents de ceux qui envisagent de partir à l'étranger se renseignent sur Internet, pour 33 % via les agences de voyages et 10 % via les associations et les comités d'entreprises [27].

La moitié de ceux qui réserveront un séjour à l'étranger le feront entre 2 et 3 mois à l'avance contre 40 % à moins d'un mois à l'avance. Le séjour dure en moyenne 2 à 3 semaines, 35 % des Français optant pour des vacances de un mois ou plus [27]. Les personnes préférant les séjours longs entre 3 semaines et plus d'un mois sont les jeunes inactifs habitant l'agglomération parisienne [26]. Les personnes préférant les vacances plus courtes sont les personnes âgées actives, et les habitants de la communauté rurale.

On constate que 29 % des Français partent en vacances hors saison, 24 % réservent longtemps à l'avance, 18 % optent pour une formule toute comprise, 15 % préfèrent réserver en dernière minute en vue de prix cassés [26]. La saison des courts séjours concerne la période d'Avril à Mai alors que Août représente 46 % des intentions de départs pour les vacances devant 36 % pour le mois de Juillet [27].

Parmi tous ces pays visités, on estime à un quart le nombre de pays présentant un risque sanitaire infectieux. Les voyages internationaux peuvent donc présenter différents risques pour la santé selon les besoins sanitaires du voyageur et le type de voyage qu'il entreprend. De plus, ces risques sanitaires sont élevés dans les zones où les conditions d'hébergement, d'hygiène et d'assainissement sont médiocres, les services médicaux peu développés et pas d'eau propre [4]. Parmi ces risques, on note le paludisme qui reste la première endémie parasitaire mondiale.

En effet, on recense plus de 90 pays où le risque d'exposition au paludisme existe parmi lesquelles des destinations de dernière minute proposées par les agences de voyage. On note près de 5000 cas annuels de paludisme en France Métropolitaine, chiffre le plus élevé de toutes les nations industrielles [3].

La progression des flux de voyageurs internationaux pour le tourisme ou le travail a provoqué la recrudescence des maladies d'importation. Le paludisme d'importation est en constante augmentation chez le voyageur en France. Il fait l'objet d'une déclaration obligatoire. Il est en grande partie lié aux voyageurs non immuns, aux enfants des personnes ayant migré vers des pays à zones sans risques et retournant dans les zones impaludées, et, pour plus de 70 % des cas [3], les personnes issues de l'immigration ayant visité leur pays d'origine, semi-immuns et qui ont perdu

tout ou partie de leur immunité parce qu'ils sont restés au moins six mois dans les pays où la transmission n'existe pas [4,1].

La prévention et l'information des voyageurs pour leurs séjours s'avèrent donc indispensables. Les Centres de référence (Centre national de référence de la chimio-sensibilité du paludisme CNRCP, Centre national de référence de l'épidémiologie du paludisme d'importation et autochtone CNREPIA), les agences de voyage, les professionnels de santé peuvent apporter une aide utile au voyageur en lui offrant une prévention, des informations. Cependant, c'est au voyageur qu'incombe de se renseigner afin de connaître au mieux les risques qu'il court et de prendre les dispositions nécessaires avant le début de son séjour, pendant et au retour de zone d'endémie.

## **2. Informations des voyageurs**

### 2.1 Société de Médecine des Voyages

Elle participe à la protection de la santé des voyageurs mais n'informe pas directement les voyageurs. Elle forme les professionnels de santé chargés de donner les conseils aux voyageurs. Elle regroupe les professionnels de santé tels que les médecins généralistes, pharmaciens, médecins et infirmiers des centres de 4 vaccinations et conseils aux voyageurs. Elle édite un ouvrage nommé «Médecine des Voyages- Guide d'informations et conseils pratiques».

### 2.2 Les professionnels de santé

#### 2.2.1 Les médecins généralistes

L'augmentation des échanges internationaux fait que le médecin peut être confronté dans sa pratique quotidienne à informer les voyageurs. Les motifs majeurs des voyageurs pour la consultation sont les vaccinations et la prophylaxie du paludisme.

Le médecin prescripteur doit réunir les éléments (antécédents du voyageur, interactions médicamenteuses, situation géographique, risque de résistance aux antipaludiques), qui permettent d'évaluer le risque réel d'exposition à la transmission du paludisme au cours du voyage [4]. En effet, le risque n'est pas le même selon les modalités du séjour.

Dans une dimension économique, certaines populations, notamment les familles de migrants, n'ont pas assez recours aux consultations de prévention, et dans la plupart des cas

n'accèdent pas aux soins médicaux volontairement en raison du coût élevé des médicaments antipaludiques.

### 2.2.2 Services hospitaliers de maladies infectieuses

Le voyageur peut avoir recours aux informations nécessaires à son séjour en pays tropical par le biais d'un rendez-vous avec un médecin spécialiste ou par téléphone auprès des services.

### 2.2.3 Le pharmacien d'officine

L'accès aux soins conditionne le passage obligatoire du futur voyageur à l'officine. En effet, outre le rôle de délivrance, le pharmacien d'officine participe à l'information et a un rôle important de conseil. La rencontre pharmacien -futur voyageur est l'occasion pour l'acteur de santé de donner à son client des conseils supplémentaires utiles tels que la prévention, les conseils d'hygiène...

### 2.2.4 Le rôle du voyageur

Son rôle se limite à une sensibilisation au risque du paludisme. Il conseille également au voyageur de demander un avis médical avant le départ.

## 2.3 Autres sources d'informations

### 2.3.1 Ouvrages

Les ouvrages et guides touristiques sont destinés à un large public et sont donc accessibles pour le voyageur, souhaitant obtenir des informations sur les mesures de prévention sanitaire. Le souci majeur de ces ouvrages est celui de la mise à jour de l'information car la plupart du temps, l'édition date de plusieurs années et les informations requises ne sont pas toujours conformes aux recommandations actuelles.

Cependant, il existe une documentation de référence accessible aux professionnels de santé et également au public :

- Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, édité par le Ministère de la Santé, et le Relevé Epidémiologique Hebdomadaire de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- Voyages Internationaux et Santé, édité par l'OMS, dont la mise à jour est annuelle.

### 2.3.2. Internet

De nombreux sites Internet sont disponibles, à la portée des voyageurs, leur offrant ainsi des informations complémentaires du pays auquel ils désirent se rendre.

→ sites destinés au corps médical : CHU de Rouen [www.chu-rouen.fr](http://www.chu-rouen.fr)

→ sites destinés aux données épidémiologiques :

BEH : [www.invs.fr](http://www.invs.fr)

OMS : [www.who.int](http://www.who.int)

Eurosurveillance : [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)

CDC (Center for disease Control) d'Atlanta spécialisé dans le report des épidémies dans le monde : [www.cdc.gov/travel/index.htm](http://www.cdc.gov/travel/index.htm)

→ sites destinés à un large public :

Société de Médecine de Voyages : [www.medecine-voyage.org](http://www.medecine-voyage.org)

Edisan : [www.edisan.fr](http://www.edisan.fr)

Docteur vacance : [www.docteurvacances.com](http://www.docteurvacances.com)

Ministère des affaires étrangères : [www.diplomatie.gouv.fr](http://www.diplomatie.gouv.fr)

Institut de médecine tropicale d'Anvers : [www.ishm.org](http://www.ishm.org)

[www.routard.com](http://www.routard.com), [www.mfe.org](http://www.mfe.org), [www.levoyageur.net](http://www.levoyageur.net)

## **CHAPITRE 2 : LE PALUDISME**

## 1. Définition

### 1.1. Généralités

Le paludisme est une parasitose due à des hématozoaires appartenant au genre *Plasmodium*, et qui est transmise par un Culicidae femelle du genre *Anopheles*. C'est un des fléaux de santé publique. Avec plus d'un tiers de la population mondiale exposée, le paludisme reste un problème de santé majeur : c'est la première endémie parasitaire mondiale.

La répartition géographique est liée aux conditions de survie du vecteur du paludisme, l'anophèle femelle. En effet, cette dernière a besoin pour la maturation de ses œufs de prendre des repas sanguins, d'eau et de chaleur pour la ponte car les œufs n'éclosent qu'à des températures comprises entre 16°C et 30°C [7]. Ceci permet d'expliquer que le risque d'exposition au paludisme est moindre aux altitudes supérieures à 1500 m en Afrique, 2500 m en Amérique ou en Asie. Cependant, quand les conditions climatiques sont favorables, un risque d'infection peut se produire à des altitudes supérieures à 3000 m [4]. L'anophèle femelle a une espérance de vie de 3 à 12 semaines. Seule la femelle, hémaphage, transmet la maladie et ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures.

### 1.2 Les différentes espèces de *Plasmodium*

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* mais seulement cinq de ces espèces sont impliquées en pathologie humaine.

*Plasmodium falciparum*, responsable de fièvre tierce maligne, est la principale espèce qui tue, fréquemment observée en France, responsable de plus de 80 % des cas de paludisme d'importation. Plus de 90 % des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour en pays d'endémie. On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces. La maladie sévit dans la plupart des régions tropicales du monde avec une prédominance pour *P. falciparum* en Afrique, en Nouvelle Guinée, Haïti. C'est l'espèce la plus largement répandue

dans le monde (figure 1) et qui est responsable de formes graves en zone d'endémie. L'espèce *P. falciparum* ne survient qu'en période chaude et humide, l'incubation étant de 7 à 12 jours [8]. Les résistances de cette espèce à certains antipaludiques sont fréquentes.

En Europe, la grande majorité (60 à 95 %) des cas dus à *P. falciparum* ont été acquis en Afrique Occidentale. *Plasmodium falciparum* est responsable de 60 à 70 % des cas de paludisme en Asie du Sud Est (90% au Cambodge, 97% au Laos), 70 à 75 % des cas aux Philippines et au Vietnam, 50% des cas en Indonésie, 40% en Inde, 12% au Népal et en Chine [13].

*Plasmodium falciparum* sévit faiblement en Amérique Centrale et sur les zones côtières de l'Amérique du Sud.

*Plasmodium vivax*, responsable de fièvre tierce bénigne, est répandu en Amérique du Sud et en Asie et coexiste avec *P. falciparum* dans de nombreuses parties du monde [4]. Cependant, *P. vivax* est beaucoup moins répandu en Afrique (figure 2). En effet, la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest possèdent des érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif qui n'ont pas de récepteur membranaire nécessaire à l'infection par *P. vivax*. Sa transmission s'arrête quand la température descend en dessous de 15°C. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours. Des rechutes sont observées pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est bénigne ; cependant des cas d'anémies chez l'enfant sont observées en zone d'endémie. La chimioprophylaxie prévient l'accès primaire mais pas les rechutes [3].

*Plasmodium ovale* est rare hors du continent africain (figure 3). Il est principalement retrouvé en Afrique de l'Ouest, ne tue pas mais peut entraîner des rechutes de 4 à 5 ans après la primo-infection. Il provoque une fièvre tierce bénigne comme *P. vivax* dont il est proche, ainsi que des accès palustres bénins. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut aller jusqu'à 4 ans [4, 7].

*Plasmodium malariae* est présent dans presque toutes les régions où le paludisme est endémique, en particulier au Sud du Sahara mais est moins fréquent. L'espèce n'est pas mortelle mais peut entraîner des accès de reviviscence jusqu'à 20 ans après la primo-infection. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité de fièvre quarte (cycle érythrocytaire de 72 heures) et par sa capacité à entraîner des accès très tardifs jusqu'à 20 ans après le retour de zone d'endémie. L'infection est bénigne par *P. malariae*, mais peut souvent être à l'origine de complications rénales [4, 7].

*Plasmodium knowlesi*, parasite du singe Macaque, est responsable dans les zones forestières d'Asie de cas d'accès palustres mortels. De rares cas ont été identifiés chez les voyageurs en Europe, Australie et Etats-Unis [4]. Cette espèce est sensible à tous les antipaludiques notamment à la simple Chloroquine [7].

Les figures suivantes rapportent la situation géographique de *P. falciparum*, *vivax* et *ovale*.

Figure 1 : Foyers à *Plasmodium falciparum* [7]

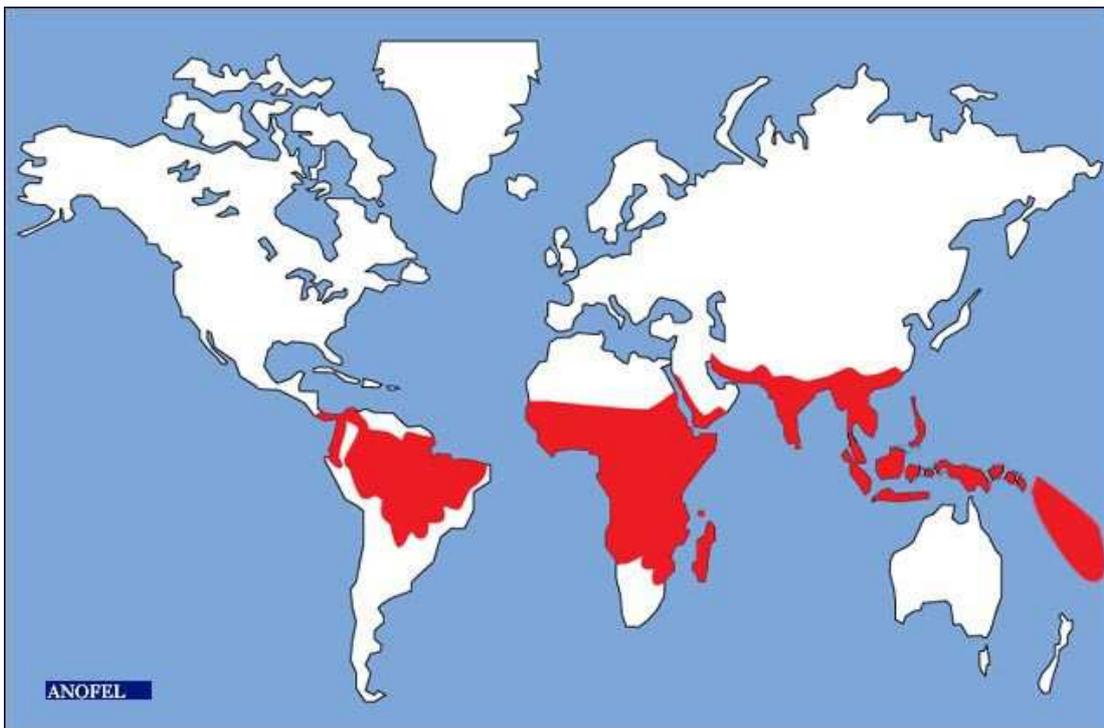


Figure 2 : Foyers à *Plasmodium vivax* [7]



Figure 3 : Foyers à *Plasmodium ovale* [7]



## 2. Epidémiologie

### 2.1 Dans le monde

Le paludisme demeure un réel problème de santé publique avec plus de 90 pays touchés. Le nombre estimé de cas de paludisme s'est accru de 233 millions en 2000 à 244 millions en 2005, mais est revenu à 225 millions en 2009 selon les données des statistiques mondiales de 2011 de l'OMS. On estime entre 1,5 et 3,5 millions le nombre de décès annuels liés au paludisme et plus de 90 % des décès dus à cette maladie surviennent en Afrique, au Sud du Sahara [13]. Le paludisme reste encore la première cause de décès infantile en Afrique Subsaharienne, tuant un enfant toutes les 20 secondes. Près de 60 % d'accès palustre dans le monde sont dus à *P. falciparum*, responsable de la létalité. Aux Etats-Unis, *P. vivax* est le principal agent isolé. En Europe, la grande majorité (60 à 95 %) des cas est lié à *P. falciparum* et 60 à 70 % des cas liés à *P. vivax* [13].

Des pays comme les Maldives, la Tunisie et les Emirats Arabes Unis ont éliminé cette maladie. Le paludisme a été éradiqué des zones anciennement impaludées d'Europe et d'Amérique du Nord. Cependant, des cas ont été diagnostiqués dans les zones non endémiques mais correspondent à des cas d'importation représentant 4600 cas en France en 2010 [3]. En effet, l'attrait des voyageurs vers les zones d'endémie, l'absence de prophylaxie systématique durant et après le voyage, et surtout la rapidité des transports aériens pour une maladie à courte période d'incubation (7 jours en moyenne) permettent d'expliquer l'importance du problème.

### 2.2 En France

La France est la région du monde où le nombre de cas importés est le plus élevé, soixante quatorze pour cents des cas survenant chez les sujets d'origine africaine [3,8]. Ce nombre concerne également les voyageurs, touristes et les migrants. Le dernier foyer de transmission en France est apparu en Corse entre 1971 et 1972. Selon les données du Centre National de Référence pour le paludisme (CNRP), le nombre de cas importés s'élevait à 5267 en 2006 en France Métropolitaine. En 2009, ce nombre a diminué pour atteindre environ 4400 cas selon les données du CNRP. En 2010, on estime à 4600 cas environ le nombre de cas de paludisme importé, soit une augmentation de 7,5 % par rapport à 2009 [34]. La figure 4 illustre le nombre de cas de paludisme rapporté en France par le CNRP .

Selon les données du réseau Géosentinelle, les migrants sont 8 fois plus nombreux que les touristes à avoir un diagnostic de paludisme au retour de leur séjour de zone d'endémie [4]. Plusieurs facteurs expliquent cette situation : informations sur les mesures anti-vectorielles souvent négligées, migrants moins enclins à une consultation avant le départ (obstacles culturels et linguistiques rendant parfois difficile l'accès aux soins, coût de la consultation rarement couvert par l'assurance maladie, croyances divines liées aux traditions du village...), risques liés au paludisme négligés par les migrants sous prétexte qu'ils connaissent bien leur lieu d'origine, séjours dans les zones rurales et isolées, départs précipités pour cause de décès ou problème familial.

Le paludisme reste endémique dans 2 zones de la France, la Guyane et les collectivités territoriales de la Mayotte [34]. En Guyane, la tendance est à une légère hausse, passant de 3291 cas en 2007 à 3345 cas en 2009 (figure 5). L'espèce plasmodiale la plus fréquemment présente est *P. falciparum* avec 51,4 % des cas suivie de *P. vivax* avec 49,6 % des cas pour l'année 2009. En Mayotte, la tendance est à la baisse concernant le nombre de cas autochtones sur l'île atteints du paludisme passant de plus de 600 cas en 2003 à 88 cas déclarés en 2009 (figure 6).

A la Réunion, il s'agit du paludisme d'importation avec 684 cas importés de 2003 à 2008, en provenance de Madagascar, d'Afrique du Sud et des Comores [8].

Les figures suivantes 4, 5 et 6 illustrent le nombre de cas de paludisme rapporté jusqu'en 2009 en France Métropolitaine, Guyane et en Mayotte.

Figure 4 : Nombre de cas de paludisme diagnostiqués en Métropole rapporté par le CNRP [34]

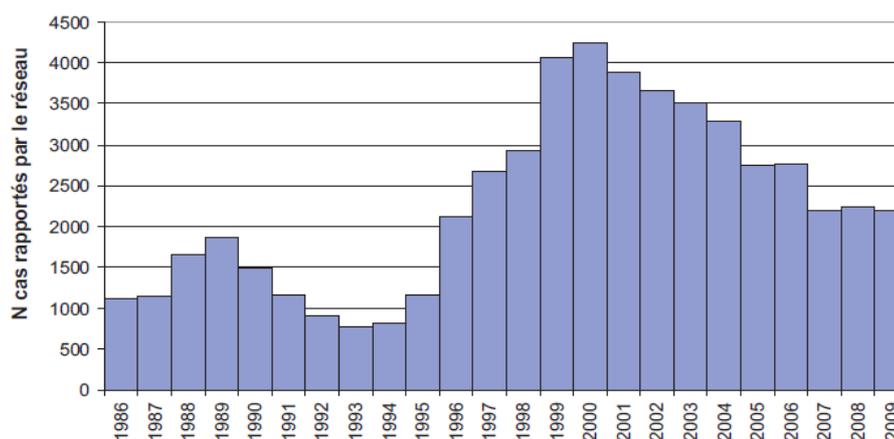


Figure 5 : Nombre de cas confirmés déclarés de paludisme par an, département de la Guyane 1999-2009 [34]

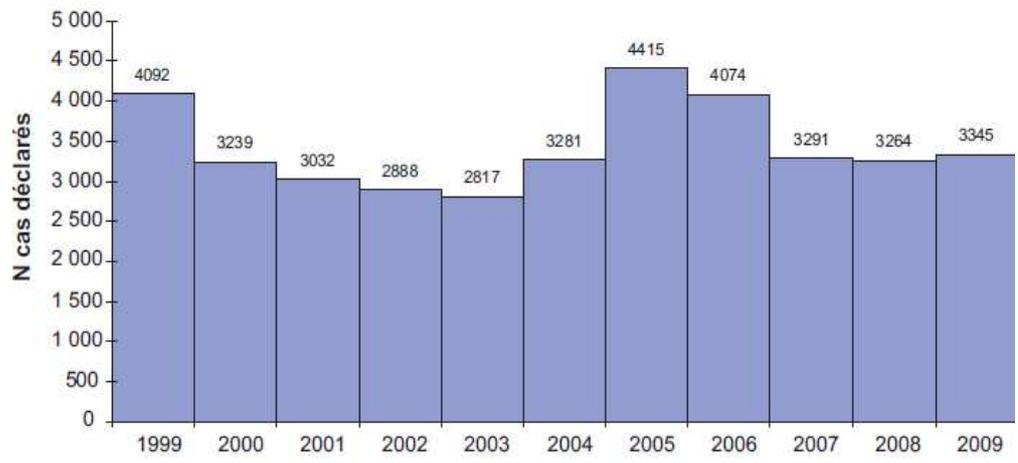
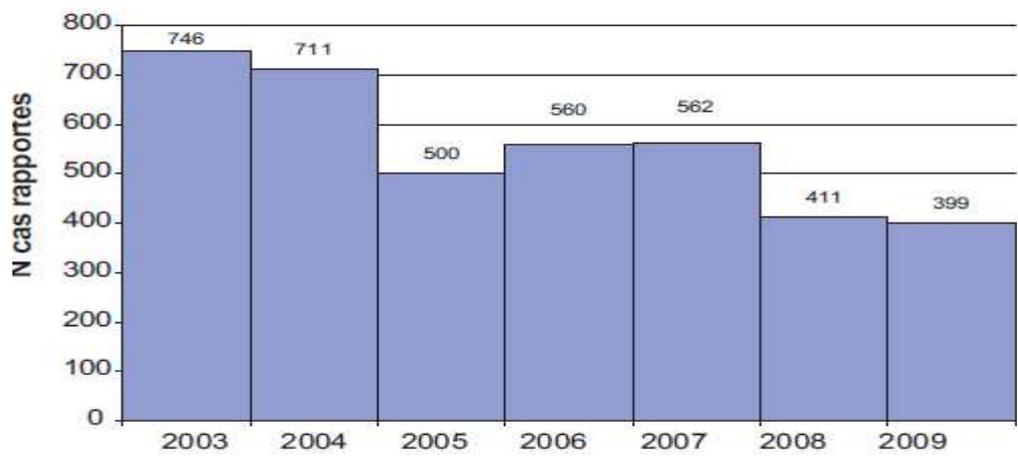


Figure 6 : Nombre de cas confirmés déclarés de paludisme à Mayotte de 2003 à 2009 [34]



### 3. Cycle de développement du parasite

Le cycle comporte de nombreuses étapes (figure 7). En effet, il se déroule successivement chez l'homme et l'anophèle. Chez l'homme, le cycle est lui-même divisé en 2 phases qui sont :

- la phase hépatique qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase érythrocytaire correspondant à la phase clinique de la maladie.

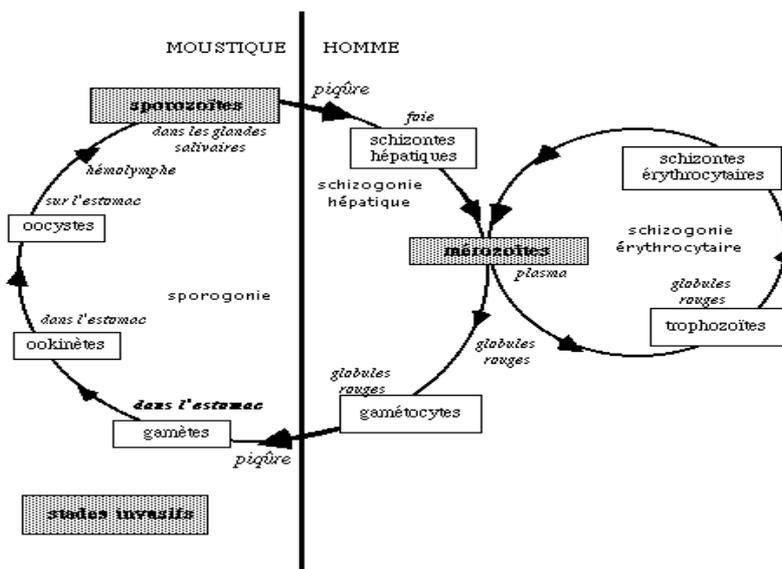


Figure 7 : Cycle de développement de Plasmodium [36]

#### → Schizogonie pré-érythrocytaire :

L'inoculation du parasite chez l'homme se fait par une piqûre de moustique femelle, hématophage, du genre *Anopheles*. Le parasite, sous forme de sporozoïtes, reste pendant une trentaine de minutes dans la peau, la lymphe et le sang. Après destruction par les macrophages, certains pénètrent dans les hépatocytes. C'est la phase hépatique, cliniquement asymptomatique. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires, qui après maturation, éclatent et libèrent une centaine de mérozoïtes dans le sang (figure 7) [7].

Dans le cas d'une infection à *P. vivax* et *P. ovale*, une schizogonie érythrocytaire retardée (hypnozoïtes ou sporozoïtes quiescents) peut entraîner la libération de mérozoïtes dans le sang plusieurs mois après la piqûre de moustique.

→ **Schizogonie érythrocytaire :**

Ensuite, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. A ce niveau, les mérozoïtes se différencient dans l'érythrocyte en anneau, puis en trophozoïtes, stade à partir duquel une intense phase de réplication commence. Dans l'hématie, le *Plasmodium* à l'état trophozoïte, se nourrit d'hémoglobine en laissant un résidu noirâtre caractéristique, l'hémozoïne. Après un certain nombre de divisions, il se transforme en schizonte érythrocytaire, qui après segmentation, montre une forme caractéristique en rosace (espèce *malariae*). La durée du cycle prend 48 à 72 heures suivant l'espèce. Quand la rosace éclate, il y a libération de 8 à 32 mérozoïtes érythrocytaires qui pénètrent dans de nouveaux globules rouges sains et, à ce niveau, débute un nouveau cycle de réplication [6].

Tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment entraînant la destruction de globules rouges de manière synchrone, toutes les 48 heures (fièvre tierce *P. falciparum*, *vivax* et *ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte pour *P. malariae*).

→ **Gamétogonie :**

Certains mérozoïtes subissent une maturation (environ une dizaine de jours), ils grossissent dans l'hématie sans division du noyau qui devient volumineux (hémozoïne abondante) et se différencient en gamétocytes mâles et femelles.

→ **Chez l'anophèle femelle :**

Ces gamétocytes se transforment en gamètes, qui fusionnent pour donner un oeuf libre, mobile, ookinète. Ce dernier quitte la lumière digestive, se fixe sur la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de cet oocyste et produisent des sporozoïtes, qui après maturation migreront vers les glandes salivaires du moustique [7]. Les gamétocytes peuvent persister plusieurs semaines chez l'homme après la guérison. La chimio-prophylaxie prévient la clinique mais n'empêche pas l'impaludation.

#### 4. Clinique

Les limitations d'accès aux examens relatifs à la mise en évidence du parasite rendent le diagnostic de certitude parfois difficile dans les zones d'endémies. L'identification sur les critères cliniques est donc indispensable pour orienter au mieux le traitement. Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses. La maladie débute par une fièvre 8 à 30 jours après l'infection dans 20 à 70 % des cas. Cependant, la fièvre est absente à l'arrivée chez 30 à 56 % des patients [13]. Des signes cliniques tels que fièvre, tremblements et sueurs peuvent apparaître. La répétition de ces cycles dépend de l'espèce du parasite et est synchronisée avec la multiplication des parasites et l'éclatement des globules rouges, ayant pour conséquence une anémie [7].

Le paludisme chez le sujet immun se caractérise par une fièvre progressivement croissante qui devient continue, tandis que chez le sujet non immun, on observe des accès de fièvre tous les 2 jours pour *P. vivax* et *P. ovale* (fièvre tierce bénigne), tous les 3 jours pour *P. malariae* (fièvre quarte) et une fièvre tierce maligne pour *P. falciparum*. D'autres signes non spécifiques tels que maux de tête, douleurs musculaires, asthénie, vomissements, diarrhée, peuvent être signalés.

Chez *P. falciparum*, la schizogonie érythrocytaire se déroule dans les capillaires viscéraux profonds. Ainsi, les globules rouges infectés peuvent bloquer les vaisseaux sanguins irriguant le cerveau et entraîner le neuropaludisme.

#### 5. Examens complémentaires

Il existe peu d'examens complémentaires spécifiques au diagnostic du paludisme.

Les différents examens mettent en évidence la thrombopénie, l'anémie, l'augmentation de la bilirubinémie, l'augmentation du taux de la protéine C réactive et de la procalcitonine [13].

Thrombopénie : c'est un indice en faveur du diagnostic du paludisme, 43 à 75% des patients atteints du paludisme ont présenté cette thrombopénie.

Anémie : est la conséquence d'une hémolyse infectieuse aiguë provoquée par le paludisme. Elle est notée à l'arrivée chez 15 à 58% des patients.

Hyperbilirubinémie : sa présence associée à une thrombopénie confirme le diagnostic de paludisme.

## **6. Le diagnostic parasitologique**

Il repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang. Il existe plusieurs techniques.

### **Le prélèvement :**

Le prélèvement du sang doit être effectué avant tout traitement antipaludéen qui pourrait gêner l'observation des parasites. Il est de préférence réalisé au moment d'un pic de fièvre soit par prélèvement capillaire au bout du doigt, soit par ponction veineuse avec prélèvement contenant un anticoagulant comme EDTA ou encore au lobe de l'oreille ou talon (chez l'enfant) .

### **Le frottis mince :**

La lame est colorée selon la méthode de May Grünwald Giemsa ou par du Giemsa après fixation au méthanol. Les parasites colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges. Dans cette technique, il n'y a pas d'hémolyse. Cette technique permet d'obtenir en peu de temps, l'identification de l'espèce plasmodiale, du stade parasitaire et de la parasitémie. C'est une technique qui est largement utilisée au laboratoire. Cependant, la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse et la sensibilité est 20 à 30 fois moindre qu'avec la goutte épaisse.

### **La goutte épaisse :**

C'est une technique ancienne qui permet un diagnostic sensible même en cas de faible parasitémie. Elle consiste à analyser quelques gouttes de sang après hémolyse des globules rouges et coloration au Giemsa. Cette technique nécessite une bonne expérience car la lecture est difficile. En effet, les parasites apparaissent plus petits, les couleurs sont plus vives et les contours plus réguliers, les parasites sont libérés des hématies et donc fragilisés.

*QBC Malaria (Quantative Buffy Coat)* est basé sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome qui est l'acridine orange. C'est une technique qui donne une sensibilité équivalente à celle de la goutte épaisse, mais nécessite un

matériel spécifique très coûteux. La lecture est très facile, de l'ordre d'une minute. Cependant, ce test ne permet pas l'identification d'espèces autres que *P. falciparum* [7].

La recherche d'antigènes circulants parasitaires HRP2 (histidine rich protein) consiste en la détection de protéines spécifiques (antigènes) de *Plasmodium* en chromatographie sur un support solide. Ces tests restent très simples d'utilisation, pratiques et ont une bonne sensibilité pour *P. falciparum*. Cependant, cette technique doit être considérée comme une aide au diagnostic et ne peut pas remplacer les techniques morphologiques après coloration.

La sérologie n'est d'aucune aide pour le diagnostic de l'accès palustre ; sa positivité indique seulement un contact avec le parasite.

## **7. Modes de transmission**

La transmission du paludisme est due dans la plupart des cas à la piqûre de l'anophèle femelle. Cependant, il existe d'autres modes de transmission.

Le paludisme transfusionnel est possible car les hématozoaires peuvent résister à une température de 4°C pendant 3 semaines et pourront être transmis très facilement au receveur. C'est la raison pour laquelle on refuse les candidats ayant séjourné depuis moins de 4 ans dans un pays de zone d'endémie.

Le paludisme chez la femme enceinte est grave en début de grossesse avec un risque d'accès grave chez la mère et un avortement spontané ou une naissance prématurée. Cependant, une femme enceinte déjà immunisée va produire des anticorps nécessaires et va les transmettre à son enfant. Celui-ci sera lui même impaludé et possédera des anticorps jusqu'à l'âge de trois mois [4].

Le paludisme des aéroports concerne les villes ayant des liaisons avec les zones d'endémie. Il est rare. Sa gravité s'explique par la fréquence de *P. falciparum* infectant des individus non prémunis et un retard de diagnostic souvent important. Le transport aérien est réglementé par l'IATA (International Air Transport Association) qui est responsable de la désinsectisation.

**CHAPITRE 3 :**  
**LA LUTTE ANTI - VECTORIELLE**

La plupart des cas de paludisme en France surviennent chez les patients n'ayant adopté aucune mesure préventive contre les piqûres de moustiques ou n'ayant pas reçu de chimio-prophylaxie adaptée. Ces mesures reposent sur l'utilisation correcte de répulsifs cutanés avec une prudence chez l'enfant et la femme enceinte, la mise en place d'une moustiquaire imprégnée, et le port de vêtements longs .

## **1. Les répulsifs cutanés**

Un répulsif est une substance de synthèse qui présente une propriété répulsive vis-à-vis de l'anophèle hématophage. Par son caractère repoussant, elle limite le contact homme vecteur. Son mode d'action se résume à modifier la perception olfactive vis-à-vis de l'hôte sans toutefois tuer l'arthropode.

En effet, les moustiques femelles peuvent localiser leurs cibles dans un rayon de 100 mètres, grâce au mouvement et à la couleur des vêtements. Les moustiques se servent aussi de leurs organes sensoriels en repérant le dioxyde de carbone rejeté par les poumons [25].

Les répulsifs doivent être appliqués en couche fine sur les parties découvertes du corps, visage compris avant la tombée de la nuit. La durée de protection est en moyenne d'au moins 6 heures. Elle dépend de la nature et de la concentration de la substance active et des conditions d'utilisation. L'application des répulsifs sera renouvelée en fonction de la transpiration ou des bains et douches [3].

Un répulsif cutané doit être appliqué 20 minutes après l'application d'une crème solaire car l'utilisation de celle-ci diminue l'efficacité de protection des répulsifs [12]. Ces produits peuvent

être toxiques s'ils sont ingérés ; il convient d'éviter tout contact avec les muqueuses buccales et oculaires.

Les substances actives présentes dans les répulsifs cutanés sont considérées comme des pesticides et soumises aux procédures européennes de mise sur le marché des biocides depuis 2006 [20] .

On en distingue 4 principaux :

- Le diéthyl toluamide ou DEET, à une concentration de 20 à 50%, commercialisé depuis les années 40. Il présente une durée d'action de 6 à 8 heures. Les troubles neurologiques sont les principaux effets indésirables liés à l'application du DEET. Ces troubles ont été notifiés après une utilisation prolongée sur des surfaces étendues du jeune enfant. Ce produit présente l'inconvénient d'être un dissolvant des plastiques, vernis, verre organique de montre et de lunette [20, 9].

- Le p menthane 3,8 diol ou citriodiol, substance dérivée de l'eucalyptus, à une concentration de 20% et à une durée d'efficacité de 6 heures, ne présente pas d'effets indésirables .

- L'icardine ou KBR 3023 à une concentration de plus de 20% présente une durée d'efficacité de 4 à 6 heures.

- L'éthylbutyl acetyl amino propionate ou IR 3535 à une concentration de plus de vingt pour cents. Outre les irritations oculaires en cas de contact ophtalmique, cette molécule ne présente pas d'autres effets indésirables .

Selon les produits, les substances actives sont présentes à différentes concentrations et sont en particulier moins élevées pour les produits destinés aux enfants et à la femme enceinte. Ces produits peuvent aussi être appliqués sur les tissus pour conférer une protection. En effet, ces répulsifs appliqués sur les tissus s'évaporent très lentement, augmentant ainsi leur pouvoir d'action et conférant une protection à plus long terme .

La liste des recommandations de l'Agence de Sécurité Sanitaires des produits de santé (AFSSAPS) et des spécialités disponibles est représentée dans le tableau 1 .

Tableau 1 : Recommandations selon l'Agence de Sécurité Sanitaires des produits de santé (AFSSAPS), pour l'utilisation de répulsifs cutanés [1].

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol <sup>a</sup>	20 à 50 %	<i>Mosiguard (spray)</i>
	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel)<sup>d</sup>, Cinq sur cinq Tropic lotion<sup>e</sup> Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Moustifluid lotion protectrice jeune enfants, Moustifluid lotion protectrice zones tempérées<sup>f</sup>, Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)</i>
	DEET <sup>b</sup>	20 à 35 %	<i>Mouskito Tropic<sup>g</sup> (spray ou roller), Mouskito Trave<sup>g</sup> stick, Mouskito Tropical spray<sup>g</sup></i> <i>Insect écran peau enfant, Mousticologne spécial zones infestées (lotion)</i>
	KBR 3023 <sup>c</sup>	20 à 30 %	
> 12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente	aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50 %	Tous ceux cités + <i>Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Pikpa adultes, Repel insect adultes</i>
	+ KBR 3023 <sup>c</sup>	20 à 30 %	<i>Insect écran spécial tropiques</i>
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel), Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion),</i>

<sup>a</sup>sauf si antécédents de convulsions.

<sup>b</sup>sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).

<sup>c</sup>limiter l'utilisation consécutive à un mois.

<sup>d</sup>le fabricant le recommande à partir de 4 ans.

<sup>e</sup>le fabricant le recommande à partir de 36 mois.

<sup>f</sup>le fabricant le recommande à partir de 6 ans.

<sup>g</sup>le fabricant le recommande à partir de 5 ans.

Précautions d'emploi : Pas plus de 3 applications/jour. Eviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

## 2. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII)

Elles procurent une protection personnelle du dormeur. Elles sont installées le soir avant la tombée de la nuit .

Les pyréthrinoïdes dont la perméthrine et la deltaméthrine sont les insecticides recommandés pour l'imprégnation des moustiquaires en raison de leur rapidité d'action, leur effet excito-répulsif, les faibles doses d'utilisation et leur innocuité pour l'homme. Par leur action irritante, les

MII empêchent les anophèles femelles de se nourrir diminuant ainsi leur potentiel reproducteur. La toxicité de l'insecticide déposée sur la moustiquaire est considérée comme nulle [20,31]. La rémanence du produit est très importante de l'ordre de 2 à 6 mois, la réimprégnation devant se faire tous les 5 lavages. Des moustiquaires pré-imprégnées sont disponibles en France, en pharmacie : imprégnation par perméthrine à 2% commercialisée sous le nom de OLYSET 20G/KG ou par deltaméthrine chez PERMANET 50MG/M<sup>2</sup> un à deux mois en cas de trempage. Par ailleurs, il existe aussi des moustiquaires imprégnées industriellement, à longue durée d'utilisation et résistant à plusieurs lavages. Des ré- imprégnations sont toujours possibles bien que ces produits soient lavables 3 à 4 fois sans perdre leur pouvoir protecteur [31].

### **3. Port de vêtements longs et amples imprégnés d'insecticides**

Le port des vêtements longs et amples couvrants sont recommandés pour éviter les piqûres de moustiques le soir dès le coucher du soleil. Cette protection peut être améliorée en imprégnant les habits avec un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes principalement la perméthrine en raison de sa rémanence durant 2 mois et sa résistance à 4 à 6 lavages [31]. L'application par trempage ou pulvérisation dans une solution à 4% est recommandée.

Ils doivent être utilisés en complément de l'application d'un répulsif cutané sur les parties découvertes et pour la sécurité du voyageur ne doivent pas remplacer une moustiquaire [4].

### **4. Pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent**

Le principe des insecticides est de tuer les moustiques quand ils pénètrent dans les maisons et se posent sur les surfaces traitées. Les pulvérisations ne sont pas efficaces pour lutter contre les vecteurs qui préfèrent se poser à l'extérieur des habitations ; cependant ces pulvérisations sont efficaces pour les moustiques qui piquent à l'extérieur puis entrent dans les maisons pour se reposer après leur repas [16].

## **5. Autres modes de protection**

Une enceinte climatisée, grillages aux fenêtres, bracelets et serpentins anti-moustique seront des mesures de protection efficace. L'utilisation de diffuseurs d'insecticides permet une vaporisation de l'insecticide, conditionné en plaquettes ou en liquide, dans la pièce. Certaines plaquettes ne diffusent que pendant 4 à 6 heures. Le voyageur prendra donc la précaution de brancher le diffuseur dès l'entrée de la chambre et de renouveler la plaquette au moment du coucher. Cependant des problèmes de santé surviennent en cas d'utilisation prolongée.

## **6. Résistances des vecteurs aux insecticides**

L'action d'insecticides dans la lutte anti-vectorielle rend le vecteur cible sensible à ces produits. Cependant, des résistances aux insecticides sont observées et sont liées à la détoxification des produits par les enzymes produites par les vecteurs ou à la mutation de la cible de l'insecticide. Pour maîtriser ces résistances, la méthode la plus pratique à adopter par le voyageur consiste à alterner les insecticides de différents types [18].

**CHAPITRE 4 :**  
**CHIMIO PROPHYLAXIE DU**  
**PALUDISME**

## 1. Généralités

Une chimioprophylaxie (CP) est la prise régulière de médicaments antipaludiques à titre préventif. Pour assurer une protection du voyageur non immun se rendant en zone d'endémie, il convient d'associer aux mesures anti-vectorielles, une CP. La prise de médicaments doit être systématique avant de se rendre dans une région à risque et doit être poursuivie pendant 1 à 4 semaines après la sortie de la zone d'endémie [4]. La CP n'offre pas une protection absolue contre la maladie mais empêche son développement clinique, principalement lors de l'infection à *P. falciparum*.

Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal. En effet, le choix d'une CP tient compte de la zone visitée, de l'intensité de la transmission, des conditions et durée de séjour, âge et poids du voyageur, antécédents pathologiques, précédente intolérance aux antipaludiques, des capacités financières du voyageur [3]. Une CP prévient l'accès primaire mais n'empêche pas l'impaludation, ni les rechutes possibles dans les 2 années qui suivent l'infection. Aussi, la CP n'est pas assez efficace pour lutter contre les formes hépatiques (hypnozoïtes).

Le choix d'indiquer une CP varie selon la durée de séjour. En effet, pour un séjour supérieur à 7 jours, une CP est toujours nécessaire. Par contre, pour un séjour inférieur à 7 jours, deux cas se présentent selon le niveau du risque de transmission du paludisme [4] :

- Zone où le risque de transmission est élevé, une CP sera nécessaire.

- Zone où le risque de transmission est faible, une CP n'est pas indispensable et le choix de ne pas prescrire dépendra des conditions de séjour, des mesures prophylactiques entreprises par le voyageur. En cas de séjours répétés, une CP antipaludique prolongée est inadaptée.

## 2. Informations à recueillir avant la prescription

L'OMS fait des recommandations précises de prévention pour les voyageurs, mises à jour tous les ans.

Dans la stratégie mondiale de 1992, la CP est réservée [1] :

- aux femmes enceintes, enfants,
- voyageurs qui passent moins de trois mois en zone d'endémie et expatriés,
- sujets non immuns, originaires de zone d'endémie palustre, transplantés en zone tempérée et revenant au pays après 2 ou 3 ans.

Une enquête réalisée en salle d'embarquement des aéroports de Paris, de Mai 1995 à Avril 1996 a permis d'interroger 3446 voyageurs tropicaux français sur leur attitude chimioprophylactique [18]. Parmi ceux-ci, 2218 se rendaient dans les zones endémique de paludisme et où une CP s'impose et 1615 pour une durée inférieure à 3 mois [18].

Vingt deux pour cents de ces voyageurs ne prenaient aucune CP pour les raisons suivantes :

- ignorance de l'existence de la maladie (11,7%)
- médicaments jugés non nécessaire pour la zone visitée (35,1%)
- effets indésirables antérieurs des antipaludiques (11,1%)
- séjours jugés trop long (2,5%)
- se considèrent comme immunisés (1,4%)

Le tableau 2 montre l'influence de la source d'informations sur la CP chez les voyageurs séjournant moins de 3 mois.

Les données du Centre national de référence épidémiologique du paludisme d'importation et autochtone (CNREPIA) montrent que 91% des sujets qui ont eu un paludisme diagnostiqué en France avouent n'avoir jamais pris aucun médicament préventif .

Tableau 2 : Influence de la source d'information sur la CP chez les voyageurs séjournant moins de 3 mois [18].

<i>Source d'information</i>	<i>Source d'information en % (nombre)</i>	<i>Pourcentage de voyageurs adoptant au départ une prophylaxie pertinente (nombre)</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>
Spécialiste	16,1 (469)	93 (436)	1	
Voyagiste	4,8 (140)	94,3 (132)	1,01	0,9-1,0
Médecin du travail	5,7 (164)	90,2 (148)	1,13	0,6-2,1
Médecin généraliste	45,2 (1 312)	87,6 (1 149)	1,58	1,1-2,3
Personne	19,7 (571)	89,1 (509)	1,95	1,3-2,9
Entourage	6 (170)	79,4 (135)	3,01	1,8-5
Pharmacien	2,5 (73)	72,6 (53)	3,94	2,1-7,5
<i>Total</i>	<i>100 (2 899)</i>	<i>(2 562)</i>		

OR : odds-ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Certaines informations sont indispensables à recueillir avant la prescription [21].

- Le voyage : pays visités, destination, durée et conditions matérielles du séjour sont importants pour évaluer le risque d'exposition. La saison et l'altitude peuvent aussi être pris en compte.

- Evaluation socioéconomique : il est important d'apprécier les possibilités d'accès aux soins pendant le séjour. En effet, pour les populations les plus démunies, telles les familles de migrants, les consultations pré-voyages constituent souvent un obstacle majeur. Aussi, les spécialités commercialisées en France sont vendues à moindre coût en zone d'endémie.

### 3. Autres paramètres guidant la CP

Lors du séjour en zone d'endémie, l'habitat (rural ou urbain), la qualité de l'hébergement (climatisation, diffuseur d'insecticide, moustiquaire) sont des facteurs de risque. Le contexte épidémiologique et l'environnement doivent donc être pris en compte. En effet, un séjour en Thaïlande ou au Vietnam sans nuitée en zone forestière ne nécessite pas de prévention antipaludique. À l'inverse, certaines villes d'Inde et d'Amazonie sont de nouveau endémique pour le paludisme [12]. Il est utile de se méfier des conseils de bouche à oreille qui circulent notamment dans les groupes de touristes.

En fonction des résistances à la Chloroquine, moins fréquemment à la Méfloquine et à la quinine, en avril 1999, la 2<sup>ème</sup> Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a été amenée à diviser le monde en 4 groupes :

- Groupe 0 : pays où le risque de paludisme n'existe pas ou très limité, une CP n'est pas nécessaire (figure 8).

- Groupe 1: pays où le risque de paludisme existe (figure 8) mais absence de résistance à la Chloroquine ; ce groupe concerne quelques pays d'Amérique Centrale (le Panama, le Guatemala, le Costa Rica représentés respectivement dans les tableaux 5, 4 et 3), Proche Orient, Haïti (tableau 4) et la République Dominicaine (tableau 5).

- Groupe 2 : pays où une partie des souches plasmodiales (figure 8) est résistante à la Chloroquine, mais absence de résistance aux autres antipaludiques ; concerne Madagascar et une partie de l'Inde et du Népal (tableau 4).

- Groupe 3: chloroquinorésistance fréquente (figure 8) et résistance à d'autres antipaludiques (Proguanil, parfois Méfloquine) ; concerne le Bassin amazonien (le Brésil est représenté dans le tableau 3), toute l'Afrique intertropicale , les Comores (tableau 3) et toute l'Asie du Sud Est (l'Indonésie et le Laos représentés dans le tableau 4).

La répartition des différentes zones d'endémie est illustrée dans la figure 8 en fonction de la résistance à la Chloroquine.

Les tableaux suivants 3, 4 et 5 rapportent la situation du paludisme et l'indication de la chimioprophylaxie selon les pays et les territoires [3].

En 2006, les 7 pays du golfe de Guinée (Côte d'Ivoire, Libéria, Sierra Leone, Guinée, Guinée Bissau, Gambie, Sénégal) sont passés du groupe 2 au groupe 3.

En 2008, la Mauritanie, le Mali, le Burkina Fasso, le Niger, le Tchad sont passés dans le groupe 3 [14].

Figure 8 : Répartition des zones d'endémie en fonction de la résistance à la Chloroquine [7]

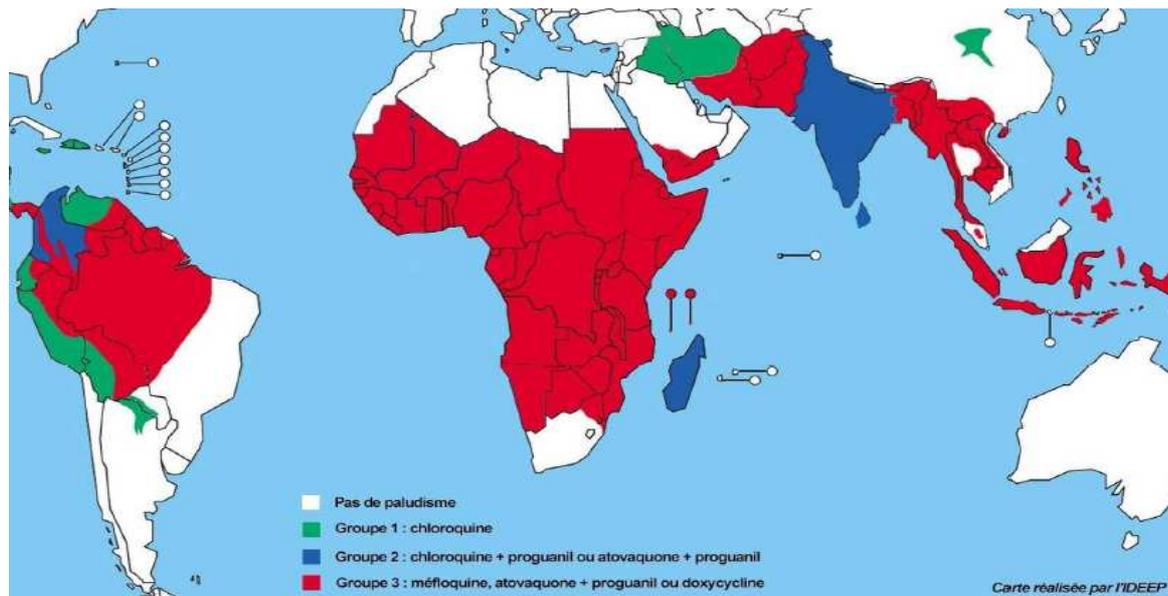


Tableau 3 : La situation du paludisme et l'indication de la chimioprophylaxie selon les pays et les territoires [3].

Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)	Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)
Afghanistan	Groupe 3	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Burundi	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie	Caimans (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Algérie	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Cambodge cf. tableau 4	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Angola	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Cameroun	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Antigua et Barbuda	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Canada	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Antilles néerlandaises	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Cap-Vert	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Arabie Saoudite	Sud, Ouest : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) - Pas de chimioprophylaxie	Chili	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Argentine	Régions rurales du Nord-Ouest et frontière avec le Paraguay : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax Reste du pays y compris les chutes d'Iguazu : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) - Pas de chimioprophylaxie	Chine cf. tableau 4	Yunnan et Hainan : groupe 3 Nord-Est : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)
Arménie	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Colombie	Amazonie : groupe 3 ; Reste du pays : groupe 2	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie
Australie	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Comores	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Azerbaïdjan	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Congo	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Bahamas	Great Exuma : zone de transmission sporadique Reste du pays : groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour - Pas de chimioprophylaxie	Cook (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Bangladesh	Dhaka : groupe 0 Reste du pays : groupe 3	- Pas de chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie	Corée du Nord	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Bahreïn	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Corée du Sud	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Barbade	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Costa Rica	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays
Belize	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Côte d'Ivoire	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Bénin	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Cuba	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Bermudes	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Djibouti	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Bhoutan	Groupe 3	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Dominique (Ile de la)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Bolivie	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 1, Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Egypte	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Botswana	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Emirats Arabes Unis	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Brazil	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie	Equateur cf. tableau 4	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie
Brunel	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Erythrée	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Burkina Faso	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Etats-Unis d'Amérique	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
			Ethiopie	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
			Fédération de Russie	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Fidji (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
			Gabon	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
			Gambie	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
			Georgie	Zone de transmission sporadique (Sud-Est du pays)	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Ghana	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
			Grenade	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
			Guadeloupe	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie

Tableau 4 : La situation du paludisme et l'indication de la chimioprophylaxie selon les pays et les territoires [3] (suite)

Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)	Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)
Guam (Ile de)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Macao	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Guatemala	Groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Madagascar	Groupe 2	- Chimioprophylaxie
Guinée	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Malaisie cf. tableau 4	Zones urbaines et côtières : groupe 0 Reste du pays : groupe 3	- Pas de chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie
Guinée-Bissau	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Malawi	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Guinée équatoriale	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Maldives (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Guyana	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Mali	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Guyane	Fleuves frontaliers : groupe 3 Zone côtière : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie	Malouines (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Haiti	Groupe 1	- Chimioprophylaxie	Mariannes (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Hawaï	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Maroc	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Honduras	Groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Marshall (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Hong-Kong	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Martinique (Ile de la)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Inde cf. tableau 4	Etats du nord-est : groupe 3 Reste du pays : groupe 2	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie	Maurice (Ile)	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Indonésie cf. tableau 4	Bali : groupe 0 Reste du pays : groupe 3	- Pas de chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie	Mauritanie	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Iran	Sud-Est : groupe 3  Reste du pays : groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)  - Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Mayotte (Ile de)	Groupe 3	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)
Iraq	Zone rurale du Nord (provinces de Duhok, Erbil et Sulaimaniya) : groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i> Reste du pays : groupe 0	De mai à fin novembre - Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)  - Pas de chimioprophylaxie	Mexique	Yucatan : groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i> Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)  - Pas de chimioprophylaxie
Israël	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Micronésie	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Jamaïque	Agglomération de Kingston : groupe 1 Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie	Mongolie	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Japon	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Mozambique	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Jordanie	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Myanmar (ex-Birmanie) cf. tableau 4	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Kazakhstan	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Namibie	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Kenya	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Nauru (Ile)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Kirghizistan	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Népal cf. tableau 4	Terai : groupe 2 Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie
Kiribati (Iles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Nicaragua	Groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)
Koweït	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Niger	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Laos	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Nigéria	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Lesotho	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Niue (Ile)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Liban	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Nouvelle Calédonie	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Libéria	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Nouvelle Zélande	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Libye	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Oman	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Ouganda	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
			Ouzbékistan	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Pakistan	Groupe 3	- Chimioprophylaxie

Tableau 5 : La situation du paludisme et l'indication de la chimioprophylaxie selon les pays et les territoires [3] (suite)

Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)	Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)
Palau (Ile)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Surinam	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Panama cf. tableau 4	Ouest : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax Est : groupe 3	– Chimioprophylaxie – Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) – Chimioprophylaxie	Swaziland	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Papouasie- Nouvelle Guinée	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Syrie	Zone de transmission sporadique	– Pas de chimioprophylaxie – Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Pâques (Ile de)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Tadjikistan	Groupe 2 Essentiellement Plasmodium vivax	– Chimioprophylaxie – Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)
Paraguay	Est : groupe 1 ; Essentiellement du Plasmodium vivax Reste du pays : groupe 0	– Chimioprophylaxie – Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) – Pas de chimioprophylaxie	Taiwan	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Pérou cf. tableau 4	Amazonie (Loreto) : groupe 3 ; Reste du pays : groupe 1 essentiellement Plasmodium vivax	– Chimioprophylaxie – Chimioprophylaxie – Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Tanzanie	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Philippines cf. tableau 4	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Tchad	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Polynésie française	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Thaïlande cf. tableau 4	Régions frontalières avec le Cambodge et le Myanmar : groupe 3 Reste du pays : zones de transmission sporadique	– Chimioprophylaxie – Pas de chimioprophylaxie
Porto Rico	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Timor Leste	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Qatar	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Togo	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
République dominicaine	Groupe 1	– Chimioprophylaxie	Tonga (Iles)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
République centrafricaine	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Trinitad et Tobago (Iles)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
République démocratique du Congo (ex-Zaire)	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Tunisie	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Réunion (Ile de la)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Turkmenistan	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Rwanda	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Turquie d'Europe	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Salvador (El)	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	– Chimioprophylaxie – Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Turquie du Sud Est	Zone de transmission sporadique	– Pas de chimioprophylaxie – Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Saint-Barthélemy (Ile de)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Tovalu (Iles)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Sainte-Hélène (Ile de)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Uruguay	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Sainte-Lucie (Ile de)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Vanuatu (Ile de)	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Saint-Martin (Ile de)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Venezuela cf. tableau 4	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 1	– Chimioprophylaxie – Chimioprophylaxie
Salomon (Iles)	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Verges (Iles)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Samoa et Samoa occidentales (Iles)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Vietnam cf. tableau 4	Bande côtière et des deltas : groupe 0 Reste du pays : Groupe 3	– Pas de chimioprophylaxie – Chimioprophylaxie
Sao Tomé et Príncipe	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Wallis et Futuna	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie
Sénégal	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Yémen	Ile de Socotra : groupe 1 Reste du pays : groupe 3	– Chimioprophylaxie – Chimioprophylaxie
Seychelles (Iles des)	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie	Zambie	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Sierra Leone	Groupe 3	– Chimioprophylaxie	Zimbabwe	Groupe 3	– Chimioprophylaxie
Singapour	Groupe 0	– Pas de chimioprophylaxie			
Somalie	Groupe 3	– Chimioprophylaxie			
Soudan	Groupe 3	– Chimioprophylaxie			
Sri Lanka	Groupe 2 Essentiellement Plasmodium vivax	– Chimioprophylaxie – Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)			

(1) Certaines distinctions entre groupes 2 et 3 n'apparaissent pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC. La classification OMS depuis 2005 définit quatre types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance. Une correspondance schématisée entre la classification OMS et la classification française peut être établie ainsi :  
 – I = groupe 1  
 – II = groupe 1  
 – III = groupe 2  
 – IV = groupe 3

(2) – Groupe 1 : chloroquine  
 – Groupe 2 : chloroquine+proguanil ou atovaquone+proguanil  
 – Groupe 3 : méfloquine ou atovaquone+proguanil ou doxycycline

(3) Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour inférieur à sept jours à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

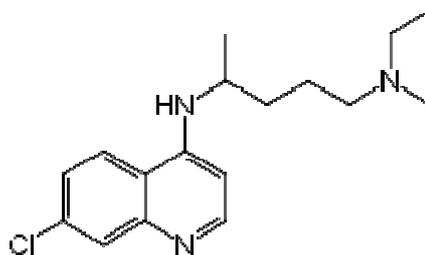
Les médicaments disponibles en prophylaxie en France sont tous sur prescription médicale, avec des coûts différents suivant les molécules utilisées et la durée du séjour. Cinq schémas prophylactiques sont recommandés et disponibles en France pour protéger les voyageurs en fonction de leur destination. La prophylaxie doit débuter la veille ou le jour de l'arrivée dans la zone endémique sauf dans le cas de la Méfloquine.

#### 4. Les antipaludiques utilisés en chimio-prophylaxie adulte disponibles en France

##### 4.1 Schizonticides érythrocytaires

Ils attaquent directement les schizontes dans la circulation générale empêchant ainsi l'infection de nouveaux globules rouges. Ils n'empêchent pas la contamination mais la survenue des accidents cliniques [24].

##### 4.1.1 Les amino 4 quinoléines



La chloroquine (Nivaquine®) est présente en France dans deux spécialités comprimés à 100 mg et 300 mg et sirop 5mg/mL.

C'est un schizonticide érythrocytaire. Ce médicament agit en traversant la membrane érythrocytaire parasitée, se concentre fortement dans la vacuole digestive du parasite [24]. La chloroquine entraîne alors une accumulation toxique pour le parasite de molécules d'hèmes (produits de dégradation de l'hémoglobine), qui entraînent la lyse du parasite.

Commercialisée depuis les années 50, son utilisation a été large. La chloroquinose résistance a été décelée dans les années 60 en Asie et vers 1978 sur le continent africain. Elle s'étend depuis sur toute l'Afrique tropicale [22].

En conséquence, un très grand nombre de zones de résistance à son action a rendu très limité son domaine d'efficacité. Cependant, la Chloroquine reste la molécule de référence des pays de groupe 1, où *P. falciparum* est chloroquinose sensible et en cas d'impaludation par *P. vivax*, *ovale* ou *malariae* [3].

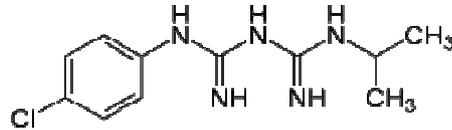
Du point de vue pharmacocinétique, l'absorption est rapide et intense, les concentrations maximales étant obtenues entre la 2<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure suivant l'administration. La prise de nourriture facilite l'absorption de la Chloroquine et augmente sa biodisponibilité. La Chloroquine se fixe dans les tissus contenant de la mélanine (peau, rétine) et dans les globules rouges. Sa concentration augmente dans les érythrocytes parasités. Sa demi-vie d'élimination est de 10 à 30 jours. L'excrétion est essentiellement urinaire et est très lente [24]. Outre son indication en prévention du paludisme, la Chloroquine est indiquée en Rhumatologie et en Dermatologie.

Des cas de résistances de paludisme à *P. vivax* ont été observés chez les sujets traités par la chloroquine en Papouasie, Nouvelle Guinée, Indonésie, Myanmar et à Vanuatu [17]. La posologie protectrice est de 100 mg par jour pendant toute la durée du séjour et elle sera poursuivie durant 4 semaines au retour ( tableau 6). Le dosage à 300 mg a été mis au point pour faciliter l'observance au traitement. En effet, à cette dose, la prise n'est plus quotidienne mais à raison de deux fois par semaine à jours fixes. Ce dosage n'est pas remboursable par la Sécurité Sociale.

Les effets secondaires le plus souvent rencontrés sont d'ordre digestifs et cutanés (prurit, nausées) [10]. En cas de traitements prolongés, on observe des pigmentations de l'ongle, rétinopathies et des opacifications cornéennes réversibles à l'arrêt des prises. Un bilan ophtalmologique est donc nécessaire avant un départ lors d'un traitement long.

#### 4.1.2. Les antimétabolites

##### 4.1.2.1. Les antifoliniques



#### Le proguanil

L'organisme humain n'a pas les enzymes nécessaires pour synthétiser l'acide folique dont il a besoin. L'acide folique doit donc être apporté par l'alimentation. Différents germes, les bactéries, le plasmodium en particulier synthétisent eux-mêmes l'acide folique et l'inhibition de cette synthèse bloque leur réplication. Le proguanil, inactif par lui-même, est une prodrogue métabolisée en cycloguanil, métabolite actif, inhibant ainsi la dihydrofolate réductase (DHFR). Les inhibiteurs de la DHFR doivent avoir une spécificité d'action suffisante vis-à-vis de la DHFR du plasmodium car cette enzyme est nécessaire aux cellules humaines normales [24].

Découvert en 1945, le proguanil (Paludrine®) a été utilisé en 1948 en Afrique par les expatriés et suivi rapidement par l'apparition de résistances de *P. falciparum* [20]. Du point de vue cinétique, son absorption est rapide. Sa demi-vie est d'environ 16h pour le proguanil et 19h pour le cycloguanil. Son élimination s'effectue principalement dans les selles et aussi par voie urinaire. Le proguanil n'a aucune action sur les hypnozoïtes [10].

Les effets indésirables sont d'ordre cutané (aphtes, dépigmentation) et intolérance gastrique. Le proguanil interagit avec les anticoagulants oraux en potentialisant l'effet de ce dernier avec pour conséquence, une élévation du risque hémorragique, d'où un contrôle fréquent de l'INR (International Normalized Ratio) [10].

#### - Association Proguanil + Chloroquine

Cette association existe soit dans la spécialité Savarine® (commercialisé depuis les années 1980) sous forme de comprimés (100 mg de Chloroquine et 200 mg de Proguanil), soit en associant les spécialités Nivaquine® 100 mg et Paludrine® 200 mg.

Ces deux médicaments pris de façon concomitante protègent efficacement le voyageur parti dans un pays de groupe 2 où la résistance à la chloroquine est encore limitée. Deux schémas de prises existent (tableau 6) :

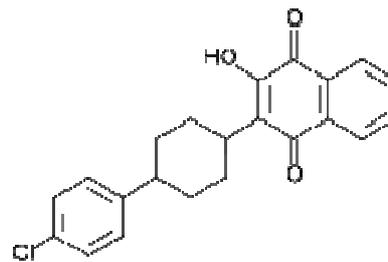
- soit séparément Chloroquine 1 cp par jour et Proguanil 2 cp par jour en une seule prise au cours d'un repas,
- soit Chloroquine + Proguanil associés dans Savarine® à raison de 1 cp par jour pour une personne de plus de 50 kg [3, 12].

Chloroquine, Proguanil et Savarine® peuvent être administrés chez la femme enceinte; nous le verrons plus tard de façon détaillée dans un prochain chapitre “les Terrains particuliers”.

La prise sera à débiter la veille ou le jour de l'arrivée dans la zone à risque et à poursuivre 4 semaines après le retour sur le sol français.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés comme les troubles gastro intestinaux, les ulcères buccaux concernent entre 9 et 40 % des patients et sont responsables de l'arrêt du traitement de prévention pour 5,1 % des patients [22].

#### 4.1.2.2. Analogue de l'Ubiquinone



Formule de l'Atovaquone

L'Atovaquone a une activité intra-érythrocytaire et aussi sur les formes intra hépatiques de *P. falciparum*. Cette molécule agit en inhibant le transfert d'électrons au niveau du complexe III chez *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* et en particulier *P. falciparum* [24]. La particularité de l'Atovaquone est qu'il n'existe pas de métabolisation hépatique ou rénale et moins de 1 % de la molécule est éliminé dans les urines. On retrouve donc plus de 94 % de cette molécule sous forme inchangée, éliminée dans les selles en 3 semaines, sa demi-vie est ainsi longue (51 à 77h ) [28]. Cette propriété explique qu'en chimioprophylaxie, l'Atovaquone ne nécessite d'être poursuivie qu'une semaine hors de zone d'endémie.

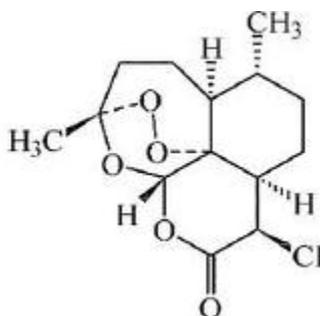
Le proguanil a une synergie d'action, non pas par son action antifolate, mais en potentialisant le mécanisme d'action de l'Atovaquone qui consiste à inhiber le potentiel de membrane mitochondriale [28] .



L'observance thérapeutique est impérative compte tenu de la demi-vie très courte du médicament. Le traitement sera initié 1 ou 2 jours avant le départ à raison de 1 cp par jour et doit être poursuivi 4 semaines au retour de la zone impaludée (tableau 6).

Photosensibilisations de la peau, aphtes, troubles gastro intestinaux, infections fongiques et vaginales sont les effets indésirables les plus fréquents [22]. L'aspect négatif d'une prophylaxie par la doxycycline reste la photosensibilisation. Néanmoins, une prise quotidienne le soir ainsi qu'une protection solaire la journée permet de limiter le risque. En cas de contre-indication, les alternatives sont la Méfloquine, Malarone® et la Savarine® [12].

#### 4.1.3. Les aryl amino alcools



La Méfloquine commercialisée sous le nom de Lariam®, cp à 250 mg, depuis 1985, est un schizonticide sanguin agissant de façon similaire à la Chloroquine. Elle est indiquée pour les voyageurs séjournant dans les pays de groupe 3. En raison de la longue demi-vie de la Méfloquine, qui est de l'ordre de 10 à 40 jours, la prise est hebdomadaire et non journalière. Le schéma prophylactique est le suivant (tableau 6) : un cp une semaine avant l'arrivée en zone d'endémie pour évaluer l'intolérance, puis un cp par semaine pendant tout le séjour et 3 semaines après le retour [12].

Sa prise hebdomadaire représente un argument important pour une bonne observance mais a aussi pour conséquence des temps prolongés de concentration sanguine, avec notamment le risque de développer une résistance en particulier dans les zones de fortes transmission [10]. En effet des zones de résistances à la Méfloquine ont été détectés en Asie du Sud-Est (Birmanie, Cambodge, Thaïlande), en Amazonie, Afrique de l'Ouest (Libéria, Nigéria, Nord du Cameroun), Afrique de l'Est (Kenya, Madagascar, Somalie, République Centre Africaine), Guyane française [22].

Les effets indésirables sont relativement fréquents, pouvant survenir plusieurs semaines après l'arrêt du traitement du fait de la longue demi-vie de la Méfloquine. Ces manifestations gênantes sont le plus souvent : confusion, agitation, vertiges, céphalées. Ces effets sont dose dépendants et sont favorisés par la prise d'alcool. Les problèmes digestifs concernent 7 à 20 % des cas [22]. Compte tenu des troubles neuropsychiques que peut engendrer la Méfloquine, celle-ci sera contre-indiquée aux personnes présentant des antécédents de dépression, convulsions, ou troubles psychiatriques [12].

En cas de contre-indication ou effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement, la Malarone®, la Doxycycline (pour enfants de plus de 8 ans, femmes non enceintes) peuvent être indiqués, ainsi que la Savarine®, à condition d'y associer les mesures de protection anti-vectorielle.

## 4.2 Schizonticide intrahépatique

### 4.2.1. La Primaquine

La primaquine est une amino 8 quinoléine, synthétisée dans les années 40 et utilisée pour la première fois au cours de la guerre de Corée par les militaires américains. Cette molécule est active sur les schizontes hépatiques, y compris les formes dormantes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et *P. ovale*.

La Primaquine est rapidement absorbée au niveau intestinal, sa biodisponibilité étant de 96 pour cents, augmentée par la prise au cours d'un repas ; sa demi-vie est d'environ 6 heures [29]. L'utilisation de la Primaquine a été proposée par le Center for Disease Control (CDC), car jugé efficace contre tous les espèces de *Plasmodium*. Sa courte demi-vie impose une prise journalière de 30 mg chez l'adulte ; ce médicament est contre-indiqué en cas de déficit en G6PD (Glucose 6 phosphate déshydrogénase) en raison du risque d'hémolyse [10].

Le traitement est à débiter la veille du départ et sera poursuivi durant tout le séjour et une semaine après le retour de zone d'endémie [29]. Son utilisation n'est pas recommandée en France [8].

### 4.2.2 La Tafénoquine

C'est une molécule de la même famille, plus efficace sur tous les stades de *Plasmodium* que la primaquine. Sa longue demi-vie d'élimination permet une prise hebdomadaire de l'ordre de 200 mg, facilitant ainsi l'observance. Cependant, comme la primaquine, elle provoque des hémolyses en cas de déficit en G6PD.

Le tableau 6 (selon les données du SPILF 2011) présente les posologies des différents médicaments utilisés en chimio prophylaxie selon le groupe d'appartenance du pays où la personne se rend.

Tableau 6 : Recommandations de schémas prophylactiques chez l'adulte en fonction des pays de destination. [1]

Pays de destination	Schémas prophylactiques	Durée
Pays du groupe 1*	Chloroquine 100 mg (Nivaquine®), une prise par jour	Séjour + 4 semaines après
Pays du groupe 2**	Chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg (Nivaquine® + Paludrine®) ou Savarine®, une prise par jour au cours d'un repas	Séjour + 4 semaines après
	ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®), une prise par jour au cours d'un repas	Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs
Pays du groupe 3***	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®), une prise par jour au cours d'un repas	Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs
	ou Méfloquine 250 mg (Lariam®), une prise par semaine	10 j avant + séjour + 3 semaines après
	ou Monohydrate de doxycycline 100 mg (Doxypalu®, Granudoxy® Gé), une prise par jour, le soir	Séjour + 4 semaines après

\* zones sans chloroquinorésistance.

\*\* zones de chloroquinorésistance.

\*\*\* zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance)

## 5. Prophylaxie des résidents non immuns en cas de séjour de longue durée

### 5.1 Généralités

La prophylaxie de sujets non immuns résidant dans les zones impaludées constitue une réflexion souvent partagée. En effet, lors de longs séjours, les futurs expatriés doivent être informés de mesures à suivre suivant leur destination. Il est important de recommander une prévention contre les piqûres de moustiques (moustiques, répulsifs...).

La Conférence de la SPILF (2007) recommande en cas de séjours longs et aux expatriés de suivre une chimio-prophylaxie pendant au moins 6 mois, celle-ci pouvant être modulée à l'aide de médecins locaux au delà de ces 6 mois (sauf pour la Malarone® faute de données). Mais la plupart

du temps, la chimio-prophylaxie est arrêtée quand le séjour se prolonge et dépasse les 3 mois. En effet, la poursuite d'une prise continue pendant des années paraît irréaliste [12].

Le recours de procéder à un traitement présomptif (ou de réserve), en cas de refus de poursuivre une chimio-prophylaxie au delà de 3 mois constitue une autre possibilité. Les militaires bénéficient d'un traitement prophylactique rigoureux sur mesure, fonction de la zone locale.

## 5.2 Le traitement de réserve

Les contraintes liées à la prise des antipaludiques dans le cadre de la chimio prophylaxie, l'observance pendant le séjour en zone d'endémie et les 4 semaines au retour du séjour, les effets indésirables liés au traitement prophylactique amènent les voyageurs à adopter le traitement de réserve ou traitement présomptif. Ce traitement doit être pris en cas de suspicion d'un début d'accès palustre. Ce traitement ne sera donc utilisé par le voyageur qu'en cas de nécessité.

Les recommandations de la SPILF stipulent de limiter ce traitement de réserve :

- aux situations d'isolement où une prise en charge n'est pas possible dans les 12 heures,
- aux séjours où les patients ne prennent pas de chimio-prophylaxie (séjours rapprochés, répétés, les expatriés) [1].

La prescription de ce traitement suppose une compréhension totale du voyageur concernant les symptômes, le schéma thérapeutique et les effets indésirables liés au traitement. Même s'il est conduit à prendre un traitement de réserve, le voyageur doit être informé de la nécessité d'un avis médical rapide, pour évaluer l'efficacité de ce traitement et confirmer qu'il s'agit bien du paludisme tout en écartant tout autre cause de fièvre. Le fait de disposer de médicaments de réserve ne dispense en aucun cas le voyageur d'adopter scrupuleusement les mesures de protection anti-vectorielles.

Les spécialités les plus adaptées pour ce traitement en zone d'endémie restent la Malarone® et l'association Arthémeter-Luméfántrine (Riamet® ou Coartem®), du fait de leur rapidité d'action, leur tolérance et leur efficacité. Le plan de prise de ces médicaments antipaludiques est détaillé dans le tableau 7. L'Halfan® (halofantrine) n'est pas recommandé dans le cadre de l'autotraitement par le voyageur du fait de sa cardiotoxicité potentielle. Un traitement par la Méfloquine peut entraîner

des troubles neuropsychiques [3]. Chez l'adulte, une étude montre que le traitement de réserve est pris à tort 8 à 9 fois sur 10 et risque de faire négliger une autre cause de fièvre, d'où l'importance de privilégier une consultation médicale [21].

Les médicaments nécessaires au traitement présomptif mais aussi dans le cadre d'une chimio-prophylaxie doivent être pris en compte sur le territoire français en raison du grand nombre de contrefaçons circulant dans les pays en voie de développement, sur Internet et dont l'origine et la composition ne sont pas garanties.

Tableau 7 : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs chez l'adulte [3]

Molécule	Posologie	Commentaires
Atovaquone-proguanil (Malarone®)	4 cp* en 1 prise par jour, pendant 3 jours	Prendre avec une collation ou un repas
Artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)	4 cp en 1 prise, 2 fois par jour, pendant 3 jours	Prendre avec une collation ou un repas À éviter chez la femme enceinte au premier trimestre

\*Cp = comprimé

## **CHAPITRE 5 : LES TERRAINS PARTICULIERS**

Dans ce chapitre sont présentées successivement les différentes catégories de patients exposés au paludisme et la conduite à tenir en cas d'infection ou pour la prévention.

## **1. Les femmes enceintes**

En pays tropical, le paludisme est l'affection parasitaire la plus fréquente qui constitue un problème majeur chez la femme enceinte, qu'il s'agisse d'une autochtone exposée depuis son enfance aux piqûres de moustiques ou d'une touriste récemment arrivée en zone d'endémie. Selon les données de l'OMS, il y aurait environ 25 millions de femmes enceintes soumises au risque de paludisme. En Afrique, entre 75 000 et 200 000 enfants naissent de femmes atteintes de paludisme avec un faible poids à la naissance. La mortalité à la naissance des enfants issus de mères atteintes du paludisme est estimée à 100 000 par an [11]. De ce fait, les femmes enceintes, particulièrement sensibles au paludisme, doivent appliquer les mesures de protection (répulsifs, MII ) tout en associant une chimio-prophylaxie suivant la zone d'endémie.

Les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes sont utilisées chez la femme enceinte du fait de leur efficacité, la toxicité de l'insecticide déposé sur la moustiquaire étant considérée comme nulle. De plus, l'AFSSAPS recommande comme seul répulsif cutané l'IR3535 chez la femme enceinte, à des concentrations de l'ordre de 20 à 35% en raison de l'absence d'effets indésirables chez le nouveau-né et le nourrisson [21]. Contrairement à la France, l'application du DEET est autorisée chez les femmes enceintes ou allaitant un enfant de plus de 2 mois en Grande Bretagne (DEET 30%), et aux Etas Unis (DEET 50%) [18].

Dans le cadre du traitement prophylactique, pour une femme enceinte souhaitant se rendre en zone de type 1, la Chloroquine peut être utilisée (tableau 8). L'association chloroquine/proguanil est prescrite dans les pays de groupe 2 ou 3. La prise se fait sous la forme soit d'un comprimé à 100 mg de Nivaquine® et de deux comprimés à 100 mg de Paludrine®, chaque jour en une seule prise, soit de l'association chloroquine/proguanil (Savarine®), un comprimé par jour [35](tableau 8) .

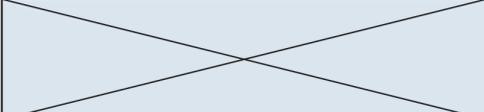
La Méfloquine reste officiellement contre indiquée, en France, au cours de la grossesse. Cependant, selon l'avis de l'OMS, la Méfloquine peut être administrée durant le deuxième et le

troisième trimestre de grossesse, les données concernant la prise de ce médicament au premier trimestre restent limitées. La Méfloquine est contre indiquée durant l'allaitement maternel [33]. La prise se fait à un cp à 250 mg par semaine à débiter 7 à 10 jours avant le départ, poursuivi 4 semaines après le retour (tableau 8).

La Doxycycline est déconseillée pendant le premier trimestre de grossesse et contre indiquée à partir du deuxième car il existe un risque de coloration de dents de lait pour un enfant qui viendrait à naître ; de plus ce médicament peut aussi être à l'origine d'une photodermatose par phototoxicité [33, 11].

Les femmes en âge de procréer mais qui ne sont pas enceintes peuvent prendre la Méfloquine ou la Doxycycline à condition d'éviter une grossesse durant la période où elles sont sous traitement, ainsi que pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la prophylaxie par la Méfloquine et une semaine après l'arrêt de la prophylaxie par la doxycycline [4, 33]. Ainsi, le médecin est conduit à proposer à ce profil de voyageurs souhaitant se rendre en zone d'endémie une contraception efficace. La découverte d'une grossesse en cours de traitement ne demande aucune précaution particulière pour les femmes recevant ou ayant reçu de la chloroquine ou du proguanil, ni d'interrompre la grossesse en cours pour les femmes traitées par la Méfloquine. La prescription de Chloroquine ou de Proguanil ne contre indique pas l'allaitement maternel ; cependant la quantité de ces médicaments présents dans le lait ne permet pas de protéger l'enfant [35].

Tableau 8 : Chimio prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte selon les groupes de chimiorésistance, 2011 [1]

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	<b>Chloroquine</b> Nivaquine® 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
Groupe 2	<b>Chloroquine + Proguanil</b> Nivaquine® 100 mg/j et Paludrine® 200 mg/j ou Savarine® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	<b>Atovaquone 250 mg</b> + <b>Proguanil 100 mg</b> Malarone® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	<b>Atovaquone 250 mg</b> + <b>Proguanil 100 mg</b> Malarone® 1 cp/j Peut être envisagée si nécessaire
Groupe 3	<b>Mefloquine 250 mg</b> Lariam® 1 cp/semaine À commencer 10 jours avant le départ, pendant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour	
	<b>Doxycycline</b> Doxypali®, 100 mg/j ou Granudoxy® Gé 100 mg/j Doxy® 100Gé 100mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	

## 2. Les enfants

Selon les données épidémiologiques référencées par le CNRP, les cas d'importation pédiatriques concernent principalement les enfants issus de familles de migrants retournant dans leur pays d'origine soit 9 enfants sur 10 [19]. On estime environ à environ 1500 le nombre de cas de paludisme pédiatrique diagnostiqué en France chaque année, 80 % étant dus à *P. falciparum*[21]

L'usage de MII, le port de vêtements imprégnés d'insectifuge ou de perméthrine et l'application d'insectifuge cutané (ou répulsif cutané), sont les 3 mesures efficaces protégeant l'enfant contre les piqûres de moustiques.

### 2.1. Protection anti-vectorielle chez l'enfant

Le seul insecticide efficace et sans danger pour l'imprégnation de moustiquaires reste les pyréthrinoïdes dont la perméthrine et la deltaméthrine. L'imprégnation est sans conséquence pour l'enfant car l'insecticide absorbé par la peau est rapidement métabolisé, ce qui modère la toxicité. Dans le cas du jeune enfant, l'emploi de moustiquaires de berceau, imprégnées de perméthrine, est le moyen de protection prioritaire. La conférence de consensus de 1999 recommande chez le jeune enfant de le laver avant de le protéger par la moustiquaire, ceci pour éliminer les répulsifs cutanés lorsque ceux-ci ont été préalablement appliqués.

Le choix d'un produit insectifuge pour protéger un enfant dépend de son âge, de la concentration en substance active, de la surface de la peau à enduire, du nombre d'applications quotidiennes et de la tolérance. Le citriodiol, le DEET, l'icardine et l'IR3535 sont les 4 substances actives recommandées par l'OMS (tableau 9).

L'utilisation du citriodiol à une concentration de plus de 20% est limitée aux enfants de plus de 30 mois par l'AFSSAPS en raison de la présence de substances terpéniques. Cependant le bénéfice risque favorable (Groupe de Pédiatrie tropicale) autorise son utilisation chez l'enfant dès 6 mois [31] (tableau 9).

L'AFSSAPS recommande l'utilisation de l'IR3535 à une concentration de plus de 20 %, aux enfants de plus de 30 mois en raison de l'absence d'effets indésirables depuis 30 ans.

Le DEET est efficace à partir de 20 % chez l'enfant de plus de 30 mois, pour une efficacité durant 4 heures ; par contre il devient attractif à faible dose. Une toxicité cutanée, urticaire de contact ou eczéma ont été rapportés suite à l'application de ce produit. L'AFSSAPS déconseille l'utilisation du DEET avant l'âge de 30 mois en raison de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cependant, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) préconise l'utilisation du DEET à partir de 2 mois si le risque de maladie grave le nécessite [31].

Chez l'enfant, le Groupe de Pédiatrie Tropicale recommande pour les enfants de moins de 30 mois :

- en dessous de 6 mois, l'abstention de tout répulsif compte tenu de l'immaturation de la BHE,
- de 6 mois à 30 mois, le DEET entre 10 à 30%, le citriodiol de 20 à 30 %, l'IR3535 à 20 % [31].

Quelque soit le répulsif, il est conseillé de limiter le nombre d'applications à 1 fois par jour en dessous de 30 mois, 2 fois par jour entre 30 mois et 12 ans, et 3 fois par jour après 12 ans (tableau 9).

Tableau 9 : Concentrations des substances actives suivant la catégorie d'âge[19]

Protection antivectionnelles de l'enfant

Catégorie d'âge	Recommandations Afssaps [14]	Recommandations Groupe de pédiatrie tropicale [15]		Nombre d'applications journalières
		Substance active	Concentration	
6 à 12 mois	Aucune substance utilisable	Citriodiol (PMD)	20 à 30 %	1
12 à 30 mois	Aucune substance utilisable	Diéthyl toluamide (DEET)	10 à < 30 %	1
		Citriodiol (PMD)	20 à 30 %	1
		Diéthyl toluamide (DEET) (IR 3535 <sup>®</sup> )	10 à < 30 % 20 %	1
Catégorie d'âge	Substance active	Concentration (%)		Nombre d'applications journalières
30 mois à 12 ans	Citriodiol <sup>a</sup> (PMD)	20 à 50		2
	IR 3535 <sup>®</sup>	20 à 35		2
	Diéthyl toluamide <sup>b</sup> (DEET)	20 à 35		2
	Icaridine <sup>c</sup> (KBR3023)	20 à 30		2
> 12 ans	Citriodiol <sup>a</sup> (PMD)	20 à 50		3
	IR 3535 <sup>®</sup>	20 à 35		3
	Diéthyl toluamide <sup>b</sup> (DEET)	20 à 50		3
	Icaridine <sup>c</sup> (KBR3023)	20 à 30		3

PMD : p-menthane 3,8 diol ; IR3535<sup>®</sup> : Éthylbutyl acétoaminopropionate.

<sup>a</sup> Sauf si antécédents de convulsions.

<sup>b</sup> Sauf si antécédents de convulsions, éviter le contact avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes. Attention, le DEET diminue d'environ un tiers l'efficacité des crèmes solaires.

<sup>c</sup> Limiter l'utilisation consécutive à un mois.

## 2.2. La chimioprophylaxie antipaludique chez l'enfant

### 2.2.1. La Chloroquine

Ce médicament est présenté sous forme de sirop à 5mg /mL, forme la plus adaptée aux jeunes enfants. La posologie est de 1,5 mg /kg/j et la prise en fonction du poids de l'enfant (tableau 10). La forme comprimé est plus adaptée pour un enfant de plus de 16 kg. L'utilisation de la chloroquine seule est efficace dans les pays de groupe 1. La prise concomitante d'un aliment sucré atténue son amertume.

### 2.2.2. Le proguanil

Cette molécule est contenue dans la spécialité Paludrine®. Le proguanil n'est pas utilisé seul mais en association à la chloroquine à une posologie de 3mg/kg/j (+ 3mg/kg/j de chloroquine) chez l'enfant de moins de 15 kg (tableau 10). Les troubles gastro-intestinaux sont les principaux effets indésirables. L'utilisation concomitante de ces 2 médicaments protège un enfant voyageant dans un pays de zone 1 ou 2. Des résistances à la chloroquine dans les pays de zone 3 ne permettent pas son utilisation dans ces pays [21].

### 2.2.3. La Méfloquine

Sa longue demi-vie ( 3 semaines environ) permet une prise par semaine à raison de 5mg/kg chez l'enfant et la prise est fonction du poids de l'enfant (tableau 10). Les effets indésirables en prophylaxie sont rares et en général bénins. Les contre indications sont les antécédents de convulsions, troubles psychiatriques et un poids inférieur à 15 kg. Il est recommandé d'effectuer deux prises préalables, 10 jours et 3 jours avant le départ pour tester la tolérance au médicament [21]. Ce traitement devra être poursuivi 4 semaines (soient 3 prises) après le retour.

### 2.2.4. L'association Atovaquone-Proguanil

La forme comprimé enfant de la Malarone® (62,5 mg d' Atovaquone et 25 mg de Proguanil) est indiquée en prophylaxie pour un pays de groupe 2 ou 3 chez l'enfant à partir de 11 kg. Ce médicament présente une bonne tolérance. Il est préférable d'écraser les comprimés chez les enfants de moins de 6 ans afin d'éviter une fausse route. A partir de 40 kg chez l'enfant, la forme adulte est recommandée, dosée à 250 mg d' Atovaquone et 100 mg de Proguanil. Le traitement doit

débuter la veille ou le jour du départ et doit être poursuivi une semaine après le retour de zone d'endémie (tableau 10).

### 2.2.5. La doxycycline

La doxycycline est indiquée en cas d'intolérance ou de contre indication aux autres médicaments indiqués en zone 2 ou 3 et elle est conseillée pour les zones de résistance à la Mefloquine. La prise de doxycycline est contre indiquée pour un enfant de moins de 8 ans. En dessous de 40 kg chez l'enfant, la prise est de 1cp/j à 50 mg, et au dessus de 40 kg, la prise est de 1cp/j à 100 mg, à débiter la veille ou le jour du départ (tableau 10). Pour limiter les effets secondaires digestifs et cutanés, notamment photosensibles, on conseille de prendre le traitement le soir au cours du repas au moins une heure avant le coucher. Ce traitement protège les enfants voyageant en zone 2 ou 3 [21].

### 2.3. Schémas prophylactiques chez l'enfant

Pour un pays de groupe 1, la Chloroquine peut être prescrite seule. Pour les pays de groupe 2, l'association Chloroquine et Proguanil est recommandée chez l'enfant ou la Malarone® pour un enfant de plus de 11 kg et si le séjour fait moins de 3 mois. Pour un séjour dans un pays de groupe 3, on préférera la Mefloquine en l'absence de contre indication, la Malarone® en l'absence des réserves notifiées ci-dessus, ou la doxycycline si l'enfant a plus de 8 ans. Pour un enfant de moins de 9 kg, seule la Chloroquine est indiquée. Il convient donc de renforcer le traitement prophylactique par l'association de mesures anti-vectorielles, les moustiquaires imprégnées notamment. Cependant, la conférence de Consensus SPILF de 2007 recommande la prescription, hors AMM, de la Mefloquine ou d'Atovaquone-Proguanil pour les enfants à partir de 5 ans.

Tableau 10 : Chimio prophylaxie du paludisme chez l'enfant en France, 2011 [21]

Molécule	Présentation	Posologie	Commentaires, durée, indications
Nivaquine® (chloroquine)	Sirop à 25 mg = 5 ml Cp* sécables à 100 mg	1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j 8,5 à 16 kg : 25 mg/j 16 à 33 kg : 50 mg/j 33 à 45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 1 (et du groupe 2 en association avec le proguanil)
Paludrine® (proguanil)	Cp sécables à 100 mg	3 mg/kg/j 9 à 16 kg : 50 mg/j 16 à 33 kg : 100 mg/j 33 à 45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 2
Lariam® (méfloquine)	Cp sécables à 250 mg	5 mg/kg/semaine 15 à 19 kg : ¼ cp/sem 19 à 30 kg : ½ cp/sem 30 à 45 kg : ¾ cp/sem	Contre-indications : convulsions, troubles neuro-psychiatriques Déconseillé : pratique de la plongée À commencer 10 jours avant le départ, pendant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 3
Malarone Enfants® (atovaquone-proguanil)	Cp à 62,5 mg/25 mg	5 à < 7 kg : ½ cp/j (hors AMM) 7 à < 11 kg : ¾ cp/j (hors AMM) 11 à < 21 kg : 1 cp/j 21 à < 31 kg : 2 cp/j 31 à ≤ 40 kg : 3 cp/j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour Durée : 3 mois consécutifs maximum Pays du groupe 2 et 3
Malarone® (atovaquone-proguanil)	Cp à 250 mg/100 mg	1 cp/j poids > 40 kg	
Doxycycline Doxypalu®  Granudoxy® Gé Doxy® 50 Gé Doxy® 100 Gé	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécables à 100 mg Cp à 50 mg Cp à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j  ≥ 40 kg : 100 mg/j	Contre-indication : âge < 8 ans Prendre au dîner À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 3

\* Cp = comprimé. Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés

### 3. Les personnes âgées

Les personnes âgées voyagent et voyageront de plus en plus. Le bon sens invite le médecin ou le pharmacien d'officine à donner des conseils à ce profil de sujet déjà polymédicamenté pour une prophylaxie de paludisme et à reprendre l'examen d'un voyage en fonction du lieu, de la saison de la durée. En vue d'une chimio-prophylaxie, quatre médicaments sont proposés en France : Chloroquine, Savarine®, Méfloquine et la Doxycycline. On considère que les posologies sont celles de l'adulte.

#### **4. Sujet infecté par le VIH**

Des parasitémies plus importantes chez des patients sidéens ont été rapportées ; cependant il ne semble pas y avoir de risque particulier de paludisme lié à ce terrain. Les mesures de protection habituelles contre les moustiques doivent être respectées. La seule recommandation de précaution concerne le ritonavir. La prise de l'AZT (Azido thymidine), anti-rétroviral diminuant l'absorption digestive de la Doxycycline, il est conseillé d'espacer les prises. Des cas d'hypoglycémies ont été rapportés chez ce profil de sujets suivant un traitement de prévention par la Méfloquine [35].

#### **5. Paludisme et peau**

Des accidents allergiques sont possibles avec la totalité des médicaments utilisés en prophylaxie La photosensibilisation survient surtout avec la prise de la Doxycycline. Un psoriasis déjà pré-existant peut être aggravé par la prise de Chloroquine.

**CHAPITRE 6 :**  
**ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**  
**DANS LA PRISE EN CHARGE**

Le pharmacien est le premier acteur de santé dans le conseil aux voyageurs. L'officine est un passage obligé pour le futur voyageur désirant se rendre à l'étranger. C'est l'occasion pour le pharmacien de prévenir le voyageur de certains désagréments et de lui donner des conseils pour y faire face.

Dans la pratique, il existe plusieurs types de conseils dans le milieu officinal en vue de satisfaire le patient dans la prise en charge du paludisme

→ Conseils face à une demande spontanée :

Le conseil est utile dans une démarche de prise en charge du voyageur. En effet, il repose sur la dispensation de produits de santé complémentaires en officine.

Dans le cas du paludisme, les produits sont multiples et doivent être conseillés clairement, avec méthodologie au patient, en fonction de son profil, pour ne pas l'embrouiller d'informations qu'il ne retiendrait pas.

En résumé, les objectifs dans le conseil sont :

- efficacité
- professionnalisme
- personnalisation du conseil
- fidélisation du client

Prenons l'exemple d'un patient qui vient spontanément acheter un spray anti moustique pour compléter sa trousse à pharmacie avant de se rendre dans un pays en zone d'endémie. Le pharmacien se doit de lui poser certaines questions pour conseiller au mieux le patient et l'aider dans l'orientation du choix du produit.

- Où partez-vous ? indique si une prophylaxie médicamenteuse est nécessaire
- Partez-vous seul ? permet de mettre en garde sur les produits contre-indiqués pour certains profils de voyageurs (enfants, femme enceinte....)
- Quelles sont les conditions d'hébergement ? permet d'insister sur les mesures hygiéno- diététiques et anti vectorielles
- Possédez-vous une crème solaire ? permet de rappeler les méfaits de l'application concomitante d'une crème solaire et d'un répulsif cutané.

→ le conseil associé à une ordonnance

Le rôle du pharmacien ne se limite pas seulement à la dispensation de médicaments prescrits. Ses compétences et son savoir lui confèrent le rôle dans la dispensation dynamique et non passive. Le conseil associé à une ordonnance s'inscrit dans ce cadre .

En effet, lorsqu'il prescrit un traitement, la plupart du temps, le médecin ne va qu'à l'essentiel et ne prend pas le temps de donner à son patient les conseils pour le voyage, ce qui laisse au pharmacien toute la place lors de la délivrance de médicaments.

Prenons l'exemple d'un patient qui se rend en officine avec une ordonnance de Savarine®. Plusieurs conseils sont utiles de donner au patient :

→ informations concernant le médicament :

Face à une ordonnance médicale, le professionnel de santé doit avoir un esprit d'analyse et doit donner des informations sur le bon usage du médicament que le médecin aurait omis de mentionner.

- Rappel de posologie, plan de prise du traitement
- Vérifier que le médicament prescrit correspond exactement au groupe de pays dans lequel se rend le patient

- Adaptation de la forme galénique prescrite en fonction du profil du futur voyageur
- Mise en garde sur les éventuels effets indésirables et contre indications.

→ Conseils sur le besoin du patient

- Protection solaire, mal de transport (nausées, vomissements ....)
- Décalage horaire
- Vérification sur la mise à jour des vaccinations

→ Rappel sur les mesures hygiéno-diététiques :

Ceci se fait au comptoir au contact du patient.

→ Rappeler l'importance des mesures de prévention du paludisme

Il revient au pharmacien de rappeler à son patient le rôle primordial que joue la prophylaxie mécanique et médicamenteuse dans les pays concernés par le paludisme.

Le professionnel de santé doit insister sur l'observance thérapeutique. Pour cela, il doit avertir le patient des dangers liés à l'inobservance mais doit aussi appuyer sur le fait qu'une CP adaptée et suivie correctement expose à un moindre risque de développer un paludisme grave.

# **CONCLUSION**

Le paludisme demeure, à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle, un problème majeur de santé publique. Il touche plus de 90 pays majoritairement les pays en voie de développement, et plus d'un tiers de la population mondiale est exposée. On estime de 300 à 500 millions le nombre de cas annuels de paludisme. Il tue un enfant toutes les 20 secondes en Afrique.

En France, en 2010, le nombre de cas de paludisme d'importation a augmenté de 7,5 % par rapport à 2009, selon les données du Centre National de Référence. De plus, le nombre de cas survenant chez les sujets d'origine africaine résidant en France ou arrivant d'Afrique a augmenté de 4 % par rapport à l'année 2009. Cet accroissement est probablement la conséquence de la carence de messages préventifs reçus par cette population, des coûts élevés des chimio-prophylaxies et des conditions de séjour.

Pour permettre d'endiguer le problème, des efforts de lutte doivent être renforcés, basés sur une diffusion d'informations de la maladie par des organismes d'accueil de proximité dans les quartiers facilement accessibles pour le futur voyageur, la nécessité de consulter un médecin rapidement au retour de zone d'endémie, une sensibilisation sur les moyens de prévention.

Les professionnels de santé jouent un rôle majeur et se doivent de se tenir informés des recommandations sanitaires régulièrement mises à jour, et fonction des zones de chloroquino-résistance régulièrement actualisées ; ils pourront apprécier la pertinence de la chimio-prophylaxie choisie pour le futur voyageur.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] ANONYME. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum* . (12<sup>e</sup> Conférence de consensus thérapeutique anti infectieux de la SPILF). SPILF, 1999. Disponible sur : [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/palu99.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/palu99.pdf).
- [2] ANONYME. Les pays les plus visités dans le monde. Actualités voyages-Statistiques. Disponible sur : <http://www.levoyageur.net>
- [3] ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs BEH, 2011, 18, 214-223.
- [4] ANONYME. Voyages internationaux et Santé 2011. Disponible sur : <http://www.who.int/ith/index.html>.
- [5] ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs BEH, 2006, 24, 154-174
- [6] ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs BEH, 1997, 26, 119 .
- [7] Association française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Anofel, 2007. Disponible sur <http://www.uvps.uni-paris5.fr/campus-parasitologie>.
- [8] AUBRY P. Paludisme actualités 2010. Disponible sur <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.htm>
- [9] BOUCHAUD O. Organisation de la prise en charge et de la prévention du paludisme en France. Médecine et Maladies infectieuses, 1999, suppl. 3, **29**, S286-294.
- [10] BOUCHAUD O, OGOBARA D, GAYE O, MBACHAM W, OGUTU B, SOUMARE M, TALISUNA A. Médecine et Maladies infectieuses. In : Mémento thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1<sup>ère</sup> édition. Doin, 24-55.
- [11] BOUREE P, BISARO F, COUZIGOU C. Paludisme et Grossesse. Revue francophone des laboratoires, 2008, **402**, 63-70.
- [12] BUXERAUD J. Mise en place d'une prophylaxie efficace du paludisme. Actualités pharmaceutiques, 2008, **47**, (476), 12-18.
- [13] CASALINO E. Paludisme. EMC-Médecine, 2004, **1**, (6), 580-591.
- [14] DEBORD T. Traitement et prévention du paludisme. Disponible sur [http://www.infectiologie.com/site/médias/enseignement/seminaires\\_desc/2008-mai/palu-descmai08-debord.pdf](http://www.infectiologie.com/site/médias/enseignement/seminaires_desc/2008-mai/palu-descmai08-debord.pdf)
- [15] DELUOL A, LEILLAYER H, POIROT J. Diagnostic du Paludisme. Disponible sur <http://www.ledamed.org/IMG/html/doc-10811.html>.
- [16] DJOGBENOU L. Lutte anti vectorielle contre le paludisme et résistance des vecteurs aux insecticides en Afrique. Médecine tropicale, 2009, **69**, 160-164.

- [17] E.Pilly . 22<sup>ème</sup> édition, 580.
- [18] FISCH A . Les obstacles à la chimio prophylaxie du paludisme. Médecine et Maladies Infectieuses, 1999, suppl. 3, **29**, S407-408.
- [19] GENTILE L. Actualités sur la prise en charge du paludisme de l'enfant de France. Archives de Pédiatrie, 2008, **15**, (9), 1507-1510.
- [20] IMBERT P. Protection anti vectorielle contre le paludisme. Révision de la Conférence de Consensus 2007. Archives de Pédiatrie, 2009, **16**, (6), 766-768.
- [21] IMBERT P, BANERJEE A. prévention du paludisme : chimio prophylaxie chez l'enfant. Archives de Pédiatrie, 2005, **12**, (6), 781-783.
- [22] LARIVEN S. Prise en charge du paludisme d'importation en France. Prévention du paludisme chez l'adulte. Médecine et Maladies Infectieuses, 1999, suppl. 2, **29**, S214-228.
- [23] LESPRIT P. Prévention du Paludisme. Médecine thérapeutique, 2002 , **8**, 1-9.
- [24] LOICHOT C. Les antipaludéens. Disponible sur [http://www.ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap16-Antipaludeens\\_2009.pdf](http://www.ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap16-Antipaludeens_2009.pdf).
- [25] LUNDWALL E, PENNETIER C, CORBEL V, DE GENTILE L, LEGROS F. Paludisme : se protéger des piqûres d'anophèles. La revue du praticien, 2005, **55**, 841-848.
- [26] MERCIER G. Perspectives, la Rédaction, la Gazette officielle du Tourisme, 2011. Disponible sur <http://www.protourisme.com>
- [27] MESSAGER M, RUIZ G, WARNET C. Conseil national du tourisme. Le poids économique et social du tourisme. Disponible sur <http://www.ladocumentationfrancaise.fr>
- [28] MINODIER P, NOEL G, BLANC P, TSAREGORODTSERA N, ROTORNAZ K, GARNIER J. La chimio prophylaxie de l'enfant voyageur. Archives de pédiatrie, 2005, **12**, (1), 53-58.
- [29] OLIVER M, WOLF A, THEFENNE H, DEMAISON X, RAPP C, SIMON F. Primaquine et actualités. Médecine tropicale, 2009, **69**, (5), 454-456.
- [30] PAGES F, ORLANDI-PRADINES E, CORBEL V. Vecteurs du paludisme : biologie diversité, contrôle et protection individuelle. Médecine et Maladies infectieuses, 2007, **37**, (3), 159-160.
- [31] SORGE F, IMBERT P, LAURENT C, MINODIER P, BANERJEE A, KHELFAOUI F, GUERIN N, GENDREL D. Protection anti vectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. Archives de pédiatrie, 2005, **12**, (16), 784-786.
- [32] SORGE F. Prévention par insectifuge chez l'enfant. Archives de pédiatrie, 2009, suppl. 2, **16**, S115-122.

[33] STEFFEN R, SCHLAGENHAUF P. La chimio prophylaxie du paludisme. Recommandations nationales et internationales : indications, efficacité et incidence des effets indésirables. Médecine et Maladies infectieuses, 1999, suppl. 3, **29**, S385-389.

[34] TARANTOLA A, ELTGES F, ARDILLON V , LERNOUT T, SISSOKO D, KENDJO E, ACHIRAFI A, THIRIA J, FLAMMAND C, ORTENZIO E, COHUET S, QUATRESOUS I, QUENEL P, FILLEUL L, GASTELLOU M. Le paludisme en France : Métropole et Outre Mer. Médecine et Maladies infectieuses, 2011, **41**, (6), 301-306.

[35] TREMOLIERES F. Chimio prophylaxie du paludisme sur terrains particuliers. Médecine et Maladies infectieuses, 1999, suppl. 3, **29**, S397-405.

[36] WERY M. Protozoologie médicale 1995. Edition de Boeck, 756-783.

# TABLES DES MATIERES

<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>CHAPITRE I : IMPORTANCE DES VOYAGES INTERNATIONAUX.....</b>	<b>3</b>
1. Importance des flux de voyages.....	4
2. Informations des voyageurs.....	6
2.1 Société de Médecine de Voyages.....	6
2.2 Les professionnels de Santé.....	6
2.2.1 Les médecins généralistes.....	6
2.2.2 Services hospitaliers de maladies infectieuses.....	7
2.2.3 Le pharmacien d'officine.....	7
2.2.4 Le rôle du Voyagiste.....	7
2.3 Autres sources d'informations.....	7
2.3.1 Ouvrages.....	7
2.3.2 Internet.....	8
<b>CHAPITRE 2 : LE PALUDISME.....</b>	<b>9</b>
1. Définition.....	10
1.1 Généralités.....	10
1.2 Les différentes espèces de <i>Plasmodium</i> .....	10
2. Epidémiologie.....	14
2.1 Dans le monde.....	14
2.2 En France.....	14
3. Cycle de développement du parasite.....	17
4. Clinique.....	19
5. Examens complémentaires.....	19
6. Diagnostic parasitologique.....	20
7. Modes de transmission.....	21
<b>CHAPITRE 3 : LA LUTTE ANTI VECTORIELLE.....</b>	<b>22</b>
1. Les répulsifs cutanés.....	23
2. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides.....	25

3. Le port de vêtements longs et amples imprégnés d'insecticide.....	26
4. Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent.....	26
5. Autres modes de protection.....	27
6. Résistances des vecteurs aux insecticides.....	27

## **CHAPITRE 4 : CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME.....28**

1. Généralités.....	29
2. Informations à recueillir avant la prescription.....	30
3. Autres paramètres guidant la chimio prophylaxie.....	31
4. Les antipaludiques utilisés en chimio prophylaxie adulte disponible en France.....	36
4.1 Schizonticides érythrocytaires.....	36
4.1.1 Les amino 4 quinoléines.....	36
la Chloroquine Nivaquine	
4.1.2 Les anti métabolites.....	38
4.1.2.1 Les antifoliniques .....	38
Le Proguanil	
Association Proguanil + Chloroquine	
4.1.2.2 Analogue de l'Ubiquinone.....	39
Atovaquone	
Association Proguanil + Atovaquone	
4.1.2.3 Les antibiotiques.....	40
La Doxycycline	
4.1.3 Les aryls amino alcools.....	41
La Méfloquine	
4.2 Schizonticides intra hépatique.....	42
4.2.1 La Primaquine	
4.2.2 La Tafénoquine	
5. Prophylaxie des résidants non immuns en cas de séjour de longue durée .....	43
5.1 Généralités.....	43
5.2 Le traitement de réserve.....	44

## **CHAPITRE 5 : LES TERRAINS PARTICULIERS..... 46**

1. La femme enceinte.....	47
2. Les enfants.....	49

2.1 Protection anti vectorielle chez l'enfant.....	49
2.2 Chimio prophylaxie chez l'enfant.....	51
2.3 Schémas prophylactique chez l'enfant.....	52
3. Les personnes âgées.....	53
4. Sujets infectés par le Sida.....	54
5. Paludisme et peau.....	54
<b>CHAPITRE 6 : LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT CONTRE LE PALUDISME.....</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>61</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>65</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
  
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
  
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



---

# PREVENTION DU PALUDISME ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE, 78 p.

Par Nelly KEPSEU

---

Le paludisme demeure un réel problème de santé publique avec près de 90 pays touchés et plus d'un tiers de la population exposée. On estime de 300 à 500 millions le nombre de cas annuels de paludisme. Le nombre annuel de décès lié à cette maladie s'élève à plus d'un million. Le paludisme est la première cause de décès infantile en Afrique, tuant un enfant toutes les 20 secondes.

La maladie est éradiquée en France métropolitaine. La majorité des cas diagnostiqués de paludisme a été contractée lors d'un séjour en zone d'endémie et constitue le paludisme d'importation.

Les moyens de prévention existant à l'heure actuelle pour le futur voyageur restent la chimio prophylaxie médicamenteuse (les médicaments antipaludiques) et la lutte anti anophélienne basée sur les mesures de prévention contre les moustiques, vecteurs des *Plasmodium*.

Le rôle joué par les professionnels de santé tient une place importante dans les efforts de lutte. Les risques particuliers des âges extrêmes, de la grossesse et des sujets immunodéprimés devront faire l'objet d'une consultation personnalisée.

---

PREVENTION OF THE MALARIA AND ROLE OF THE PHARMACIST IN THE COVERAGE

---

**Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie**

---

Mots clés :

Paludisme – Prévention – Voyageur – Chimio-prophylaxie – Lutte anti-anophélienne.